



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN GEBELERDE KORDON KANI
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA) DEĞERLERİ İLE FETAL DOPPLER
PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra ANDIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Erbil KARAMAN

VAN - 2018

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN GEBELERDE KORDON KANI
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA) DEĞERLERİ İLE FETAL DOPPLER
PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra ANDIÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

VAN – 2018

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimleri ile bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde katkıda bulunan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof.Dr Hanım Güler ŞAHİN, Prof Dr Ali KOLUSARI, Prof. Dr Abdul Aziz GÜL, Prof Dr Recep YILDIZHAN, Doç Dr İsmet ALKIŞ, Yrd. Doç.Dr. Erbil KARAMAN, Yrd. Doç.Dr. Numan ÇİM 'e ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı sayın hocam Yrd. Doç.Dr. Erbil KARAMAN a, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç Dr Erdem Çokluk'a ve asistan arkadaşlarımdan iş yoğunluğu arasında bana fedakârca yardım eden Dr. Filiz AKYOL ve Dr.Perihan ÖNAL'a, doğumhane, servis ve poliklinik hemşirelerine tek tek teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana her konuda destek olan eşime, biricik oğluma ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme ve babama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET

ANDIÇ Esra, İntra uterin gelişme geriliği olan gebelerde kordon kanı iskemi modifiye albumin (IMA) değerleri ile fetal Doppler parametrelerinin ilişkisinin araştırılması, Uzmanlık tezi, Van, 2018

Amaç: Bu çalışmanın amacı İntrauterin gelişme geriliği olan gebelerde kordon kanı iskemi modifiye albumin değerlerini incelemek ve anormal fetal doppler bulguları ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 03.06.2016 ve 01.09.2017 tarihleri arasında yatan, yaşları 18 ile 45 arasında değişen, 3.trimesterde intrauterin gelişme geriliği tanısı konulan ve sezaryen yapılan IUGG 34 gebe ile gebelik takibinde anormallik olmayan, daha önce sezaryen operasyonu geçirmiş ve elektif olarak yeniden sezaryene alınan 32 gebe üzerinde yapılmıştır.

Her iki hasta grubunda da maternal yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (BMI), sistolik, diyastolik tansiyonları ölçülerek kaydedildi. Laboratuvar parametrelerinden maternal kanda tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri istendi. Doğum sonrasında ise doğum haftası, bebeğin doğum kilosu, cinsiyetleri, 1. ve 5. Dakika APGAR skorları kaydedildi. Bütün olgulardan sezaryen doğum esnasında arada 2 cm bırakılarak çift koher ile klemlenmiş kordondan iskemi modifiye albumin ölçümü için kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri steril tüplerde hemen santrifüje edildi ve değerlendirmeye kadar -80 C’de muhafaza edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması IUGG grubunda $27,68 \pm 6,054$ / yıl ve kontrol grubundaki sağlıklı gebelerde $30,09 \pm 7,018$ / yıl saptanmıştır. Çalışmada; IUGG grubunun ortalama gebelik haftası $35,7 \pm 3,2$ iken, kontrol grubunda yer alan gebeliklerde ise $38,4 \pm 1,2$ saptanmıştır.

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, anne yaşı, gravida, parite, gebelik haftası, VKI açısından benzer olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızda fetal ağırlıkların karşılaştırılmasında IUGG grubunda fetal ağırlık anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları kordon kanı

IMA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, IUGG grubunda yer alan hastalarda  l len IMA değerleri ($0,565\pm0,229$ ng/ml), kontrol grubunda  l len IMA değerlerine ($0,250\pm0,123$ ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek tespit edildi.

Sonuc: Yüksek kordon kanı IMA değerleri perinatal asfiksi için kullanışlı bir markır olabilir. Anormal doppler bulguları IUGG ile komplike gebeliklerde artmış IMA seviyeleri ile ilişkilidir.



ABSTRACT

ANDIÇ Esra, Investigation of the relationship between cord blood ischemia modified albumin (IMA) values and fetal Doppler parameters in patients with intrauterine growth restriction, Expertise thesis, Van, 2018

Objective: The aim of this study is to investigate Cord blood ischemia-modified albumin in pregnancies with intrauterine growth restriction and to determine whether they are associated with abnormal fetal Doppler findings or not.

Material and Method: This study was conducted at Yüzüncü Yıl University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Clinic between the date of 01.02.2016 and 01.09.2017 The study group included 34 pregnant women ranged from 18 to 45 years old who have intrauterine growth restriction and underwent ceseraen section. 32 pregnant women who had no abnormality on prenatal follow-up and underwent elective ceserean seciton served as control group.

The maternal age, height, weight, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressures were recorded in both groups of patients. Maternal serum total blood count and biochemical parameters were obtained from the laboratory parameters. Gestational week at birth, birth weight, sex, 1st and 5th minute APGAR scores were recorded. Blood samples were collected from all the cases during the cesarean section for measurmenet of IMA by doubly clamped umbilical cord. Blood samples were immediately centrifuged in sterile tubes and maintained at -80 ° C until assessed.

Results: The mean age of the study participants was 27.68 ± 6.054 / year in the IUGR group and 30.09 ± 7.018 / year in healthy controls in the control group. Study; The mean gestational week of IUGR group and control group was detected as 35.7 ± 3.2 and 38.4 ± 1.2 , respectively.

When the groups were compared in terms of demographic characteristics, it was similar in terms of maternal age, gravida, parity, gestational week, and BMI, but no significant difference was observed between the groups. Fetal weights in the IUGR group were significantly lower in the comparison of fetal weightsof the control group. IMA values ($0,565 \pm 0,229$ ng / ml) measured in patients in the IUGR group were

compared with IMA values ($0,250 \pm 0,123$ ng / ml) measured in the control group and it was found that IUGR group had statistically significantly higher IMA level than control group.

Conclusion: High cord blood IMA values may be a useful marker for perinatal asphyxia. Findings of abnormal doppler are associated with increased IMA levels in complicated pregnancies with IUGR.



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY

BİLDİRİM

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ

ŞEKİL LİSTESİ

KISALTMALAR DİZİNİ

1. GİRİŞ

VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

2.1.1. İntrauterin gelişme geriliği tanımı

2.1.2. Normal Büyüme

2.1.3. Anormal Büyüme

2.1.4. Simetrik ve asimetrik intrauterin gelişme geriliği

2.2. İntrauterin Gelişme Geriliği insidansı

2.3. İntrauterin Gelişme Geriliği'nin belirlenmesi

2.3.1. İntrauterin Gelişme Geriliği tanısını

destekleyen veriler

2.3.2. Persentil

2.4. İntrauterin Gelişme Geriliği'nin etyolojisi

2.4.1. Nedensel sınıflamalar

2.4.2. Maternal Nedenler

2.4.2.1. Gebeliğin hipertansif hastalıkları

2.4.2.2. oğul gebelikler

2.4.2.3. Kronik hematolojik ve renal hastalıklar

2.4.2.4. Otoimmün hastalıklar

2.4.2.5. Trombofililer

2.4.2.6. Maternal nutrisyon, maternal yaş

ve anne-baba boyu

2.4.2.7. Madde kullanımı

2.4.2.8. Enfