

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

Başhekim: Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

IUGG' Nİ ÖNGÖRMEDE

SERUM ADİPONEKTİN, GLUKOZ VE TM MARKER'LARININ YERİ

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. H.CAVİDAN GÜLERMAN**

DR. PERVİN ERTARGIN KARLI

ANKARA 2011

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimi yaparken bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve tezimin her aşamasında hoş görümlü yaklaşımıyla desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın **Doç.Dr.H. Cavidan Gülerman'a**;

Asistanlık hayatım boyunca hekimlik desteğini esirgemeyen sayın başhekimimiz **Op. Dr. Leyla Mollamahmutoglu'na** ;

Asistanlık hayatımın her aşamasında benden yardım ve desteğini esirgemeyen asistan Dr. arkadaşlarıma ve yine en zor zamanlarımda yanımda olan dönem arkadaşlarım **Dr. Gülşen Yarıcı ve Dr İshak Artar'a**

Tez çalışmam sırasında laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım **Çağrı BİNGÖL ve Ferhat EDEK'e**

Beni büyüten, yetiştiren , eğitim ve öğretim hayatım boyunca üstün fedakar yaklaşımları olan biricik annem **Bedriye ERTARGIN** ve babam **Hıdır ERTARGIN'a**

Vee..... nöbetlerimde bile beni yalnız bırakmayıp, zamanını hastanede geçiren, tezimi yazarken desteğini esirgemeyen , hayatımda olmasından büyük şeref ve onur duyduğum sevgili eşim..**Çağlar KARLI'ya**

SONSUZ TEŞEKKÜRLER

Pervin ERTARGIN KARLI

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	2
2. İÇİNDEKİLER.....	3
3. KISALTMALAR.....	4
4. ÖZET-ABSTRACT.....	7-8
5. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
6. GENEL BİLGİLER.....	10
6.1. IUGG	
6.1.1. TANIMLAMA VE SINIFLANDIRMA.....	11-12
6.1.2. ETYOLOJİ.....	13
6.1.2.1. MATERNAL ETYOLOJİK FAKTÖRLER.....	16
6.1.2.2. FETAL ETYOLOJİK FAKTÖRLER.....	19
6.1.2.3. PLASENTAL ETYOLOJİK FAKTÖRLER.....	21
6.1.3. IUGG TANISI	22
6.1.4. YÖNETİM.....	28
6.2. ADİPONEKTİN.....	31-33
6.3. CA-125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP.....	34
7. MATERYAL METOD.....	36
8. BULGULAR.....	38
9. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
10. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

AC: Abdominal Circumference.

ACOG: American Collage of Obstetricians and Gynecologist.

AdipoR:Adiponektin reseptör

AFI: Amniotic Fluid Index.

AFP:Alfa fetoprotein

AI:Amnion index

AGA:Apoppriate for Gestational Age

APA: Antiphospholipid Antibody.

Ark:..arkadaşları

BMI:Body Mass Index

BPD: Biparietal Diameter.

CA 125:Cancer antigen veya carbonhydrate antigen 125

CA 19-9: Cancer antigen veya carbonhydrate antigen 19-9

CA 15-3: Cancer antigen veya carbonhydrate antigen 15-3

CEA:Carsinoembrionic antigen

CDC:Center for Disease Control

CMV: Cytomegalovirus.

CRL: Crown Rump Length.

CRP: C Reaktif Protein

DNA:Deoksi ribonükleik asit

DM:Diabetes Mellitus

EFBW: Estimated Fetal Birth Weight.

ELİSA:Enzyme Linked İmmuno-Sorbent Assay

FL:Femur Length

GDM:Gestasyonel diabetes mellitus

GFR: Glomerular filtration rate

GİS:Gastrointestinal sistem

Hb: hemoglobin

HbA1c:Hemoglobin A1c

HC: Head Circumference.

Hcg:Human Chorionic Gonadotropin

HDL:High –density lipoprotein

HIV: Human Immunodeficiency Virus.
HSV: Herpes Simplex Virus
HT: Hypertension.
IGF: Insulin –like Growth Factor.
IR: İnsülin reseptör
IU: İntra uterin
IVF: In Vitro Fertilization
İUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği
KDa: KiloDalton
LBW: Low Birth Weigth
LGA: Large for Gestational Age
MCA: Middle Cerebral Artery.
MSAFP: Maternal Serum Alpha-Fetoprotein.
N: Sayı
NST: Non-Stress Test
NT: Nuchal translucency
Ort: Ortalama
P: Güvenirlilik
PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A
PE: Preeklampsi
PI: Pulsatility Index.
PID: Pelvic inflammatory disease
PIH: Pregnancy Induced Hypertension.
PCR: Protein C reseptörü
R: Regresyon
RCOG: Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologist.
RI: Resistance Index.
SAT: Son Adet Tarihi.
SD: Standard Deviation.
S/D: Sistol/Diastol
SGA: Small for Gestational Age.
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
Tbc: Tüberküloz

TİT: Tam İdrar Tahlili.

TNF :Tumor Necrosis Factor

TGF:Transforming Growth Factor

USG: Ultrasonografi.

VSD:Ventriküler Septal Defekt

VZV:Varicella Zoster Virus

WHO:World Health Organisation

TABLolar VE ŞEKİLLER

Şekil -1:IUGG' de etiyolojik faktörler

Şekil-2: Uterin arter'in doppler ile görüntülenmesi ve her üç trimester'e ait uterin arter doppler görüntüleri

Şekil-3: Uterin arter'de diastolik çentiklenme görüntüsü

Şekil -4: Normal uterin arter doppler görünümü

Şekil-5: Umblikal arter' de giderek kaybolan ve ters dönen diastolik akım görüntüsü

Şekil-5: Umblikal arter' de giderek kaybolan ve ters dönen diastolik akım görüntüsü

Şekil-6: Orta serebral arter dopler paterni, sağ üstte normal, sağ altta İUGG olan fetüsteki MCA paterni

Şekil- 7: Duktus venosusta ters dönmüş "a" dalgası

Şekil -8: IUGG'den şüphelendiğinde takip edilecek algoritma

Şekil -9: IUGG tanısı konulmuş hastada takip ve tedavi algoritması

Şekil-10: CA-19-9 ve CEA'ya ait gruplar arasındaki dağılım farklılıkları

Şekil-11: Adiponektin'in dağılım grafiği

Tablo-1: Adipositokin

Tablo- 2: İstatistiksel olarak gruplararası bir farklılık saptanmayan demografik özellikler

Tablo-3 : İstatistiksel olarak gruplararası bir farklılık için saptanan demografik özellikler

Tablo-4: İstatistiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanan özellikler

Tablo-5: Adiponektinin istatistiksel olarak gruplar arasındaki dağılım

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı IUGG olan hastalarda adiponektin, glukoz, CA-125, CA 15-3, CA 19-9, CEA ve AFP'nin maternal serumda bakılarak bunların tek başına veya değişik kombinasyonlar halinde bakılması durumunda IUGG'yi öngörmedeki yerini belirlemektir.

MATERYAL METOD: Toplam 89 hastada yapılan çalışmanın, **hasta grubunu;** IUGG tanısı almış 44 hasta **kontrol grubunu;** Antenatal polikliniğine başvuran 45 hasta oluşturdu. Hasta grubunu, Perinatoloji Kliniğinde yatmakta olan hastalar, kontrol grubunu ise normal takiplerine gelen, randomize olarak seçilmiş ve takiplerinde bildirilen bir hastalık olmayan gebeler oluşturdu. Bu hastalar Ocak 2010 –Mart 2010 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve yaşları 18-40 arasında olan gebelerdi. 28. gebelik haftası üzerinde olup IUGG gelişmiş 44 gebeden 7 tanesi maternal hastalığa sahip olması nedeniyle çalışmadan çıkarılarak 37 hasta ile 1. çalışma grubu (hasta grubu) ve yine aynı haftalardaki 45 normal hastadan 2. çalışma grubu (kontrol grubu) oluşturuldu. Bu hastaların serumlarında adiponektin, glukoz, CA -125, CA 15-3, CA 19-9, CEA ve AFP düzeyleri ölçüldü. Hastaların anamnez ve ultrasonografik bulguları standart koşullarda kayıt altına alındı. İstatistiksel değerlendirme % 95'lik ve %99' luk güven aralığında $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için Independent samples t-test, Manny-Whitney U Test ve frekans dağılımı testleri kullanıldı.

BULGULAR: Yapılan tanımlayıcı istatistiksel analizler sonucunda yaş, gravida, parite, yaşayan, abort, küretaj, takip durumu, sigara, akrabalık durumu ve kan grubu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık. Gebelik haftası, USG haftası, amnion mayi, doppler ve gebelikte alınan kilo ile kanda bakılan glukoz, AFP, CA 125, CA 19-9, CEA ve adiponektinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk. Hasta grubunda AFP'yi 1.5 kat daha düşük ($p=0,002$), CA 125 'i 1.4 kat daha düşük ($p=0,038$), CA 19-9'u 2 kat daha yüksek ($p=0,012$), CEA'ni 7 kat daha yüksek ($p=0,026$) ve adiponektin'i 1.6 kat daha yüksek ($p=0.01$) tespit ettik ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

SONUÇ: Serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunması bize IUGG'nin serum adiponektin düzeylerini arttırdığını ve adiponektin'e glukoz, AFP, CA 125, CA 19-9 ve CEA'nın ilave edilmesinin IUGG öngörmede birer marker olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: IUGG, Adiponektin, Glukoz, CA -125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of the study to predict the possibility of the IUGR in case of examining it with the help of many different markers which mentioned in the study by leaving the adiponektin alone or by examining within a different combination.

MATERIAL METHOD: The study works on two groups on total 89 patients between the age of 18-40; 44 IUGR patients who are in Dr Zekai Tahir Burak Woman Health and Research Hospital on and randomly chosen 45 patients who applied Antenatal clinic for regular check between January 2010 – March 2010. Two experiment groups are formed, first group includes 44 IUGR patients in their 28th week of their pregnancy but 7 of them were taken out from the group due to the maternal illness and the second group includes 45 normal patients who are in the same weeks as a control group. With the method of ELISA with adiponektin in the serum of these patients and in the laboratory of biochemistry and hormone, uric acid Ferritin, Cystatin C, IL-6, CRP, Glucose, LDH, Hb A1c, Protein C, Protein S, Homocystein, PAPP-A, CA -125, CA 15-3, CA 19-9, CEA ve AFP were measured. Under normal circumstances Medical and ultrasound findings of the patients were recorded. Statistical evaluation was accepted as %95-%99 interval confidence and difference between the groups $p < 0.01$ - $p < 0.05$ are meaningful. Independent samples t-test, Manny-Whitney U Test and frequency range were used for statistical analising.

RESULTS: As a result of the descriptive statistical analysis of age, gravida, parity, living, Abort, curettage, follow-up status, Smoking, Relationship status, and blood group we could not observe any significant difference between groups. And besides, for Cystatin C, hemoglobin A1c, CRP, ferritin, IL-6, PAPP-A, uric acid, LDH, Homocysteine, Protein C, Protein S and CA 15-3 ($p < 0.05$ for) we did not observe statistically significant difference. However we found out on Ferritin's patients 1.5 times higher ($p = 0.166$), on PAPP-A patient group 2.3 higher ($p = 0.328$) and on CRP patient group 1.5 times less ($p = 0.712$). We have found out that Gestational week ultrasound, amniotic fluid, Doppler, weight gain during pregnancy, AFP, CA 125, CA 19-9, CEA and adiponektin are statistically significant. We have detected and found AFP patient group 1.5 times lower ($p = 0.002$), CA 125 1.4 times lower ($p = 0.038$), CA 19-9 2-times higher ($p = 0.012$), CEA 7 times higher ($p = 0.026$) and Adiponektin 1.6-times higher ($p = 0.01$) and they are statistically significant.

CONCLUSION: It shows that higher serum Adiponektin levels increase levels of IUGG's Adiponektin level and besides adding AFP, CA 125, CA 19-9, CEA, PAPP-A to Adiponektin as a marker may be used in various combinations for predicting IUGR.

KEY WORDS: IUGG, Adiponektin, Glukoz, CA -125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP.

GİRİŞ VE AMAÇ

IUGG perinatal mortalitenin prematürüreden sonra ikinci sıklıktaki nedenidir. IUGG'de normal gelişim gösteren fetustan 6-10 kez daha fazla perinatal mortalite görülmektedir. Ölü doğmuş fetusların yaklaşık % 30 kadarında gelişme geriliği tesbit edilmektedir. Öte yandan IU asfiksi bulgusu gösteren fetusların % 50 sinde de IUGG tespit edilmektedir (1). Birleşik devletlerde her yıl doğmakta olan neredeyse 4 milyon yenidoğanın yaklaşık %10' u düşük doğum ağırlıklı (LBW) olarak sınıflandırılmaktadır.

Düşük doğum ağırlıklı terimi sık bir şekilde <2500g olan doğum ağırlığını tanımlamak için postnatal olarak pediatristler tarafından kullanılmaktadır. Antenatal dönemde gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) ve IUGG terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. Bununla birlikte gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) terimi pek çok sebebe bağlı olarak küçük olan ve değişik prognozlar gösteren bir grup fetusu kapsamaktadır. Bu etiyolojiler arasında enfeksiyonlar, konjenital malformasyonlar, anöploidi, çoğul gebelikler, maternal hastalıklar, malnutrisyon ve normal veya konstitusyonel olarak küçük fetuslar yer almaktadır.

IUGG terimi ise SGA'nın bir alt grubunu ve daha spesifik şekilde patolojik olarak küçük fetusları tanımlamaktadır. IUGG'de problemin kapsamı yalnızca fetusun morbidite ve mortalitesini arttırdığından değil ayrıca fetusun ileride yenidoğan ve erişkin dönemlerinde de bunları arttırmasından dolayı genişler. 1990'ların başlarında erişkin hipertansiyon, kalp hastalığı, inme ve diyabet gibi IUGG uzun dönem sekellerini araştırmak amacıyla çok sayıda epidemiyolojik çalışma ve hayvan çalışması yapılmaya başlanmıştır. Erişkin hastalıkların orijini olarak fetal progamlama teorisi, "Barker hipotezi"olarak adlandırılmaktadır (2).

Perinatal ölüm sıklığı ,büyüme kısıtlılığı olan olguların genelinde 120/1000 gibi yüksek oranlara çıkarken sakat doğumlar hariç tutulduğunda, 80/1000 oranında bildirilmiştir. IUGG olup yaşayanlarda, doğum eyleminde asfiksi sıklığı %50 ye kadar yükselebilir (3). Doğum öncesi dönemde uygun tanı ve yönetim ile büyüme kısıtlılığı olan fetusta olumsuz sonuçlara neden olan bazı perinatal sorunların önlenmesi mümkündür.

Bizim bu çalışmada amacımız, IUGG olan hastalarda ve herhangi bir hastalığı veya takiplerinde patolojik bir bulgusu olmayan normal hastalarda adiponektin, CA -125, CA 15-3, CA 19-9, CEA ve AFP değerlerinin venoz kandan alınan örneklerdeki değişimine bakıp, bu değişim oranlarının IUGG'ni öngörmedeki önemini prediktivitesine bakmak suretiyle görmek ve ileride bunların birer takip marker'ı ve hastalığın oluşmadan önce belirlenmesinde ve oluşması durumunda daha yakın takip edilmesini sağlayarak bu hastalarda gelecekte uzun dönem morbidite ve mortalitenin maksimum düzeyde önüne geçebilmektir.

GENEL BİLGİLER

1.İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

TANIMLAMA

1963'te Denver 'dan Lubchenco ve çalışma arkadaşları belirli bir gebelik haftası için beklenen fetal boyutun, böylece büyümenin normal değerlerini ortaya koyma çabası içerisinde gebelik yaşı ile doğum ağırlıklarının ayrıntılı karşılaştırmalarını yayınlamışlardır (4). Battaliga ve Lubchenco (1967) daha sonra gebelik yaşı için küçük (SGA) bebekleri gebelik yaşına göre ağırlıkları 10. persantilin altında olarak tanımlamışlardır (5). Manning ve Hohler (1991) ve Gardosi ve Arkadaşları (1992) konvansiyonel olarak gebelik yaşı için küçük tanısı konulan bebeklerin % 25-60'ının annenin etnik grubu, paritesi, ağırlığı ve boyu gibi doğum ağırlığını belirleyici faktörler göz önüne alındığında uygun olarak büyümüş oldukları sonucuna vardılar (6). Seet ve Peng (1998) fetal ölüm riskine dayalı engellenmiş büyüme sınırının doğum ağırlığının on beşinci persantiline kadar yükseltilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Seeds, 1984'te doğum ağırlığının 5. persantilin altında olmasına dayanan bir tanım öne sürmüştür. Usher ve Mc Lean (1969) fetal büyüme standartlarının normal sınırların ± 2 standart sapmayla tanımlandığı ortalama değerlere dayandırılması gerektiğini savunmuştur. Çünkü bu tanım gebelik yaşı için küçük bebeklerin oranını onuncu persantili kullanılarak %10 dan, doğumların %3'üne sınırlayacaktır. Klinik olarak bakıldığında Usher ve Mc Lean tarafından öne sürülen bilgi en mantıklısı gibi gözükmektedir (4).

1961 de WHO prematüre olarak sınıflandırılan bebeklerin çoğunun aslında erken doğmadığını belirterek, 2500 gr altındakileri düşük doğum (LBW) olarak adlandırılmıştır (7). 1961'de Warkany ve Arkadaşları, bebekler için ağırlık, boy ve baş çevresinin normal değerlerini yayınlamış, bu da fetal büyüme kısıtlılığını tanımlamaya yardımcı olmuştur (2).

Normal fetus büyümesi, hücre düzeyinde hiperplazi ve hipertrofiyi içerir. Fetal büyüme etkinliklerinde bozulma, hücre sayısı, büyüklüğü veya her ikisinde azalmasına yol açabilir ve anormal vücut ağırlığı ile sonuçlanır. Ultrasonografinin kullanılmaya başlaması ile fetusa ait büyüme bozukluklarının çalılışması ve tanınması doğum öncesi döneme yayılmıştır.

Büyüme ,1960'lı yıllardan beri sadece doğum ağırlığına göre:

- Düşük doğum ağırlığı (LBW,<2500 gr)
- Çok düşük doğum ağırlığı(<1500 gr)
- Çok çok düşük doğum ağırlığı (<1000 gr)
- İri bebek(makrozomi,>4000 gr)

şeklinde sınıflandı. Lubchenco, Usher ve Mc Lean sadece aynı gebelik haftasındaki olgularda gerçek doğum ağırlığının beklenen doğum ağırlığı ile karşılaştırılmasının olumsuz sonuç riski olan ufak yenidoğanları saptadığını gösterdiler (8-12). Gebelik yaşına göre 'hafif' ve 'ağır' kavramlarının benimsenmesi, 1970'li yıllarda toplum tabanlı başvuru aralıklarının kullanıma girmesine hizmet etti ve büyümenin doğum ağırlığı yüzdeliklerine (persantil) göre sınıflamasına izin verdi. Bu durum halen geçerli olan ,

- Gebelik yaşına göre çok ufak (<3.persantil)
- Gebelik yaşına göre ufak (SGA ,10. persantil)
- Gebelik yaşına göre uygun (AGA,10-90.persantiller arası)
- Gebelik yaşına göre büyük(LGA,>90. persantil)

şeklinde sınıflama ile sonuçlandı (13-14).

Ufak yenidoğanın saptanılmasında doğum ağırlığı yüzdelikleri üstün olmakla birlikte büyümenin orantısallığını ve bireyin büyüme potansiyelini açıklamada yetersizdir. Bu nedenle normal doğum ağırlığı persantiline sahip fakat gecikmiş büyüme nedeniyle anormal vücut oranlarına sahip olanlar gözden kaçabilir. Benzer şekilde doğum ağırlığı persantilleri genetik potansiyel nedenli normal büyüyen ufak yenidoğan ile bir hastalık sürecine bağlı büyümesi kısıtlanmış yenidoğanı birbirinden ayıramaz.

Anormal vücut kitlesi veya oranlarının saptanılması antropometrik ölçümlere dayanır ve oranlar nispeten cins ve ırktan, kesin olarak gebelik yaşından bağımsızdır ve bu nedenle geleneksel doğum ağırlığı persantillerinden de bağımsızdır (15).

Ponderal indeks $[(\text{doğum ağırlığı}/\text{boy}) \times 100]$, IUGG ve iri bebeklerin tanısında yüksek doğruluğa sahiptir (16-17-18). Bu gösterge, perinatal ölüm ve hastalık ile geleneksel doğum ağırlığı persantillerinden daha yakın ilişki gösterir. Fakat orantılı olarak büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanları atlayabilir (19-20).

IUGG' DE SINIFLANDIRMA

Patolojinin ortaya çıkış zamanı ve ultrasonografi ölçümleri göz önüne alınarak IUGG iki sınıfa ayrılmaktadır.

1. Simetrik
2. Asimetrik

1977 yılında Campbell ve Thomps yaptıkları çalışmada IUGG olan fetusları Simetrik ve Asimetrik olarak gruplara ayırmak için USG 'de baş çevresini, abdomen çevresine (HC / AC) oranlamışlar, 500 normal fetusu inceleyerek HC / AC oranı için tablo oluşturmuşlar ve uteroplasental yetmezlik riski altında olan 31 fetusda bu tablonun kullanımını değerlendirmişlerdir. HC /AC oranı %95'in üzerinde olan fetusların, %70'ini Asimetrik olarak tanımlamışlardır (21).

Genellikle ilk 16 haftada ortaya çıkan olumsuz etkiye bağlı hücre sayı ve büyüklüğünde azalma ile sonuçlanan büyüme sürecine etki fetusta simetrik gelişme geriliğine neden olur. Sonuçta vücudun bütün kısımları aynı oranda etkilenecek orantılı gelişme geriliğine neden olur. Anöploidi, anöploidi olmayan sendromlar ve viral enfeksiyonlar hücrede hiperplazi aşamasında büyümeye etki eder ve simetrik IUGG ile sonuçlanır. Asimetrik gelişme geriliğinde karın çevresi ve alt vücut bölgeleri gelişiminde belirgin gerilik mevcutken baş gelişimi korunmuştur. Asimetrik büyüme şekli iki süreçten kaynaklanır. İlki kısıtlı besin desteği sonucunda glikojen depolarının tükenmesine bağlı olarak karaciğer hacminin azalması ve bunun sonucunda karın çevresinde azalma olmasıdır. Diğeri ise plasenta kan akım direncinde artış sonucu sağ kalbin önündeki yükün artması, bunun sonucunda merkezi şantlar ve fetal dolaşımda paralel düzenlemeye bağlı olarak kalp debisinin sol ventriküle doğru yönelmesidir. Böylece vücudun üst kısmına kan ve besin desteği artarak beyinde rölatif korunma sağlanmaktadır (21-22).

Uteroplasental yetmezlik genellikle asimetrik büyüme kısıtlılığı ile birlikte dir. Anöploidi, anöploidi olmayan sendromlar ve viral enfeksiyonlar, büyüme işlevini bozar veya hücrede

hiperplazi aşamasında büyümeye etki eder. Bu sorun, genellikle simetrik büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanır (23). Önceleri simetrik gelişme geriliğinin daha az görüldüğü ve prognozunun daha kötü olduğu düşünülmekteyse de son çalışmalar bunun aksini göstermektedir. 2000 yılında Dashe ve ark. tarafından 1364 SGA'lı çocuğu kapsayan çalışmada simetrik büyüme kısıtlılığının daha çok görüldüğü ve asimetric olana göre daha iyi prognozlu olduğu ortaya konmuştur (25). Bu çalışmada gelişme geriliğinin simetrik veya asimetric oluşunun klinik yönetimde çok da fazla önem taşımadığı da ortaya konmuştur.

ETYOLOJİ

Fetal gelişme sırasında meydana gelen etkinin tipi ve zamanlaması fetusun sonraki gelişmesi ve morfolojisini belirleyecektir. Fetal büyüme ilk trimester de temelde hiperplazi ile (hücre sayısında artma), ikinci trimesterde hiperplazi ve hipertrofi ile (var olan hücre büyüklüğünde artma) ve üçüncü trimesterde esas olarak hipertrofi ile karakterizedir. Patolojinin başladığı trimesterde hakim olan büyüme tipine bağlı olarak simetrik veya asimetric olarak etkilenir. İki tip arasında belirgin kesişme olduğundan vücut yapısı tek başına etyolojiyi belirlemek için kullanılamaz (2). IUGG'de etyolojik faktörler maternal, fetal ve plasental olarak üçe ayrılır. Bu faktörler şekil-1' de özetlenmiştir.

A)MATERNAL ETYOLOJİK FAKTÖRLER

1)Maternal hipertansif hastalıklar

a)Gebeliğin neden olduğu HT

*Proteinürisiz ve patolojik olmayan HT

*Preeklampsi

* Eklampsi

b)Kronik HT

c)Gebelikte akut HT ile birlikte süperempoze olmuş kronik HT

*Süperempoze preeklampsi

*Süperempoze eklampsi

d)Transient (geçici) HT

2)Maternal otoimmün hastalıklar

3)Maternal kronik sistemik hastalıklar

4)Annenin yaşam tarzı

5)Annenin kullandığı terapötik ajanlar

6)Maternal malnutrisyon

B)FETAL ETYOLOJİK FAKTÖRLER

****Anöplöidi**

****Fetal malformasyonlar**

****Perinatal enfeksiyonlar**

****Pretem doğum**

****Çoğul gebelikler**

C)PLASENTAL FAKTÖRLER

****Plasental tümörler**

****Mozaizm**

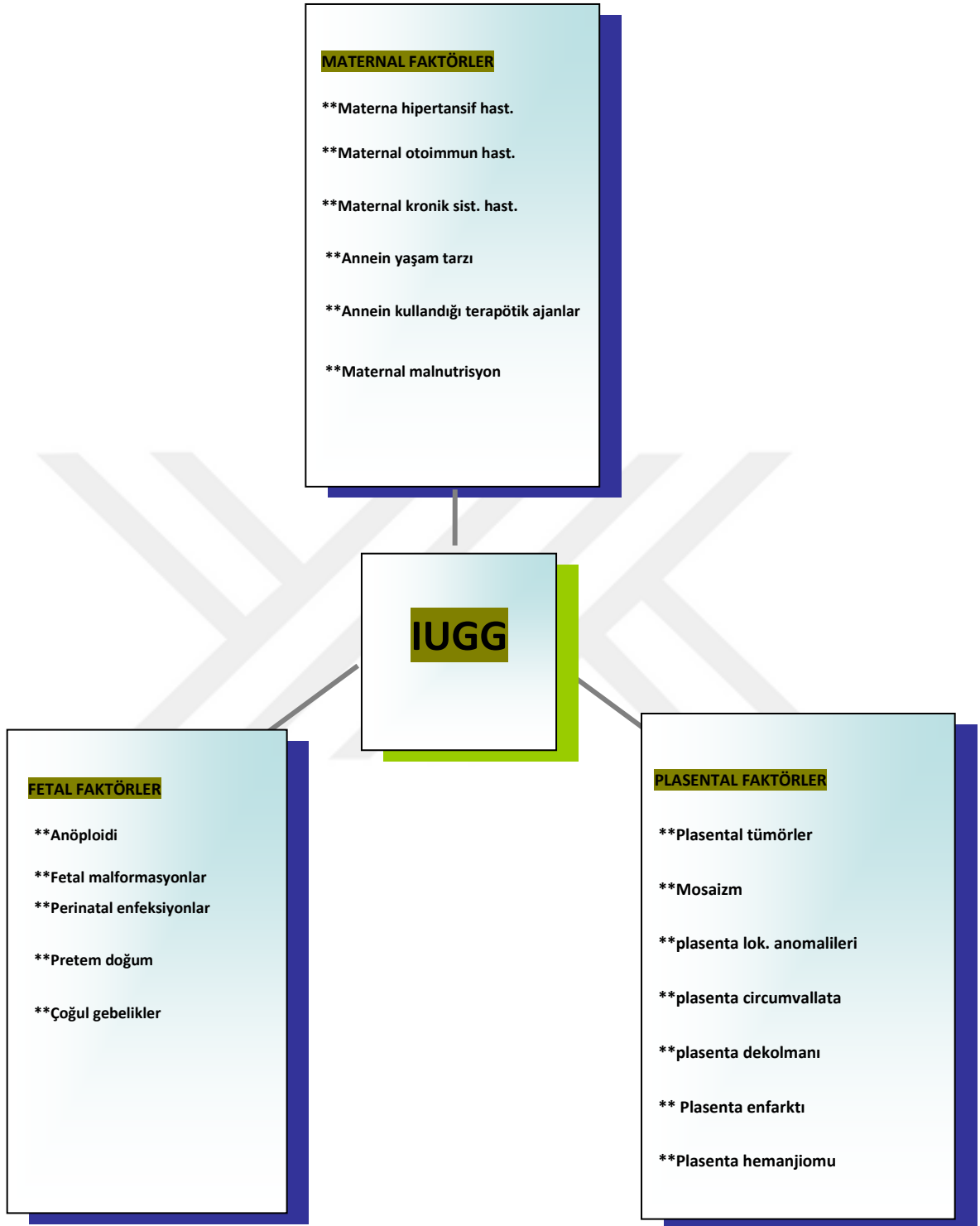
****Plasenta lokalizasyon anomalileri(plasenta previa, accreata)**

****Plasenta circumvallata**

****Plasenta dekolmanı**

****Plasenta enfarktı**

****Plasenta hemanjioma**



Şekil -1:IUGG' de etiyolojik faktörler

A)MATERNAL ETYOLOJİK FAKTÖRLER

A1)MATERNAL HİPERTANSİF HASTALIKLAR:

Fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerin %30-40'ında annede hipertansiyon görülmektedir. Preeklampsi, otoimmün hastalıklar, kronik nefropati, pregestasyonel diyabet gibi annenin herhangi bir vasküler hastalığı fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir.

-**Preeklampsi** ; İUGG sıklığını 4 kat artırmakta ve preeklampsi ne kadar şiddetliyse ,ne kadar erken başlamışsa gelişme geriliği de o kadar ciddi boyutta gelişmektedir.

-**Transient (geçici) HT**; Preeklampsinin veya kronik HT' nin diğer belirtilerini göstermeksizin midtrimester sonrası veya postpartum ilk 24 saatte ortaya çıkan kan basıncı yükselmeleridir (26,27).

-**Kronik HT** ; hipertansiyon gebelikten önce mevcuttur ve gebelikten sonra kalıcıdır.

-**Akut hipertansiyon ile süperempoze olmuş kronik hipertansiyon**; gebelikte akut HT ile birlikte var olan HT gebelik nedeniyle kötüleşir.

-**Gestasyonel proteinüri**; gebelik sırasında HT, ödem, renal enfeksiyon veya bilinen renovasküler hastalık yokluğundaki proteinürüdür. Proteinüri 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein veya gelişigüzel alınmış bir idrar örneğindeki yarı kantitatif reaksiyonun +2 veya üzerinde olması olarak ifade edilmektedir.

PREEKLAMPSİ:

Preeklampsi nedeni tam olarak açıklanamamış, insan gebeliğine özgü bir multisistem bozukluğudur. Perinatal ölümlerin, preterm doğumların, İUGG'nin ve gelişmiş ülkelerde maternal mortalitenin (%15 -20) majör nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Preeklampside karşımıza çıkan anahtar bulgular, preeklampsi nedenlerini immün maladaptasyondan kaynaklanan yüzeysel plasentasyon, azalmış anjiyojenik büyüme faktörleri ve dolaşımda artmış plasental debristen kaynaklanan maternal immün cevap olarak sunmaktadır (28).

Preeklampsi, gebelikte hipertansiyona eşlik eden proteinüri ve /veya ödem olarak tanımlanmaktadır. Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastanın, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90 mmHg ve daha yüksek olması ya da önceki değerlere

göre sistolik basınçta 30 mmHg, diastolik basınçta ise 15mm Hg' lik artış olması HT açısından tanı kriteridir. Preeklampside, 20-22. gebelik haftasından itibaren annenin spiral arteriollerinde, intimal kalınlaşma ile bu arteriollerin media tabakasında fibrinoid dejenerasyon, buna bağlı lümende daralma ve plasental yatakta daralma ile karakterize, değişiklikler oluşmaktadır (29).

Preeklampsi hastalarında görülen IUGG temel nedeni plasental vasküler yataktaki kan miktarının azalmasıdır. Normal gebeliklerde damarlardaki mükuloelastik dokunun kaybolması damarların genişlemesine ve intervillöz alanlara daha çok kan akımına neden olurken, hipertansiyonla seyreden gebeliklerde bu mekanizmada bozukluk meydana gelmektedir. İkinci trimesterde endovasküler trofoblast migrasyonu inhibe olmakta, uteroplental arterlerin myometriyal segmentleri daralmakta ve uyaranlara yanıt verir hale gelmektedir. Preeklampsi vakalarında genelde asimetrik fetal büyüme kısıtlılığı görülmektedir. Fetal baş büyümesi normal , ancak karaciğer, kalp, timus, dalak, pankreas ve adrenal bezin boyutları küçüktür. Gebeliğe bağlı hipertansiyonda, gebelikte olması gereken kan hacmindeki artışın olmadığı veya sirküle olan hacimde azalma olduğu ve bu azalma ile büyüme kısıtlılığının doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (30,31,32).

A2)MATERNAL OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Gebelikte maternal otoimmün hastalıklar özellikle de vasküler yapıları tutan tipleri İUGG ile ilişkili bulunmuştur. Antifosfolipid antikor sendromu olan annelerde, fetal büyümenin kötü etkilendiği izlenmiştir. İki sınıf antifosfolipid antikor fetal büyüme kısıtlılığına sıklıkla eşlik etmektedir;

-Antikardiolipin antikor

- Lupus antikoagulanı

Yasuda ve ark. yaptıkları çalışmada doğum kilosu 10. persantilin altında olan bebeklerin annelerinin %24'ünde APA pozitif çıkmıştır (33). SLE'de, kanda dolaşan otoantikorlar ve lupus antikoagulanına bağlı gelişen plasental infarktüs ve intervillöz trombüsler oluşmaktadır.Sonuçta bu trombüsler de plasental patolojilere yol açmaktadır. Ayrıca lupus antikoagulanı nedeniyle vasküler endotel hücrelerden prostasiklin salınımı inhibe olmakta ve trombositlerdeki hücre zarı lipidleri eriyerek tromboksan A2 nin serbestleşmesine neden olmaktadır. Bu da plasental vasküler yataktaki kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Renal tutulumu olan SLE li hastalarda IUGG riski daha da artmaktadır (34). Ayrıca SLE olan

annelerden APA pozitif olanlarda, olmayanlara göre 3 kat daha fazla ölü doğum riski vardır (35).

A3)MATERNAL KRONİK SİSTEMİK HASTALIKLAR

Annenin renal hastalıkları, renal disfonksiyon ve hipertansiyon nedeniyle plasental kan akımında azalmaya ve dolayısıyla IUGG'ne neden olmaktadır (36). Siyanotik kalp hastalığı olan gebelerde, IUGG normal populasyondan 10 kat fazla, gebelikten önce düzeltme ameliyatı geçiren gebelerde ise 5 kat fazla görülebilmektedir. Özellikle orak hücreli anemi olmak üzere, tüm ciddi anemilerde (Hb<10 g/dl) IUGG sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Orak hücreli anemide arkuat arterlerde meydana gelen oraklaşmanın buna neden olduğu düşünülmektedir (37).

A4) ANNENİN YAŞAM TARZI

Annenin kullandığı bağımlılık yaratan bazı maddelerin de fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Maternal sigara içimi büyüme ve gelişme geriliklerinin % 30-40'ından sorumlu olabilmektedir. İçilen sigara sayısı ile orantılı olarak fetal tartı alımında gerilik olmaktadır.Yapılan bir çalışmada, günde 11 ve üstünde sigara içen annelerin bebeklerinde yaklaşık 330 gr kilo kaybı ve 1.2 cm boy kısalığı olduğu saptanmıştır (38). Gebelikte sigara içimi ile IUGG arası ilişki, nikotin, karbon monoksit, siyanit gibi metabolitlerin hemodinamiğe etkisi ile açıklanmaktadır. Sigara içenlerde azalmış plazma volüm artışı, maternal plazma karbonmonoksit seviyesi, maternal kan vizkozitesi ve buna bağlı gelişen artmış fetal kan karbonmonoksit seviyesi ve fetal kan vizkozitesi sonucunda fetal gelişim etkilenmektedir.Gebelikte kan volümünün artmasına bağlı olarak total oksijen kapasitesi artmasına rağmen,sigara içen annelerde nikotinin vazokonstriktör etkisi ile uteroplasental sirkülasyon bozulurken, karbonmonoksit oksijen ile bağlı olan hemoglobinle reaksiyona girerek oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Pasif sigara içicilerinde bile IUGG sıklığı artmaktadır (39,40,41,42,43,44,45). Eslik eden sistemik hastalık(HT gibi) varlığında artar. Hipertansif olan ve sigara içen bir annenin SGA'lı bebek doğurma olasılığı %40 iken, hipertansiyonu olmayan ancak sigara içen bir annede bu olasılık %5'dir (46).

Gebelikte alkol tüketimi fetal alkol sendromu veya fetal alkol spektrum hastalıklarına neden olabilir (47). Bu fetuslarda dismorfik özellikler ve mental retardasyonla beraber fetal büyüme kısıtlılığı önemli özelliklerinden biridir. Alkolün özellikle ilk trimesterde kullanımı

fetal alkol sendromuna yol açmakta, son trimesterde kullanımını ise fetal ağırlığı azaltmaktadır. Plasentanın alkol metabolitlerini yeterince elimine edememesi ve fetal dokuların alkolü elimine etme hızının maternal dokulara göre daha yavaş olması nedeniyle fetus maternal alkol alımından etkilenmektedir (48,49). Yapılan son çalışmalarda intrauterin kokain maruziyetinin de fetal büyümeyi yavaşlattığı tespit edilmiştir (50).

A5)ANNENİN KULLANDIĞI TERAPÖTİK AJANLAR

Bir çok terapötik ajanın İUGG ne neden olabildiği gösterilmiştir.Özellikle antineoplastik ajanlar, antikonvulzanlar, beta blokerler ve steroidlerin bu etkileri bilinmektedir.Bu nedenle bu ilaçlar kullanılırken fayda/zarar hesabı yapılarak kullanılmaktadır. Steroidler için yapılan çalışmalarda, 34. gestasyonel haftadan evvel fetal akciğer maturasyonunun tamamlanması adına tek kür steroid kullanımının fayda sağladığı gösterilmiştir (51).

A6)MATERNAL MALNUTRİSYON

Annenin gebelik boyunca aldığı kilonun yetersizliği fetal büyümeyi malnutrisyon derecesine göre etkilemektedir (52). Doğum ağırlığı üzerine en belirgin etki son trimesterde olmaktadır. Yapılan çalışmalar 40. gebelik haftasına kadar alınan kilo 10 kg'ın altında ise belirgin İUGG riski oluştuğunu göstermektedir (53,54).

B)FETAL ETYOLOJİK FAKTÖRLER

B1)ANÖPLOİDİ

Fetal kromozomal anomaliler, İUGG ile yakından ilişkilidir. Fetal büyüme kısıtlılığı olanların yaklaşık %7'sinde anöploidiye rastlanır. Rochelson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, otozomal trizomili fetusların plasentalarının tersiyer stem villuslarında müsküler arterlerde azalma tespit etmişler ve bunun plasental yetmezliğe ve ağır fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açtığını göstermişlerdir (55). Trizomi 21'lerde %30 oranında büyüme kısıtlılığı görülürken bu oran trizomi 18'de %90'dır.Trizomi 21' e eşlik eden büyüme ve gelişme geriliği daha hafif iken, özellikle trizomi 13 ve18 'li fetuslarda ağır büyüme ve gelişme geriliği saptanmaktadır. Anöploidi riski simetrik IUGG ve konjenital anomali

varlığında artmaktadır. Ancak asimetrik fetal büyüme kısıtlılığı olanların çoğunda yapısal anomaliye rastlanmamış ve 23. haftadan sonra olanlarda kromozomal anomali izlenmemiştir. IUGG olan bir bebek saptandığında eşlik eden bir kromozomal anomalisi olma olasılığının %10'un altında olduğu saptanmıştır (56). Erken başlangıçlı büyüme kısıtlılığı olanlarda trizomi 13 ve 18 olma riski yüksek bulunmuştur (57).

B2)FETAL MALFORMASYONLAR

CDC tarafından yapılan toplum bazlı bir çalışmada, konjenital malformasyonlu bebeklerin %22'sinde büyüme kısıtlılığı saptanmıştır (58). Bu bebeklerin çoğunda konjenital kalp defekti, anensefali ve batın ön duvar defekti olduğu görülmüştür. SGA ile bağlantılı olan kalp defektleri arasında Fallot tetralojisi, sol kalp hipoplazisi, pulmoner stenoz ve ventriküler septal defekt (VSD) yer almaktadır. Herhangi bir malformasyon veya anöploidi olmadan da tek umbilikal arter varlığında büyüme kısıtlılığı görülebilmektedir.

B3)PERİNATAL ENFEKSİYONLAR

IUGG'nin %5-10'u intrauterin viral veya protozoal enfeksiyonlara bağlanmaktadır. Viral ajanlar arasında Rubella, CMV, HIV ve VZV yer almaktadır. Büyüme kısıtlılığının mekanizması olarak da hücre sayısının enfeksiyona bağlı olarak azalması öne sürülmektedir. Protozoal enfeksiyonlardan fetal büyüme kısıtlılığı yapanlar malarya ve toksoplazmadır. Son yapılan çalışmalarda özellikle malaryanın anne ve fetus sağlığına geniş olumsuz etkileri saptanmıştır.(59) Bakteriyel enfeksiyonların ,büyüme kısıtlılığı nedenleri arasında çok yer almasa da, subklinik bakteriyel enfeksiyon ve inflamasyonların koryoamnionite neden olarak fetal gelişimi etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca ekstragenital enfeksiyonlar da fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada annede periodontal enfeksiyonların preterm eyleme ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı gösterilmiştir (60).

B4)PRETERM DOĞUM

Prematürite ile fetal büyüme kısıtlılığı arasındaki ilişki uzun zamandan beridir bilinmektedir (61). Bu ilişki fetus kendi büyüme potansiyeline göre değerlendirildiğinde daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, spontan preterm eylemlerde, 35. haftadan evvel doğanların %30'unun 10. persentilin altında olduğu, 37. hafta

ve sonrasında doğanların ise sadece %4.5'inin 10. persentilin altında olduğu gösterilmiştir (62). İUGG olan fetusun intrauterin ortamdaki stres faktörlerine cevap olarak preterm eylemi başlattığı düşünülmektedir (63).

B5)ÇOĞUL GEBELİKLER

Çoğul gebelikler gebeliğin devamını sağlayabilmek için intrauterin ortamın tamamen farklılaşmasını tetikler.Çoğul gebelikler 30-32. haftaya kadar tekil gebeliklerdeki fetuslarla aynı büyüme eğrisine sahipken, sonradan ikizlerin büyümesi geri kalmakta ve fetus sayısı çoğaldıkça da büyümedeki kısıtlılık daha erken başlamaktadır (64). Çoğul gebeliklerde koryonisiteye de bağlı olarak büyüme kısıtlılığı riski artar. Monokoryonik gebeliklerde büyüme kısıtlılığı %30 oranında görülürken, dikoryoniklerde %20 oranında görülür. Fetuslar arasındaki büyüme farklılığı arttıkça olumsuz prenatal sonuçlarda artmaktadır.30 haftadan önce büyüme farklılığı göstermeye başlayan fetüslerde ikiz ikiz transfüzyon sendromu ve kötü perinatal sonuç sıklığının da artmış olduğu görülmektedir (65).

C)PLASENTAL FAKTÖRLER

Plasenta, anneye fetus arasında ki hayat bağı olmak suretiyle fetal büyümede kritik bir rol oynar. Bu yüzden anatomik, vasküler, kromozomal ve morfolojik anomalileri fetal büyüme içinönemlidir. Plasental tümörler, mozaizm, lokalizasyon anomalileri (Plasenta previa, plasenta accreata vb) gibi hastalıklar fetusun büyüme kısıtlılığına neden olabilir. Plasental kitlenin rölatif olarak azalması, fetusun aldığı maddelerin miktarını da etkiler. Bu yüzden plasenta circumvallata, parsiyel plasenta dekolmanı, plasenta accreata, plasental enfarktüs ve hemanjioma fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir.

IUGG tek umbilikal arter varlığında tüm kotiledonlardan fetusa doğru yetersiz drenaj gelişmesine bağlı olarak, hemanjiomlarda fetal kanın büyük kısmının bloke edilip yeterli gaz ve metabolit değişimi için gerekli alanın azalmasına bağlı olarak, plasenta previada ise aşağı uterin segment gibi perfüzyonun az olduğu bir alana implantasyona bağlı olarak gelişmektedir. Cirkümvallate plasenta ve plasenta previa da IUGG daha hafif sınırlardadır (66,67).

Artmış MSAFP veya hCG seviyesi büyüme kısıtlılığının risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve artış nedeni olarak da anormal plasentasyon gösterilmiştir (68). Bazı büyüme kısıtlılığı olan vakalarda ise plasental mozaizm, tek umbilikal arter gibi intrinsik faktörler tespit edilmiştir. Bunların normal plasental alışveriş mekanizmasını bozduğu ileri sürülmüştür (69).

İUGG'NİN TANISI

İUGG gestasyonel yaşına göre eşik değerin altındaki bir fetusun varlığı anlamına gelmektedir. Perinatal mortalite , morbidite ve olası uzun dönem olumsuz etkilerinden dolayı İUGG tanısının ivedilikle koyulması önem taşımaktadır. ACOG ve RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) tarafından fetusun büyümesini değerlendirmek için çeşitli eşik değerler bildirilmiştir (70). Bunlar 2.5 ile 25 arasında değişen persentil değerleri veya populasyon ortalamasının 2 SD (standart deviasyon) altında olması şeklinde belirtilmiştir. Özellikle persentil değeri belirtilmemişse fetal büyüme kısıtlılığı, 10. persentil ve altında bir büyümeyi ifade etmektedir (71).

1978 yılında yapılan bir çalışmada simfisiz pubisten fundusa kadar yapılan ölçümlerin gestasyonel yaş ile bağlantılı olduğu gösterilmiş, 20 ile 38. Haftalar arasında simfizis pubis ile fundus arası mesafenin santimetre cinsinden ölçümünün yaklaşık 3 hafta yanılmayla gebelik haftasını belirlediği tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda gebelik haftasına göre 4 cm veya daha altında bir ölçümü büyüme kısıtlılığı olarak değerlendirmişlerdir (72). Zaman içinde , bu yöntemle İUGG vakalarının 1/3 ünün atlanabildiği anlaşılmıştır. ACOG ve RCOG daha sonra yayınladıkları bültenlerde fetal büyüme kısıtlılığı riski olanlarda veya fundal yüksekliğin az arttığı olgularda fetal boyutun USG ile ölçümünü önermişlerdir.

İUGG'NİN USG İLE TESPİTİ

Fundus pubis ölçümü, abdominal palpasyon gibi konvansiyonel yöntemlerin İUGG tanısında kesin sonuç verememesi araştırmacıları daha çok USG'ye yönlendirmiş ve zaman içinde seri biometrik ölçümler ve doppler USG , İUGG tanısında primer yöntem haline gelmiştir.

USG ile İUGG tanısı için öncelikle gestasyonel hafta doğru belirlenmelidir. Erken USG ölçümleri gebelik haftası hakkında en doğru bilgileri vermektedir (73). Embriyonik ve fetal yapıların birçoğunun fikir vermesine rağmen, fetal büyümenin değerlendirilmesinde ve gestasyonel haftanın tespitinde CRL,BPD, HC, FL ve AC kullanılmaktadır. İlk trimesterde CRL ölçümü gestasyonel hafta tayininde en doğru yöntemdir . CRL 60 mm'nin üzerine çıkınca güvenilirliği azalmaktadır.

Gestasyonel hafta tahmininde kullanılan ilk parametre BPD'dir.BPD kesitiyle aynı düzlemden alınan HC kesiti BPD'ye göre daha az hata payına sahiptir. İkinci trimester ve sonrasında gestasyonel hafta tahmininde en önemli ve doğru sonucu FL ölçümü vermektedir. Tüm ölçüm tekniklerinin gestasyonel hafta arttıkça doğruluk payı azalsa da,FL'nin en az etkilendiği gösterilmiştir. AC tek başına bir ölçüm olarak fetal kilo ile en iyi korelasyon gösteren parametredir, bu nedenle gestasyonel hafta tahmininde en az doğruluğu olan parametredir.

Transserebellar çap serebellar hemisferlerin transvers çapının milimetre cinsinden ifadesidir.Özellikle 14-28 haftalar arasında gestasyonel haftayla uyumlu olduğu gösterilmiştir. İUGG şüphesi olan fetuslarda yapılan ölçümlerde, transserebellar çapın büyüme kısıtlılığında etkilenmediği görülmüştür (74,75). Fetal ayak ölçümü, klavikula ölçümünün de gebelik haftasıyla uyumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (76,77).

Tek parametre yerine çoklu USG parametrelerin kullanıldığı çalışmalar gestasyonel hafta tahmininde daha doğru sonuçlar alındığını göstermiştir. Fetal büyümeyi değerlendirmede en iyi yöntem tahmini fetal ağırlığın, o gebelik haftasındaki olması gereken fetal ağırlıkla karşılaştırılmasıdır. İdeal olan seri ölçümler yapılarak elde edilen bilgilerdir. Çünkü gebelik dinamik bir süreçtir, tek ölçüm yetersiz olabilmektedir. Önerilen izlem aralığı 3 haftadır, çünkü daha kısa aralıklarla yapılırsa yanlış pozitif tanı olasılığı artmaktadır (78,79).

İUGG tanısının USG ile konulmasında amniotik sıvı ölçümü de önem taşımaktadır. Gestasyonel yaşı tespit edemediğimiz, geç dönemde başvuran gebelerde AFI ölçümü ve FL/AC oranı ölçümü yardımcı olabilir. AFI bozulmuş renal perfüzyonu dolayısıyla patolojiyi göstermesi açısından önemlidir. SGA fetusu İUGG olan fetustan ayırabilmemizi sağlar.

İUGG'DE DOPPLER USG

Doppler USG'de kan akımının gösterilmesi kan akımının hareketinin ölçülmesi ile olmaktadır. Kan akımının hareketini yakalayabilmek için bir transduserden ses dalgaları gönderilir. Sabit dokulardan gönderilen ekoların dönüşü aynı olmaktadır hareketli dokulardan elde edilen ekolar ise sinyalin alıcıya her dönüşünde farklı olmaktadır. Kan akımı USG ses dalgaları demeti yönünde hareket etmelidir. Eğer kan akımı USG demetine dikey olursa , tarayıcının gönderdiği ses dalgaları arasında fark olmayacaktır.USG ses dalgaları demeti ile kan akımı düzlemi arasındaki açı insonasyon açısı adı almaktadır.Doppler sinyalinin büyüklüğü ya da Doppler frekansı insonasyon açısı, kan akım hızı ve USG frekansına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Doppler USG ölçümünde 3 indeks önem taşımaktadır ve sıklıkla kullanılmaktadır (80). Bunlar;

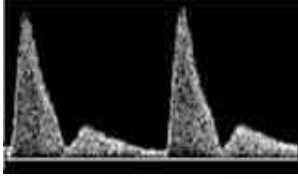
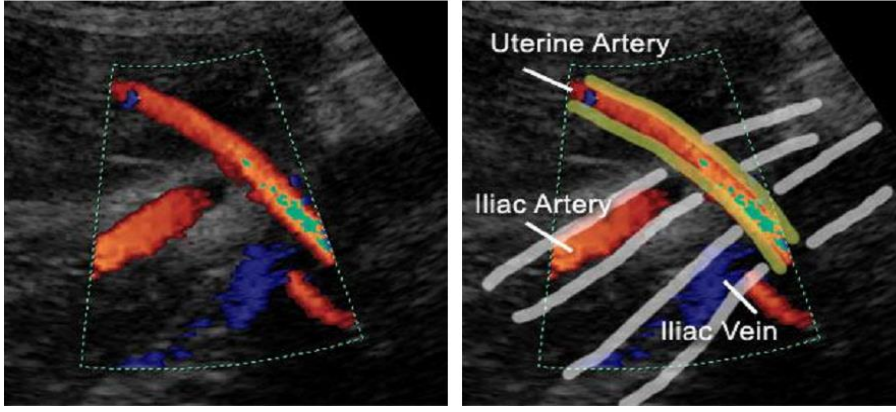
**Sistol/Diastol oranı (S/D)

**Rezistans indeksi (RI)

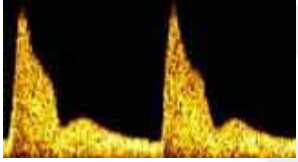
**Pulsatilité indeksi (PI)' dir.

Hipoksi durumunda ise oksijenize kanın vital organlara yönlendirilmesi gerekmektedir.Bu duruma redistribüsyon fenomeni, beyin koruyucu etki adı verilmektedir. Venöz redistribüsyon duktus venozusa geçen kanın arttırılmasıyla ve böylece kalbe daha fazla oksijenize kanın aktarılmasıyla olur.Arteryal redistribüsyon ise serebral ve koroner arterlerde vasodilatasyonla gerçekleşir. İUGG'de, bu adaptif değişiklikler Doppler metoduyla saptanabilir ve ölçülebilir (81,82).Gebelik haftası ilerledikçe uterusu yüksek dirençli düşük volümlü sirkülasyondan, yüksek volümlü düşük dirençli sirkülasyona progresif olarak geçiş olur (83). Plasentadaki direncin azalmasına bağlı olarak diastolik akım hızı progresif bir artış gösterir. İUGG'de ise plasental kan akım direnci artmıştır ve bu direnç artışı dopplerde ilk olarak umbilikal arterde gözlenir. Eğer direnç daha da artarsa kardiyak yapılar ve venöz sirkülasyonda da (inferior vena cava, duktus venozus, hepatik venler) bu etkiler gözlenir (84).

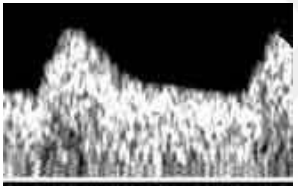
Uteroplasental sirkülasyonun incelenmesinde kullanılan yöntemlerden birincisi *uterin arter* doppleridir. Normal gebelikte, ilerleyen gebelik haftalarıyla beraber uterin arter akımına karşı olan direnç azalır. Normal Doppler dalga formunda, uterin arterde diastolde düşük dirençli ve yüksek akımlı patern izlenir.



1.TRİMESTER



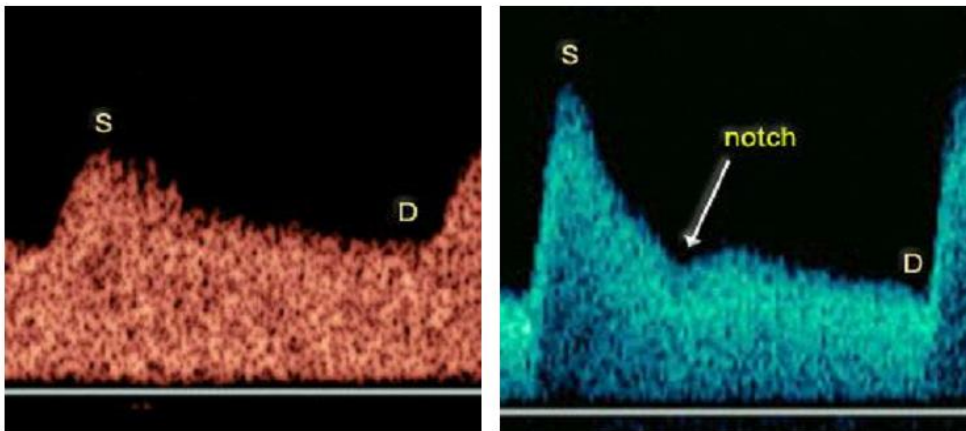
2.TRİMESTER



3. TRİMESTER

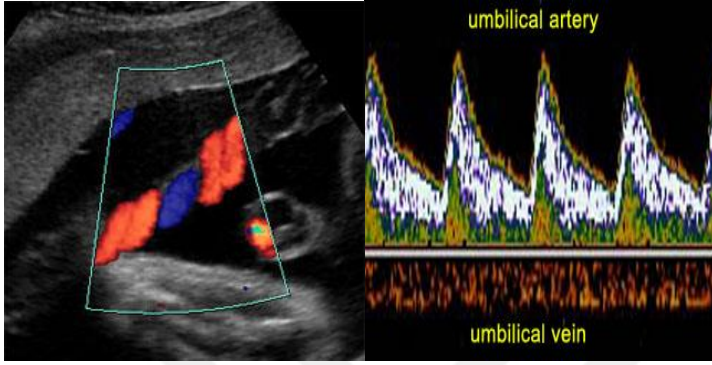
Şekil-2: Uterin arter'in doppler ile görüntülenmesi ve her üç trimester'e ait uterin arter doppler görüntüleri

20. Haftaya kadar uterin arter dopplerinde normal olarak değerlendirilen diastolik çentik 22-24. haftalarda halen izleniyorsa İUGG ve preeklampsi için fetus risk altındadır.



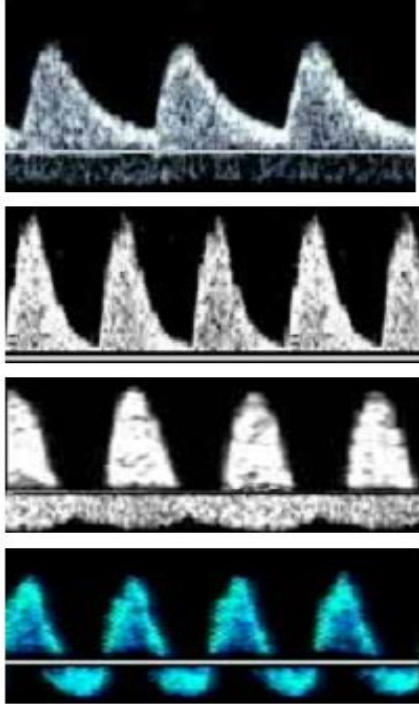
Şekil-3: Uterin arter'de diastolik çentiklenme görüntüsü

Fetal değerlendirmede kullanılan bir diğer parametre **umbilikal arter** doppleridir.Üzerine en çok çalışılmış olan parametre de budur. Yüksek riskli gebeliklerde, umbilikal arter dopplerinin kötü perinatal sonuçların tahmininde çok güçlü bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır (85). Yapılan çalışmalarda fetal asidoz ile kötü umbilikal arter Doppler indeksleri arasında bir ilişki gösterilmiştir (86).



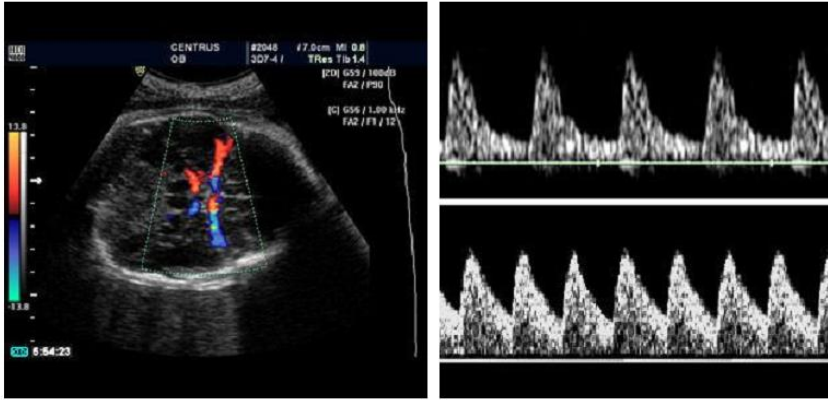
şekil -4: Normal uterin arter doppler görünümü

Umbilikal arterde diastol sonu akımın ters dönmesi, plasental arterlerin yaklaşık %70'inin oblitere olduğuna işaret etmektedir (87). Diastol sonu akım kaybı veya ters diastolik akım, fetal kardiyak dekompanseasyona işaret eder.Özellikle ters diastolik akımın fetal asidozla %80 ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (86).



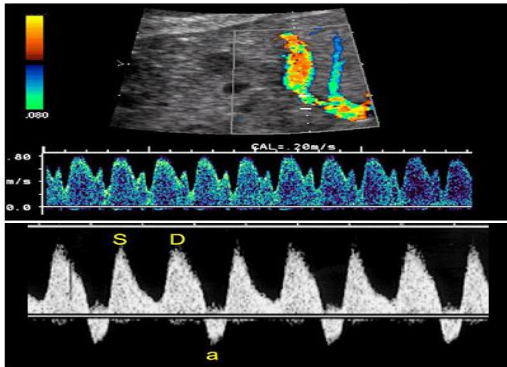
şekil-5: Umbilikal arter' de giderek kaybolan ve ters dönen diastolik akım görüntüsü

Kullanılan bir diğer doppler dalga formu *MCA(orta serebral arter) dalga* formudur. Orta serebral arter bulunmasının kolay, tekrarlanabilirliğinin yüksek olması ve beyin koruyucu etkiyi göstermesi nedeniyle fetal serebral dolaşımı değerlendirmek için tercih edilen damardır (87). Yapılan bir çok çalışmada İUGG'nin ilk aşamasında serebral vasküler yapıların vazodilatasyonu ile bu damarlardaki direncin düştüğü gözlenmiştir (beyin koruyucu etki).Ancak hayvan deneylerinde de gösterildiği gibi beyin koruyucu etki geçicidir. Uzun süre strese maruz kalmış fetus beyin koruyucu etkiyi kaybeder (88). Beyin koruyucu etkinin kaybolması fetus için kritik bir olaydır ve fetal ölüm öncesi görülür.



Şekil-6: Orta serebral arter doppler paterni, sağ üstte normal, sağ altta İUGG olan fetüsteki MCA paterni

İUGG'nin ilerleyişi ile venöz yapılarda da direnç artışı ve ters akım gözlenebilmektedir. Özellikle *duktus venozustaki* direnç artışı, ters 'a' dalgasının ortaya çıkışı fetüsün ciddi sıkıntı altında olduğunu gösteren parametrelerdir. Yine umbilikal ven akım formunda her kardiyak siklusta tekrarlayan defleksiyonlar görülmesi fetusun dekompanasyon aşamasına geçtiğini gösteren bulgulardır.



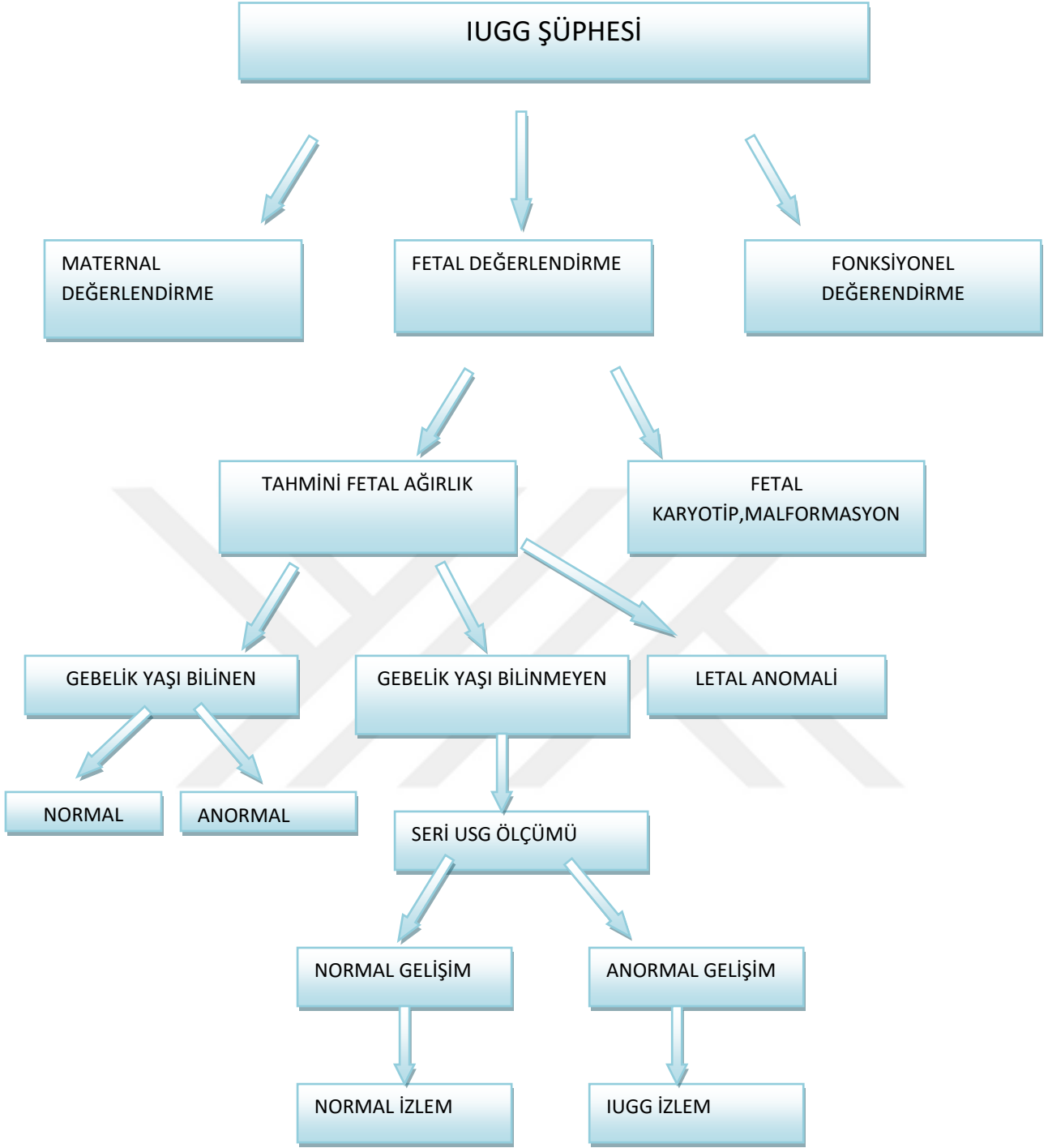
Şekil- 7: Duktus venosusta ters dönmüş "a" dalgası

İUGG'DE YÖNETİM

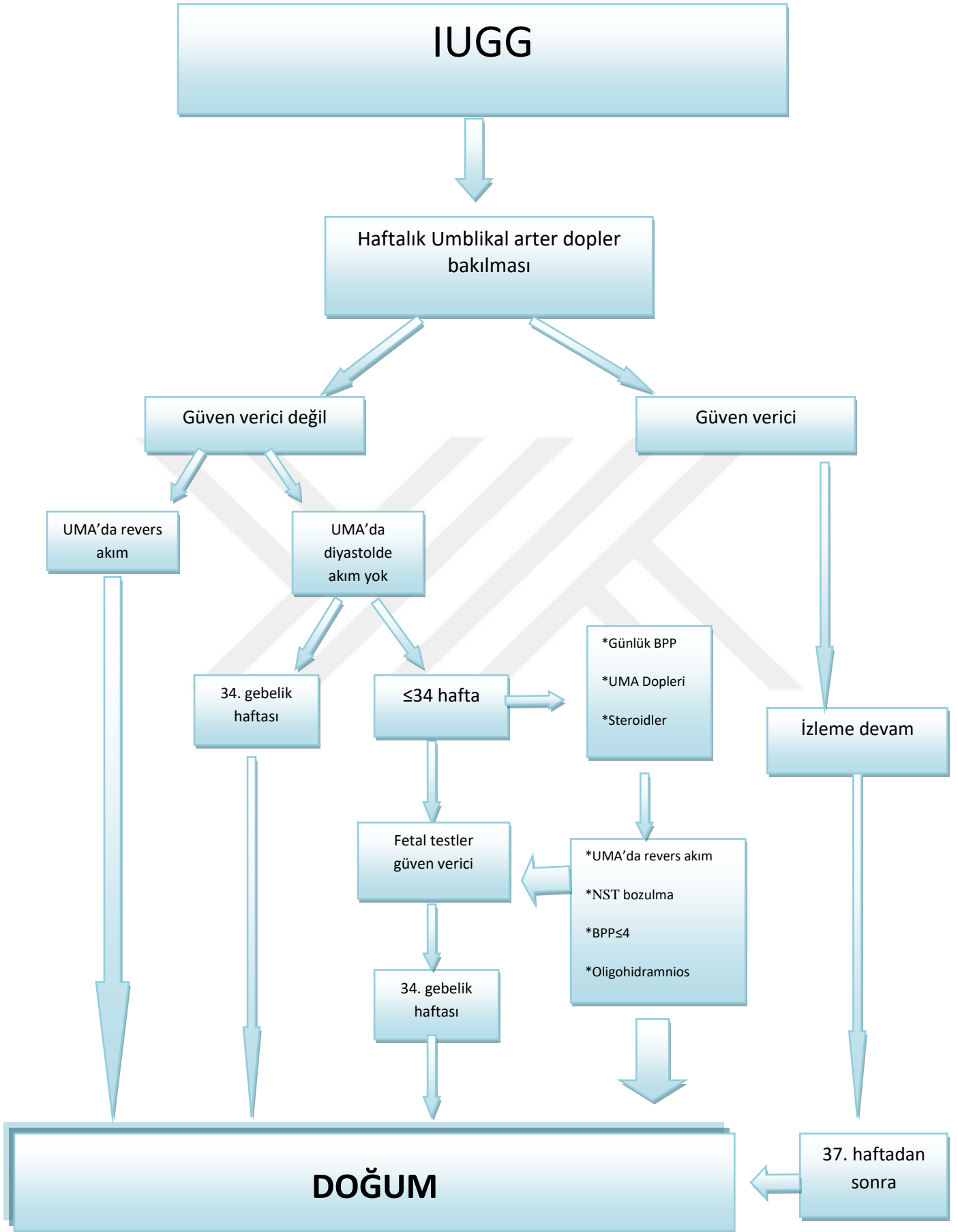
İUGG'de yönetimde temel prensip 'hastalık yoktur,hasta vardır' kavramıdır. Öncelikle İUGG tanısı kesinleştirilmeli, altta yatan patoloji araştırılmalı ve gelişme geriliğinin tipi belirlenmelidir. Belirlenebilen bir neden varsa onun kontrol altına alınması,annenin istirahatinin sağlanması önemlidir. İUGG yönetiminde klinisyen sıklıkla preterm eylemin zararlarına karşın fetal ölüm riskini göğüslemek zorunda kalmaktadır.Eğer intrauterin hayat fetus için daha fazla mortalite ve morbidite riski taşıyorsa doğum yaptırılmalıdır (89).

İUGG'de yönetim daha çok gebelik haftasına göre yönlendirilmektedir. Eğer İUGG 32. haftadan önce tespit edilmişse annede viral enfeksiyon varlığının araştırılması ve karyotipleme önerilmektedir (90). Yönetimde karar vermek açısından kritik hafta 34.haftadır. Eğer bu haftadan önce İUGG saptandı ise annenin iyi beslenmesi yatak istirahati sağlanmalı ve fetal iyilik halinin belirlenmesi için testler yapılmaya başlanmalıdır. Fetal iyilik halinin belirlenmesi için anne tarafından bebek hareketleri sayılmalı (91), aynı kişi tarafından USG ile her 3-4 haftada bir fetal büyüme değerlendirilmeli, amniotik index değerlendirilmeli, haftada 2 defa NST yapılmalı;haftada bir kez biyofizik profil yapılmalıdır.

İUGG yönetiminde doppler USG de önemli yer tutmaktadır.Umblikal arter dopplerinde S/D oranının gestasyonel hafta için belirlenen değerin üzerinde olması durumunda fetus daha yakın takibe alınmalı, gerekli görülürse haftalık vizit sayısı artırılmalı, NST takibi sıklaştırılmalıdır. Umblikal arter dopplerinde diastolik akım görülmemesi yada ters akım görülmesi durumunda MCA/Umblikal arter S/D oranının >1 olması durumunda, yine aynı şekilde ductus venosus dopplerinde diastol sonu akım olmaması, ters akım görülmesi ve umblikal ven dalga formunda pulsatilite izlenmesi durumunda bebekte asfiksi ihtimali artmış olup ivedilikle doğum planlanmalıdır. Bu durumlarda fetal matürite için gerekirse amniosentez yapılmalıdır. Ancak amniosentez sırasında bradikardi riski de bu durumda normale göre 5 kat artmaktadır, dolayısıyla bu durumda acil doğuma da hazır olunmalıdır. Eğer fetus 34 haftadan büyükse ve DM gibi fetus matüritesini geciktirecek bir durum söz konusu değilse fetal iyilik halinin bozulduğu durumlarda doğum düşünülmelidir. Doğumun vajinal yoldan yapılmasında bir sakınca yoktur ancak bu fetüsler normal ağırlıktaki bebeklere göre normal doğumu daha zor tolere ederler ve intrapartum fetal distress nedeniyle İUGG'de sezaryen oranları yüksektir. İUGG şüphesinde tanı algoritması ve İUGG tanısı konulduğunda takip ve tedavi algoritması şekil-8 ve şekil-9 'da verilmiştir.



Şekil -8: IUGG'den şüphelendiğinde takip edilecek algoritma



Şekil -9: IUGG tanısı konulmuş hastada takip ve tedavi algoritması

1.-ADİPONEKTİN

Yağ dokusu esasen adipositokinler olarak adlandırılan çözünen mediatörler salgılayan ve önceleri sadece enerji deposu olarak bilinen endokrin bir organdır. Bu mediatörler insülin rezistansı, yağ asidi oksidasyonu, inflamasyon ve immüitede rol oynamaktadır. Bu etkilerini otokrin, parakrin ve endokrin yollarla gösterirler (92,93,119). Adiponektin ilk kez 1995'te tanımlanmıştır. Maeda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada adiponektin cDNA 'sını insan yağ dokusundan izole etmişlerdir (94). Scherer fare adiponektin cDNA klonlamış ve bu proteinin preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını regüle ettiğini göstermiştir (95). Yine aynı yıl Hu farelerde adiponektini adipoQ adıyla tanımlamış (96), Nakano insan adiponektin proteinini gelatin binding protein olarak tanımlamıştır (97).

Adiponektin diferansiye adipositlerden sentezlenen ve dolaşımında büyük miktarlarda bulunan bir adipositokindir. Çeşitli deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki; adiponektinin aterosklerozun, anjiyogenezin, inflamatuvar cevapların ve insülin direncinin düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır.

Tablo-1: *Adipositokinler*

Adiponektin
Anjiotensin
Glukokortikoid ve seks steroidleri
Leptin
TNF-alfa
TGF-beta
IL-6
PAI-1
Rezistin
Visfatin
ASP
Lipokalin
Apelin
Chemerin

Adiponektin yaklaşık 30kDa ağırlığında bir polipeptiddir. Subkutan yağ dokusunda viseral yağ dokusuna oranla daha fazla sentezlenir. Adiponektin 244 aminoasitten oluşur. N terminal bölgesi, kollajen benzeri bölge ve C terminal bölgeden oluşmaktadır. C terminal bölge TNF-alfa ile benzerlik gösterir. Farelerde hem tam uzunlukta adiponektin molekülü hem 25kDa ağırlığında adiponektin molekülleri tespit edilmiştir. Bu da sekresyon sonrası molekülün proteolitik olarak parçalandığını düşündürür (98). Bu proteoliz ürünü adiponektinin globüler kısmını içerir, dolaşımında anlamlı düzeyde bulunur ve biyolojik olarak aktiftir. Adiponektin plazmada büyük miktarlarda bulunur ve insanda total plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur.

Adiponektin geni büyük oranda beyaz yağ dokusunda eksprese olur (99). Gen ekspresyonu birçok hormonal ve çevresel faktör tarafından regüle olur. Obezite, glukokortikoidler, insülin TNF-alfa ve beta adrenerjik agonistler ile gen ekspresyonu azalırken; IGF-1, adrenektomi ve soğuk maruziyetiyle gen ekspresyonu artmaktadır.

Yapılan çalışmalarda adiponektin reseptörleri AdipoR 1 ve 2 olarak belirlenmiştir. AdipoR 1 primer olarak kasta bulunur. AdipoR 1 tam uzunlukta adiponektin molekülüne düşük afinite gösterirken proteoliz ürünü olan globüler zincire yüksek afinite göstermektedir. AdipoR 2 primer olarak karaciğerde bulunur. Globüler zincire de tam uzunlukta moleküle de orta derecede afinite gösterir. Her iki reseptör de transmembran reseptörlerdendir, fakat yapısal ve fonksiyonel olarak G protein reseptörlerinden farklılık göstermektedirler (93).

Hangi mekanizmayla etki ettiği henüz netlik kazanmamış olsa da birçok çalışma adiponektinin insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. Diğer adipositokinlerin aksine adiponektinin obez, diabetik fare ve insanlarda azaldığı gösterilmiştir (100). Weyer tarafından yapılan çalışmada adiponektin düzeylerinin vücut kitle indeksi (BMI), bel / kalça oranı, açlık insülin düzeyi plazma trigliserid düzeyi ile negatif, HDL ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (101). Yapılan vaka kontrol çalışmalarında düşük adiponektin düzeyinin tip 2 diyabet için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmış, insülin direncinde marker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (102).

Adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı etkisinin yanında ateroskleroza karşı koruyucu etkisi de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etkisini makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesini engelleyerek (103) ve A sınıfı makrofaj reseptörlerinin etkinliği ve ekspresyonunu azaltarak gerçekleştirmektedir (104). Hatta yapılan bir çalışmada adiponektin

eksprese eden bir vektör ile tedavi edilen apolipoprotein E geni bloklanmış farelerde oluşan atherosklerozun %30 oranında engellendiği saptanmıştır (105).

Bir çok yayın, adiponektinin makrofajlardan TNF-alfa (106,107), interferon gama(108), interlökin 6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca adiponektin, nükleer transkripsiyon faktörü NF-KB'nin etkisini önleyerek de antiinflamatuvar etki göstermektedir (109). Yapılan son çalışmalarda adiponektinin in vivo ve in vitro anjiogenezi stimüle ettiği de gösterilmiştir (110,111).

Normal gebelik sürecinde adiponektin reseptörleri plasentada bol olarak bulunmaktadır (112). İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada adiponektin düzeyinin normal gebelik sürecinde anne kanında azaldığı ya da değişmediği saptanmıştır. Adiponektin düzeylerinin sabit kalması artmış insülin direncine karşı bağımsız koruyucu bir faktör olduğu şeklinde yorumlanmış (113,114,115), azalması ise gebelikte insülin duyarlılığının azalmasına bağlanmıştır (116,117). Yapılan son çalışmalardan birinde gebelikte BMI ile adiponektin arasında negatif ilişki gösterilmiş (118) ancak diğer birçok çalışmada ilişki gösterilememiştir.

Geleneksel olarak gebelik süreci, plasental hormonların etkilerine dayandırılan insülin rezistansı(IR) ile karakterizedir. Bozulan plasental durum ile ilişkili olan GDM, PE,IUGG gibi hastalıklar gebeliğin indüklediği IR nedeni ile gelişebilir. İkna edici kanıt bu gebelik bozukluklarının ileride maternal metabolik sendrom geliştirebileceğini göstermesidir. Ancak anormal plasental gelişimin, IR ve metabolik sendromla alakalı altta yatan patogenetik mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır (120).

AFP, CA -125 , CA 15-3 , CA 19-9, CEA

Alfafetoprotein(AFP):

Gelişmekte olan fetusta karaciğer, yolk sac ve gastrointestinal trakt tarafından üretilen bir glikoproteindir. AFP, fetus plazmasının majör komponentidir. 12. gebelik haftasında 3 mg/ml pik konsantrasyonuna ulaşır. Serum değeri doğumu takiben hızla normal sağlıklı bireylerdeki düzeye iner. Çünkü yarılanma ömrü 3-5 gündür. AFP nin erişkinlerdeki konsantrasyonu 20 ng/ml den azdır. AFP siroz, karaciğer nekrozu, kronik aktif hepatit, Ataxia-telenjiyektazi, Wiskott-aldrich sendromu gibi kanser dışı olgularda da yüksek bulunabilir. Primer karaciğer kanseri, over veya testisin germ-cell tümörlerinde yüksek bulunabilir. Nadiren mide kanserlerinde de değeri yükselir. Proctor ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ve 15- 18. hft da yüksek AFP ile 2. trimester da küçük plasental alan kombinasyonunu IUGG ile ilişkili bulmuşlardır (121). Gagnon ve arkadaşları yaptıkları bir araştırma da 2 veya 3. trimester plasenta previa ve açıklanamayan AFP yüksekliğinin kombinasyonunun, plasenta accreta ,increta veya percreta şüphesini artırdığını tespit etmişlerdir (122).

Kanser Antijen 125 (CA-125):

1980 yıllarının başlarında ilk kez keşfedilmesinden sonra primer olarak over kanseri olması muhtemel olabilen pelvik kitleleri değerlendirmek için yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Glikoprotein olan bu marker over kanserinde değerlidir. Ca-125 antijeni fetusta kelomik epitel türevlerinde bulunur. Nonmüsinöz epitelden kaynaklanan over tümörlerinde yüksek bulunabilir. Serum düzeyleri tümör kitlesinin büyüklüğü ile paralellik gösterir. Endometriozis ,adenomyozis, pelvik inflamatuvar hastalık, menstruasyon, uterin fibroidler veya benign kistler gibi bir çok durum da sonuçlar yanlış pozitif çıkabilir. CA-125 seviyeleri 1500u /ml ün üzerine genellikle over kanserlerinde çıkar. Postmenapozal kadınlarda 35 U /ml üzeri veya premenapozal kadınlarda 200U /ml üzeri değerler onkologlara refere edilmelidir (123-127).

Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3):

Bir glikoprotein olup memedeki hücreler tarafından üretilir ve meme kanseri ile ilişkilidir. Meme kanseri evresi arttıkça serum düzeyi artma eğilimi gösterir. Bazı endometrial

kanserlerde de yüksek bulunabilir.Endometrial kanserde hem CA 15-3 hem de CA 125 birlikte yüksek ise prognozun kötü olduğuna işaret eder..Kronik hepatit, Tbc, sarkoidoz, PID ,endometrioz ,SLE, beningn meme ve over lezyonları, gebelik, laktasyon da değeri yüksek çıkabildiği gibi akciğer, over, GİS kanserlerinde de yükselebileceği akılda tutulmalıdır (123-127).

Kanser Antijen 19-9(CA 19-9):

Bu marker ilk önce kolorektal kanser tespitinde kullanılmışsa da pankreatik kanserde özgünlüğü daha fazladır. Şu anda pankreas kanseri için en uygun TM olarak kabul edilmektedir.Over ve endometrium kanserlerinde de yükselebilir (123-127).

Karsinoembriyjenik Antijen(CEA):

Bir glikoprotein olup embriyonik endodermal epitelde bulunur. Peptik ulkus, divertikülit, bronşit, karaciğer apsesi, alkolik siroz gibi kanser dışı hastalıklarda seviye yüksek çıkabildiği gibi yaşlılar ve sigara içenlerde de değerler yüksek bulunabilir. CEA temelde kolorektal kanserlerde yükselebilir.Kolorektal kanserden başka meme, akciğer, over, endometrium tiroid, pankreas, mesane, over, prostat, karaciğer ve pankreas kanserlerinde de CEA artabilir.

Bonn GG ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada normal ve patolojik gebeliklerde(spontan abortus, fetal ölüm, IUGG, kromozomal- yapısal anomaliler ve preeklampsi gibi) serum CA-125 ve CA 15-3 düzeylerine baktılar. CA 125 düzeylerini 2. trimesterla kıyaslandığında, 1 ve 3. trimesterlarda belirgin olarak daha yüksek ancak normal ve patolojik gebelikler arasında fark bulmadılar. CA 15-3 seviyelerini 1. ve 2. trimesterlarla kıyaslandığında, 3. trimesterde belirgin olarak yüksek buldular ancak bunda da normal ve patolojik gebelikler arasında fark bulmadılar.

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Ocak 2010 –Mart 2010 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, yaşları 18-40 arasında değişen, iki grup halinde toplam 89 hasta üzerinde yapıldı. Perinatoloji Kliniğine yatan IUGG tanısı almış 44 gebe hasta grubunu, antenatal polikliniğine başvuran, normal takiplerine gelen, randomize olarak seçilmiş, takiplerinde bildirilen bir hastalık olmayan 45 gebe ise kontrol grubunu oluşturdu. IUGG olan 7 hasta çalışmadan DM, HT, vs gelişmesi nedeniyle çıkarıldı. Çalışmaya 28. gebelik haftası üzerinde olup IUGG gelişmiş 37 hastadan 1. çalışma grubu (hasta grubu) ve yine aynı haftalardaki 45 hastadan 2. çalışma grubu (kontrol grubu) oluşturularak devam edildi.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik sayısı, önceki gebeliklerinin sonuçları, kan grubu, yaşı, hastalık durumu (Diabetes mellitus, maternal renal , kardiyak yada herhangi bir sistemik hastalığı) takip durumu, eşi ile akrabalık durumunun olup olmadığı, var ise yakınlık derecesi, sigara veya alkol gibi kötü alışkanlık durumu, gebelikte aldığı kilo, USG bulguları (BPD, AC, FL, AI, Dopler) kayıt altına alındı.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları SAT (son adet tarihi) ve ilk trimester da yapılan USG ölçümlerinin herikisinin kombinasyonu kullanılarak gerçek gebelik haftaları hesap edildi. İkisi arasında uyumsuzluk olan hastaların gerçek gebelik haftaları ilk trimester da yapılan USG na göre olan gebelik haftası esas alındı.

Çalışmaya alınan tüm gebelerde, PROSOUND SSD 5500 SV (ALOKA, Japonya) USG cihazı kullanılarak, 3.5 mHz'lik konveks prob ile biometrik ölçümleri yapıldı. Tüm gebelerde BPD, FL , AC ölçümü yapılarak Hadlock formülüne göre tahmini fetal ağırlıklar saptandı. Ayrıca amniotik sıvı indeksleri ve plasenta yerleşimleri de değerlendirildi. 1. Trimester USG ile hesaplanan gebelik haftasına göre tahmini doğum ağırlığı 10.persantilin altında olan hastalara İntrauterin gelişme geriliği tanısı koyuldu.

Çalışmaya alınan tüm gebelere PROSOUND SSD 5500 SV(ALOKA,Japonya) 3.5 mHz konveks probu kullanılarak pulse ve renkli Doppler USG fetal hareketlerin olmadığı zamanda anne supin pozisyonda iken yapıldı. Umbilikal arterin plasentaya ve fetusa eşit uzaklıkta

saptanabilen yerinden kesit alınarak umbilikal arter sistol/diastol oranları ölçüldü. Diastol sonu akım kaybı ve ters akım saptanan gebeler not edildi.

Çalışmada hastaların hepsinden venöz kan örnekleri, bakılacak markerın özelliklerinin muhafazası için

* Adiponektin, GlukozJELLİ (biyokimya lab.)

*CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFPJELLİ (hormon lab.)

olmak üzere 2 ayrı tüpe ortalama 3 cc alınarak , hormon laboratuvarında çalışılanlar 4500 devirde 5 dak; biyokimya laboratuvarında çalışılanlar ; 4000 devirde 10 dak. santrifuj edilmek suretiyle ADİPONEKTİN hariç bahsi geçen hastanemiz laboratuvarlarında hemen numunenin alındığı gün çalışıldı. Sonuçlar Glukoz için mg/dl, AFP ve CEA için ng/ml, CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 için U/ml, Adiponektin için pg/ml şeklinde belirlendi.

Adiponektin ise yukarıda bahsedildiği şekilde santrifuj edilerek işlem sonrası elde edilen serum örnekleri ELİSA KİT şeklinde toplu olarak hastaların toplanma süreci tamamlanana kadar çalışma gününe kadar -80 derecede muhafaza edildi. Çalışma serumda ELİSA (enzyme linked immuno-sorbent assay) yöntemiyle adiponektin düzeylerinin saptanması yoluyla yapıldı. Bu amaçla Millipore Human Adiponectin (ACRP30) ELİSA KİT kullanıldı. Serum adiponektin düzeyleri picogram/ml olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Independent samples t-test ve Manny-Whitney U Test , frekans dağılımı testleri kullanıldı. % 95'lik ve %99' luk güven aralığında p< 0.01 ve p<0.05 ise gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

HER DEĞİŞKENİN HASTA VE KONTROL GRUPLAR ARASINDAKİ İLİŞKİSİ:

Her değişkenin ayrı ayrı hasta ve kontrol grupları için değişimleri aşağıda tablolar halinde özetlenmiştir.

Tablo- 2: İstatistiksel olarak gruplararası bir farklılık saptanmayan demografik özellikler($p>0.05$)

	Kontrol (Ort±SD) n =45	IUGG (Ort±SD) n=37	p değerleri
GRAVİDA	2,00 ± 0,168	2,19 ± 0,204	0,508
PARİTE	0,76 ± 0,128	0,95 ± 0,173	0,500
YAŞAYAN	0,73 ± 0,129	0,84 ± 0,171	0,800
ABORT	0,24 ± 0,096	0,22 ± 0,079	0,770
KÜRETAJ	0,02 ± 0,022	0,03 ± 0,027	0,889
GEBELİK TAKİP	1,04 ± 0,044	1,11 ± 0,075	0,448
HASTALIK	2,1778 ± 0,0915	2,5000 ± 0,2174	0,292
SİGARA	1,8444 ± 0,0546	1,9459 ± 0,0376	0,146
AKRABA	2,0000 ± 0,0317	1,9730 ± 0,0270	0,528
YAŞ	26,51 ± 4,775	27,57 ± 5,824	0,369

Yapılan tanımlayıcı istatistikler analizler sonucunda *Mann-Whitney U Test* uygulandığında (tablo-2) Gravida, Parite, Yaşayan, Abort, Küretaj, Takip durumu, Sigara ve Akrabalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p < 0.05$ için). Yaş ortalamaları hasta grubunda 27,5 iken kontrol grubunda 26,5 çıkmıştır (tablo-2).

Tablo-3 : İstatistiksel olarak gruplararası bir farklılık için saptanan demografik özellikler

($p < 0.05$ ve $p < 0.01$)

	Kontrol (Ort±SD) n =45	IUGG (Ort±SD) n=37	p değerleri
Alınan Kilo	12,04 ± 4,385	8,84 ± 4,986	0,003
Gebe Hafta	34,511 ± 3,1650	35,919 ± 2,8125	0,036
USG HAFTA	34,000 ±3,0600	31,784 ± 2,8125	0,000
DOPPLER	2,5444 ± 0,4803	3,0314 ± 0,8364	0,000
AMNİONSIVISI	33,322±5,3mm	135,346±10,50mm	0,000

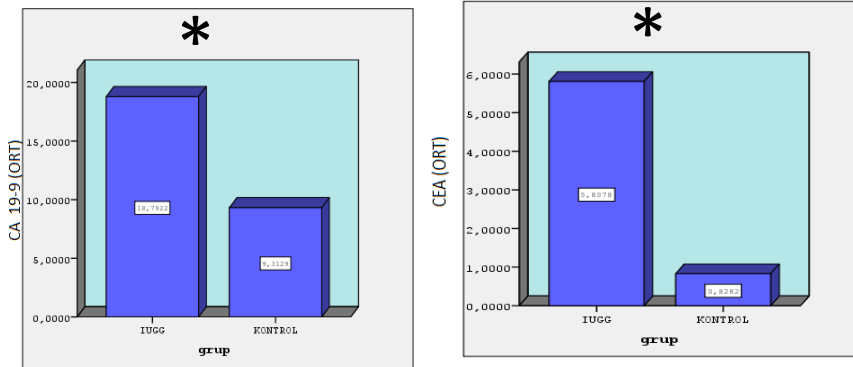
İstatistiksel analizler gebelikte alınan kilo, gebe hafta (gerçek gebelik haftası) , USG hafta *Independent Samples t-test* (tablo-3) uygulandığında anlamlı bulunmuştur. Gebelikte alınan kilo hasta grubunda ortalama $8,84 \pm 4,986$ kg kontrol grubunda $12,04 \pm 4,385$ kg olup hasta grubunda daha azdır ($p = 0.003$). Gebe haftası kontrol grubunda ortalama $34,511 \pm 3,1650$ hft , hasta grubunda ortalama $35,919 \pm 2,8125$ hft çıkmıştır ($p = 0.036$) . USG hafta hasta grubunda $31,784 \pm 2,8125$ hft , kontrol grubunda $34,000 \pm 3,0600$ hft çıkmıştır($p = 0.000$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda, sonografik ölçümler gerçek gebelik haftasından yaklaşık 4 hafta geridir. Kontrol grubunda ise uyumlu bulunmuştur (tablo-3).

Yapılan *Mann-Whitney U Test* e göre Doppler ve Amnion sıvısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Doppler hasta grubunda ortalama $3,0314 \pm 0,8364$, kontrol grubunda ortalama $2,5444 \pm 0,4803$ çıkmıştır($p = 0.000$ için). Amnion sıvısı hasta grubunda ortalama $33,322 \pm 5,3$ mm kontrol grubunda ise $135,346 \pm 10,50$ mm olup hasta grubunda amnion mayinin belirgin olarak azalmıştır (tablo-3).

Tablo-4: İstatistiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanan özellikler

	Kontrol (Ort±SD) N =45	IUGG (Ort±SD) n=37	p değerleri
GLUKOZ	83,0533 ± 1,900	101,4243 ± 6,250	0,020
CA 125	20,4488±2,8799	13,8864±1,0377	0,038
CA 19-9	9,3128±1,640	18,7921±3,130	0,012
CEA	0,8282±0,330	5,8078±1,2123	0,026
AFP	208,9478 ± 16,5155	139,5514 ± 13,4727	0,002
Ca153	25,4133 ± 1,6253	21,6378 ± 1,8139	0,125

Yapılan *Mann-Whitney U Test* e göre (tablo-4) Glukoz, CA 125, CA 19-9, CEA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CA 125 düzeyleri hasta grubunda ortalama 13,8864±1,0377 U/ml , kontrol grubunda 20,4488±2,8799 U/ml olup 1.4 kat daha düşüktür (p=0,038). CA 19-9 düzeyleri hasta grubunda ortalama 18,7921±3,130 U/ml , kontrol grubunda 9,3128±1,640 U/ml çıkmış olup, hasta grubunda 2 kat daha düşüktür (p= 0,012) (Şekil-10) *Independent Samples t-test* uygulandığında AFP hasta grubunda ortalama 139,5514 ± 13,4727 ng /ml, kontrol grubunda 208,9478 ± 16,5155 ng/ml olmak üzere hasta grubunda anlamlı derecede (1.5 kat) düşük çıkmıştır (p=0.002) ve CA 15-3 anlamsız çıkmıştır (p> 0.05). CEA düzeyleri hasta grubunda ortalama 5,8078±1,2123 ng/ml, kontrol grubunda 0,8282±0,330 ng/ml çıkmış olup hasta grubunda ortalama 7 kat daha yüksektir (p=0.026) (şekil-10)



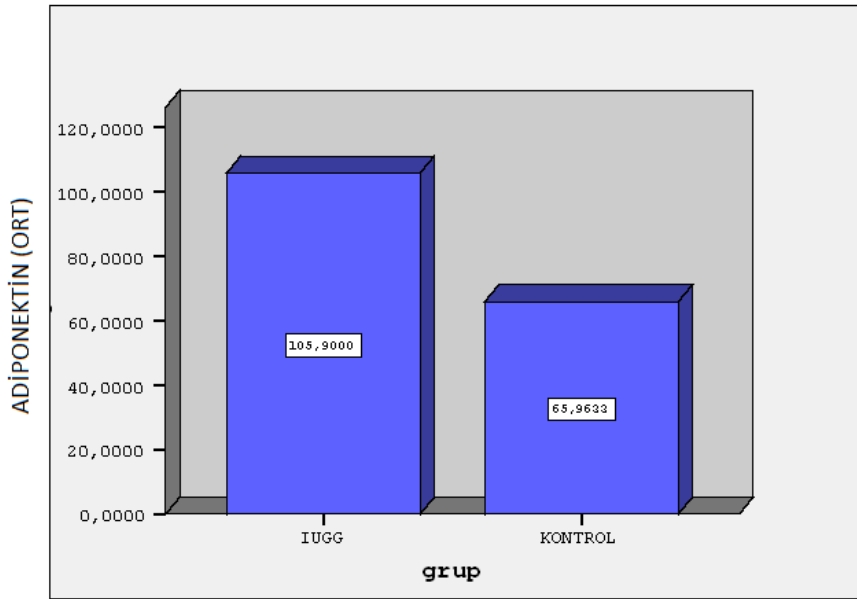
Şekil-10: CA-19-9 ve CEA'ya ait gruplar arasındaki dağılım farklılıkları

Tablo-5: Adiponektinin istatistiksel olarak gruplar arasındaki dağılımı

	Kontrol (Ort±SD) n =30	IUGG (Ort±SD) n=30	p değerleri
ADİPONEKTİN	65,96±16,5	105,90±19,02	0,001

Adiponektin için değerlendirme laboratuvarında kit senkronizasyonu için kullanıldığından değerlendirme 30 hasta, 30 kontrol grubu üzerinde yapılabilmektedir (tablo-5).

Adiponektin *Mann-Whitney U Test* 'e göre değerlendirildiğinde hasta grubu ortalama değeri 105,90±19,02 pg /ml , kontrol grubu 65,96±16,5 pg /ml çıkmış olup hasta grubunda 1.6 kat daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0.001)(şekil-11).



Şekil-11: Adiponektin'in dağılım grafiği

TARTIŞMAVE SONUÇ

İUGG ,fetusun genetik olarak sahip olduğu büyüme potansiyeline ulaşamaması olarak tanımlanmaktadır .İUGG'nin artmış perinatal mortalite, morbidite ve uzun dönem olumsuz etkileri beraberinde getiren bir obstetrik problem olması nedeniyle tanınması ,tanımlanması ve etyopatogenezinin anlaşılması önem taşımaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı anjiyogenetik, antiinflamatuvar, insülin hassaslaştırıcı, antiatherosklerotik etkileri bulunan adiponektin isimli molekülün ve tümör markerlarının serum düzeyinin intrauterin gelişme geriliği olan hasta gruplarında nasıl bir değişim gösterdiğini saptamak; bunun neticesine göre de İUGG'ni öngörebilmektir. Bu yolla da İUGG'nin etyopatogenezi hakkında mümkünse fikir yürütmeyi amaçladık.

Gravida, Parite, Yaşayan, Abort, Küretaj, Takip durumu gibi faktörlerin herbiri İUGG için bağımsız risk faktörleri olarak ortaya çıkmış olduğundan bu durum çalışmamızın güvenilirliğini artırmaktadır (128).

Çalışmada baktığımız parametrelerden birinci grup; Yaş, Gravida, Parite, Yaşayan, Abort, Küretaj, Takip durumu, Gebelikte alınan kilo ,Sigara, Akrabalık durumu,Gebelik haftası, USG haftası, Amnion mayi, Doppler gibi faktörlerin gruplar arası değişimi idi. Biz bunlardan Gebelik haftası, USG haftası, Amnion mayi, Doppler ve Gebelikte alınan kiloyu istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Diğerleri için ise anlamlı bir farklılık bulmadık. Yaş ortalaması hasta grubunda 27.5 iken , kontrol grubunda 26.5 idi.

Gebe haftasını; hasta grubunda ortalama 36 hft, kontrol grubunda ortalama 34,5 hft olarak ,USG haftayı hasta grubunda ortalama 32 hft , kontrol grubunda 34 hft olarak bulduk. Doppleri hasta grubunda ortalama 3 , kontrol grubunda ise ortalama 2 olarak bulduk (p=0,000). Amnion mayininin hasta grubunda anlamlı düzeyde azaldığını bulduk (p=0,000). Gebelikte alınan kilo miktarını İUGG olan grupta kontrol grubuna kıyaslandığında yaklaşık 4 kg eksik bulduk (p=0,003).

Çalışmada baktığımız parametrelerin ikinci grubu ; Glukoz, CA -125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP oluşturmaktaydı. CA 15-3 için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadık ($p < 0.05$).

AFP, Glukoz, CA 125, CA 19-9, CEA ni istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p < 0.05$ ve $p < 0.01$). Ortalama Glukoz değerleri kontrol grubunda 83 mg/dl iken , hasta grubunda 101 mg/dl olarak bulduk ($p = 0,002$).

- AFP'yi hasta grubunda 1.5 kat daha düşük

-CA 125 'i hasta grubunda 1.4 kat daha düşük

-CA 19-9'u hasta grubunda 2 kat daha yüksek

-CEA'ni hasta grubunda 7 kat daha yüksek

bulduk.

Çalışmada baktığımız parametrelerden üçüncü grubu; serum adiponektin düzeylerinin değişimi oluşturdu. Hasta grubumuzda serum Adiponektin düzeylerini neredeyse 2 kat artmış bulduk ($p = 0.001$). Literatürü incelediğimizde, İUGG'de serum Adiponektin düzeyleri geniş bir spektrum olarak karşımıza çıkmaktadır: İUGG'de düzeylerin arttığı, azaldığı ya da değişmediği sonucuna ulaşan yayınlar mevcuttur. .

Evagelidou ve ark. 35'i İUGG ,35'i AGA olan 70 hastada yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızla paralellik gösterir şekilde, İUGG saptanan olgularda serum adiponektin düzeyini belirgin olarak yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada lipid profili ,leptin ve insülin rezistans indeksine de bakan grup, leptin düzeylerinde değişiklik saptamazken, insülin rezistans indeksinde de belirgin artış saptamıştır. Artmış primer insülin direncinin ,bir uyum mekanizması olarak insülin hassaslaştırıcı etkisi olan adiponektin düzeylerinin artmasına neden olmuş olabileceği fikrini ortaya atmışlardır (129).

Suliman ve ark. yaptıkları çalışmada İUGG mevcut olan olgularda serum adiponektin, insülin ve C peptid düzeylerini artmış olarak saptamışlar, yine aynı çalışmada bu hastalarda insülin reseptörlerinde defekt göstermişlerdir. Bu hastalarda FISH (fluoresance in situ hybridization) yöntemiyle INSR ve CHN2 gen lokuslarını incelemişler ve neticede

monogenik insülin rezistansının en sık sebeplerinden biri olan INSR geninde ve beta chimerin 2'yi kodlayan CHN2 geninde mutasyonlar saptamışlardır (130).

Fasshauer ve ark. yaptıkları çalışmada; uterin perfüzyonu bozuk olan ikinci trimesterdeki gebelerin İUGG ve preeklampsi geliştirebileceğini öngörerek, uterin perfüzyonu bozuk olan 18 adet 18-21 hafta arası gebe; aynı sayıda ve özelliklerde gebe olmayan kontrol grubu almışlar ve terme kadar bu gebeleri takip etmişlerdir. Ayrıca 24. haftada tekrar doppler USG yapılarak uterin perfüzyonun bozuk olduğu teyit edilmiştir. Bunlardan yalnızca 6 tanesi İUGG geliştirirken hiç preeklampsi izlenmemiştir. İkinci trimester'da alınan serum adiponektin düzeyleri uterin perfüzyonu bozuk olanlarda belirgin olarak yüksek bulunmuş ,üçüncü trimester'da İUGG olan grupta ise fark saptanamamıştır. İkinci trimesterdeki adiponektin düzeyi artışının bozulmuş uterin perfüzyon ve endotelial hasara bir cevap olarak artmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir.(131)

Nicolaides ve ark. yaptıkları çalışmada 23-25 hafta arası üç grup gebede; uterin arter Doppler değerleri normal olan 44 olgu, uterin arter Doppler değerleri bozuk olan fakat gelişme geriliği olmayan 49 olgu, uterin arter doppler değerleri bozuk olan ve gelişme geriliği olan 15 olgu alıp serum adiponektin ve leptin düzeylerini araştırmış , serum adiponektin değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edememiştir.. Sonuç olarak da adiponektinin mid-trimesterde IUGG ve preeklampsi patogenezinde önemi olan bir molekül olmadığını ifade etmişlerdir (132).

Kyriakakou ve ark . yaptıkları çalışmada 40 olgu içeren bir seride; ilerleyen haftalarda gelişme geriliği saptanan yirmi olgu ve haftasıyla uyumlu olan diğer yirmi olguda eylem başlangıcında maternal kandan, doğum sırasında umbilikal korddan ve doğum sonrası bebeklerden alınan serumlarda adiponektin ve leptin düzeylerine bakmışlar ve leptin düzeylerinde artış adiponektin düzeylerinde ise azalma saptamışlardır. Bu durumun, fetuslarında İUGG olan annelerdeki kronik stres ve inflamasyonu yansıttığını belirtmişler, kronik stresten dolayı adiponektin üretiminin baskılandığını ifade etmişlerdir (133).

Proctor ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 15- 18. hft da yüksek AFP ile 2. trimester'da küçük plasental alan kombinasyonunu IUGG ile ilişkili bulmuşlardır (121). Gagnon ve arkadaşları yaptıkları bir araştırma da 2 veya 3. trimester plasenta previa ve açıklanamayan AFP yüksekliğinin kombinasyonunun, plasenta accreta ,incretta veya percreta

şüphe indeksini artırdığını tespit etmişlerdir (122). Biz çalışmamızda IUGG olan hastalarda AFP düzeylerini yapılan çalışmalardan farklı olarak 3. trimester' da ölçtük . AFP düzeylerini IUGG olan hasta grubunda 1.5 kat düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p=0.002$). Bu durumda 2. trimester AFP yüksekliği ve 3. trimester AFP düşüklüğünü artmış IUGG riski ile beraberdir diyebiliriz.

Bonn GG ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada normal ve patolojik gebeliklerde(spontan abortus, fetal ölüm, IUGG, kromozomal- yapısal anomaliler ve preeklampsi gibi) serum CA-125 ve CA 15-3 düzeylerine baktılar. CA 125 düzeylerini 2. trimesterla kıyaslandığında, 1 ve 3. trimesterlarda belirgin olarak daha yüksek ancak normal ve patolojik gebelikler arasında fark bulmadılar. CA 15-3 seviyelerini 1. ve 2. trimesterlarla kıyaslandığında, 3. trimesterde belirgin olarak yüksek buldular ancak bunda da normal ve patolojik gebelikler arasında fark bulmadılar. Biz çalışmamızda, 3. trimesterde baktığımız AFP, CA-125, CA 15-3, CA 19-9 ve CEA'yı normal ve patolojik gebelikler arasında farklı bulduk (134).

Özet olarak çalışmamızda, intrauterin gelişme geriliği olan gebelerde serum adiponektin düzeylerinin yükseldiğini, AFP düzeylerinin düştüğünü, CA 125 düzeylerinin düştüğünü, CA 19-9 düzeylerinin yükseldiğini, CEA düzeylerinin yükseldiğini, CA 15-3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermediğini, ortalama Glukoz düzeylerinin arttığını bulduk.

Suliman ve ark. somut olarak göstermiştir ki intrauterin gelişme geriliği olan hastalarda çeşitli mutasyonlar genetik olarak insülin rezistansına neden olmaktadır. Evagelidou 'nun çalışmasında bahsettiği gibi mevcut olan bu primer insülin direncine yanıt olarak insülin hassaslaştırıcı etkisi kanıtlanmış olan adiponektin artıyor olabilir. Çalışmamızın öncelikli amacını IUGG patogenezinin dair fikir edinmek olarak belirlediğimizden bu verilere dayanarak diyebiliriz ki; insülin direnci IUGG patogenezinde yer almaktadır. IUGG'de bozulmuş plasental perfüzyon ve endotelial hasar olduğu bilinmektedir. Anjiyojenik özellikleri olan adiponektin ,yine bu hasara sekonder olarak da artmış da olabilir.

Sonuç itibariyle çalışmamızda baktığımız bu markerların farklı kombinasyonlarını kullanarak, belkide IUGG klinik tablosu yerleşmeden önce , IUGG olan hastaları daha erken dönemde tespit edip , takip sıklığını arttırarak, bu hastalarda IUGG nin oluşturabileceği uzun dönem mortalite ve morbiditeyi en az düzeye indirebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Manning FA, Hohler C. Intrauterin growth retardation: diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods .P.331. In Fleischer AC, Romero R, Manning FA et al (eds): the principles and practical of ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Appleton and Lange, Norwalk, 1991.
2. Brown F. Kahn, John C. Hobbins, Henry L. Galan: Danforth's Obstetrics, and Gynaecology, 2010
3. Gardosi j, Mul T, Mongelli M, Fagan D: Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths .Br J Obstet Gynaecol 105:524, 1998.
4. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth- weight data at 24 to 42 weeks gestation. Pediatrics 1963 ; Nov 11 :793-800
5. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967 ;71. 159-163
6. Manning FA, Hohler C: Intrauterine growth retardation Diagnosis, prognostication, and management based on ultrasound methods. In Fleischer AC, Romero R, Manning FA, Jeanty P, Jaimes AE (eds): The principles and practices of ultrasonography in obstetrics
7. Dunn PM: The search for perinatal definitions and standards. Acta Paediatr Scand 1985;319:7
8. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E.: Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24–42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793.
9. Usher R, McLean F.: Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969; 74:901.
10. Battaglia FC, Lubchenco LO: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71:159.
11. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al: Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:198.
12. Barker DJ: Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:275.

13. World Health Organization: Report of a Scientific Group on Health Statistics Methodology Related to Perinatal Events, Document ICD/PE/74.4:1, 1974.
14. Hoffman HJ, Stark CR, Lundin FE, Ashbrook JD: Analysis of birthweight, gestational age, and fetal viability, U. S. births, 1968. *Obstet Gynecol Surv* 1974; 29:651.
15. Owen P, Farrell T, Hardwick JC, Khan KS: Relationship between customised birthweight centiles and neonatal anthropometric features of growth restriction. *BJOG* 2002; 109:658.
16. Miller HC: Fetal growth and neonatal mortality. *Pediatrics* 1972; 49:392.
17. Weiner CP, Robinson D: The sonographic diagnosis of intrauterine growth retardation using the postnatal ponderal index and the crown heel length as standards of diagnosis. *Am J Perinatol* 1989; 6:380.
18. Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, et al: Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:621.
19. Walther FJ, Ramaekers LHJ: The Ponderal Index as a measure of the nutritional status at birth and its relation to some aspects of neonatal morbidity. *J Perinat Med* 1982; 10:42.
20. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M.: Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *Pediatr* 1993; 122:115.
21. Campbell S, Thoms A :Ultrasound measurement of fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 84 :165, 1977
22. Wilcocks J, Donald J, Duggan TC, Day N.: Fetal cephalometry by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964; 71:11.
23. Campbell S, Dewhurst CJ: Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet* 1971; 2:1002.
24. Weiner CP: Pathogenesis, evaluation, and potential treatments for severe, early onset growth retardation. *Semin Perinatol* 1989; 13:320.
25. Dashe JS, Mc Intire DD, Lucas MJ,et al. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gyneol.* 2000;96:321-327.
26. Long PA, Abell DA, Beischer NA: Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:13–18.

27. Maulik D, Fetal growth restriction; The Etiology, Clinical Obstetrics And Gynecology, 2006;49:228-235.
28. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia (Seminar). Lancet 2005; 365: 785–799
29. De Wolf F, Brosens I, Renaer M: Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension . Br J Obstet Gynaecol 1980;87:678.
30. Silver HM, Seebeck M, Carlson R: Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:87.
31. Bernstein IM, Ziegler W, Stirewalt WS, et al: Angiotensinogen genotype and plasma volume in nulligravid women. Obstet Gynecol 1998; 92:171.
32. Croall J, Sherriff S, Matthews J: Non pregnant plasma volume and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1978; 85:90.
33. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1995;86:555-559.
34. Chang DM, Wu YL, Chu SJ, Lai JH.: Prognostic factors and fetal outcomes of lupus pregnancy in Taiwan.: Clin Exp Rheumatol. 2003 Nov-Dec;21(6):798
35. Mc Neil HP, Cherterman CN, Krills SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv Immunol. 1991;49:193-280.
36. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA :Chronic renal disease and pregnancy and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 163:453.1990
37. Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F.: Sickle cell disease and pregnancy :Rev Prat. 2004 Sep 30;54(14):1578-82
38. Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. Am J Obstet Gynecol 1982;144:190-200.
39. Yerushalmy J rubin et al: The relationship of parent's cigarette smoking to outcome of pregnancy – Implications as to the problem of inferring causation from observed associations. Am. J. Epidemiol 1971; 93,443-456

40. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology*. 2000,11(4):427-33
41. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, et al.: Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol*. 2001;15;154 (8):694-701
42. Berlin I, Radzius A, Henningfield JE, Moolchan ET: Correlates of expired air carbon monoxide: effect of ethnicity and relationship with saliva cotinine and nicotine. *Nicotine Tob Res*. 2001;3(4):325-31
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy—United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 8;53 (39):911-5
44. Goel P, Radotra A, Singh I, et al.: Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med*. 2004;50(1):12-6;
45. Jedrychowski W, Flak E: Impact of active and passive smoking during pregnancy on birth weight of the newborn. *Pol Merkuriusz Lek*. 1996; 1(6):379-82.
46. Cnattingius S, Mills JL, Jonathan Y, et al. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruption placentae and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:156-161.
47. Sokol RJ, Delaney- Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA*.2003;290:2996-2999.
48. Burd L, Cotsonas-Hassler TM, Martsolf JT, Kerbeshian J.: Recognition and management of fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol*. 2003 Nov-Dec;25(6):681-8
49. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents--observed anomalies: discussion of 127 cases. *Ther Drug Monit*. 2003 Apr;25(2):132-6
50. Bada HS, Bauer CR, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal life style study. *Obstet Gynecol*. 2002;100:916-924.
51. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal Corticosteroid Revisited: Repeat Courses. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-150.
52. Caruso A, Paradisi G, Ferrazzani S, et al: Effect of maternal carbohydrate metabolism on fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998;92:8.

53. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery :prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162:213-218
54. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjo P. Smoking, hemoglobin levels,and,birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148;752-8.
55. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C : A quantitative analysis of plasental vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol* 1990; 75 :59,
56. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH :Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993 168 : 547
57. Bahado- Singh RO, Lynch L, Deren O, et al. First trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:976-980.
58. Van Vugt JM, Kardorp VH, van Zalen-sprock RM, van Gejin HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 ;42 Suppl :S 79-83.
59. Shulman CE, Marshall T, Dorman EK, et al. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health.* 2001;6: 770–778.
60. Offenbacher S, Lief S, Bogges KA, et al. Maternal periodontitis and prematurity.Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 2001;6:164- 174.
61. Tamura RK, Sabbagha RE, Depp R, et al. Diminished growth in fetuses born preterm after spontaneous labor or rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:1105–1110.
62. Bukowski R, Gahn D, Denning J, et al. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:463-467.
63. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005;81:43–49.
64. Guenwald P. Growth of human fetus: II. Abnormal growth in twins and infants of mother with diabetes, hypertension or isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;94:1120- 1132.
65. Crane JP, Tomich PG, Kopta M. Ultrasonic growth patterns in normal and discordant twins. *Obstet Gynecol.* 1980;55:678–683.

66. Laurini R, Laurin J, Marsal K, Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation :Acta Obstet Gynecol Scand 1994 ;73:529-534
67. Pollack RN, Divon My. Intrauterine growth retardation :definition, classification and etiology. Clin Obstet Gynecol 1992; 35:99-107
68. Yarron Y, Cherry M, Kramer RL, et al. Second trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha fetoprotein, beta human chorionic gonadotrophin, estriol and their various combinations as predictors for pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 1999;181:968.
69. Cowles T, Tatlor S, Zneimer S, Elder F: Association of confined placental mosaicismwith intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 1994;170:273.
70. Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small for Gestational Age Fetus. Guideline No. 31. London: RCOG;2002.
71. Chauan S, Magann E. Screening for fetal growth restriction. Clinical Obstet and Gynecol 2006;49(2):284-294.
72. Belizan JM, Villar J, Nardin JC, et al. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method : measurement of uterine height. Am J Obstet Gynecol. 1978;131:643.
73. Ott WJ . Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006;49(2):295-307.
74. Chaves MR, Ananth CV, Smulian JC, et al. Fetal transcerebellar diameter measurements with particular emphasis in the third trimester: a reliable predictor of gestational age. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:979-984.
75. Goldstein I, Reece EA. Fetal transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio can be used to assess small for gestational age fetuses. Pernatal Neonatal Med. 1996;1:50-56.
76. Drey EA, Kang MS, McFarland W, et al. Improving the accuracy of fetal foot length of confirm gestational duration. Obstet Gynecol. 2005;106:773-778.
77. Stebbins B, Jaffe R. Fetal biometry and gestational age estimation. Textbook of fetal ultrasound. Parthenon Publishing, 1999:47-57.
78. Mongelli M, Sverker EK, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction : a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. Obstet Gynecol.1998;92:908.

79. Bobrow CS, Soothill P. Fetal growth velocity: a cautionary tale. *Lancet* 1999;353:1460.
80. Nicholaides KH. Diploma in Fetal Medicine Series. Parthenon Publishing. 1999.
81. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:564-570.
82. Mari GC, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. *N Eng J Med.* 2000;342:9-14.
83. Makikallio K, Tekay A, Jouppila P. Uteroplacental Hemodynamics during early human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58:49-54.
84. Baschat AA, Genbruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:571-577.
85. Maulik D. Doppler velocimetry for fetal surveillance: adverse perinatal outcome and fetal hypoxia. In: Maulik D ed. *Doppler Velocimetry in Obstetrics and Gynaecology.* 2nd ed. Heidelberg:Springer; 2005.
86. Nicholaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, et al. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ.* 1988;297:1026.
87. Bates JA, Evans JA, Mason G: Differentiation of growth retarded from normally grown fetuses and prediction of intrauterine growth retardation using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:670-675
88. Richardson BS, Rurak D, Patrick JE: Cerebral oxidative metabolism during sustained hypoxaemia in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1989;11:37-43.
89. Resnik R. Fetal growth restriction: Management. 2005 UpToDate. Available at : www.uptodate.com
90. American College of Obstetricians and Gynaecologists, Intrauterin growth restriction. ACOG Practice Bulletin No 12 January 2000
91. Matthews DD, Maternal assesment of fetal activity in small for dates infants .*Obstet and Gynaecol* 45:488,1975
92. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr,* 1987; 45: 277-282
93. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Cin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556

94. Maeda K, Okubo K, Shimomura I et al: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen like factor, apM1 (adipose Most abundant Gene transcript) Biochem Biophys Res Commun. 1996; 221: 286-289
95. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995; 270: 26746-26749
96. Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem, 1996; 271: 10697-10703
97. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH et al: Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin binding protein purified from human plasma. J Biochem, 1996; 120: 803-812
98. Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. Med Sci Monit, 2003; 9(2): RA55-61
99. Haluzik M, Parizkova J. Adiponectin and Its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. Physiol Res. 2004; 53: 123-129
100. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al: The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. Nat Med, 2001; 7: 941-946
101. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 1930-1935
102. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. Lancet 2003; 361: 226-228
103. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation. 1999; 100: 2473–6.
104. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation. 2001; 103: 1057–63.
105. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2002; 106: 2767–70.

106. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;316:924–9.
107. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000;96:1723–32.
108. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323:630–5.
109. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000;102: 1296–301.
110. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2004;279:1304–9.
111. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem.* 2004;279:28670–4.
112. Chen J, Tan B, Karteris E, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia.* 2006;49(6):1292-1302.
113. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol.* 2007;66(3):447-453.
114. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, et al. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *J Perinatol.* 2007;27(2):77-81.
115. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clin Chem.* 2007;53(8):1477-1483.
116. O’Sullivan AJ, Kriketos AD, Martin A, Brown MA. Serum adiponectin levels in normal and hypertensive pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25(3):193-203.

117. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2006;49(7): 1677-1685.
118. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, et al. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(2):165-169.
119. Tilg H, Moschen AR. Christian Doppler Research Laboratory for Gut Inflammation, Department of Medicine, Innsbruck Medical University, 6020 Innsbruck, Austria.
120. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Neonatal Division, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology Athens University Medical School, Athens, Greece. , Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies *Reprod Sci*. 2009 Oct;16(10):921-37. Epub 2009 May 27
121. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, Smith GC, Kingdom JC. Placenta Clinic, Maternal-Fetal Medicine Division, Department of Obstetrics and Gynecology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario M5G 1X5, Canada. Comment in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Sep;34(3):247-8.
122. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Oct;30(10):918-49.
123. Bast RC Jr, Hunter V, Knapp RC. Pros and cons of gynecologic tumor markers. *Cancer*. Oct 15 1987;60(8 Suppl):1984-92.
124. Johansson J, Santala M, Kauppila A. Explosive rise of serum CA 125 following the rupture of ovarian endometrioma. *Hum Reprod* 1998; 13: 3503-3504.
125. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Goumenou A, Koumantakis E. Unexpected increase of the CA 19-9 tumour marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 498-500.
126. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-5312.
127. By Nancy J. Nordenson, Cindy L. A. Jones Ph.D. The Gale Group Inc., Gale. Gale Encyclopedia of Cancer, 2002

128. Yunis KA, Beydoun H, Tamim H, Nassif Y, Khogali M; Risk factors for term or near-term fetal growth restriction in the absence of maternal complications National Collaborative Perinatal Neonatal Network. *Am J Perinatol.* 2004 May;21(4):227-34.
129. N Evagelidou, I Giapros, S Challa, N Kiortsis, A Tsatsoulis, K Andronikou. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *European Journal of Endocrinology.* 2007;156(2) 271-277
130. Suliman GI, Stanik J, McCulloch LJ, Wilson N, Severe Insulin Resistance and Intrauterine Growth Deficiency Associated With Haploinsufficiency for *INSR* and *CHN2* New Insights Into Synergistic Pathways Involved in Growth and Metabolism. *Diabetes* .December 2009; 58 (12): 2954-2961
131. M. Fasshauer, M. Blüher, M. Stumvoll, P. Tönnessen†, R. Faber† and H. Stepan†. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clinical Endocrinology* (2007) 66, 434–439
132. D. Savvidou, A. Sotiriadis, C. Kaihura, K H. Nicolaides , N Sattar. Circulating levels of adiponectin and leptin at 23–25 weeks of pregnancy in women with impaired placentation and in those with established fetal growth restriction. *Clinical Science* (2008) 115, 219–224
133. M Kyriakakou, A Malamitsi-Puchner, H Militsi, T Boutsikou, A Margeli, D Hassiakos, C Kanaka-Gantenbein, I Papassotiriou , G Mastorakos. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *European Journal of Endocrinology*, Vol 158, Issue 3, 343-348
134. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten AA, Go S, Philipi PA, van Kamp GJ, van Geijn HP, van Vugt JM. Maternal serum Ca125 and Ca15-3 antigen levels in normal and pathological pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2001 May-Jun;16(3):166-72.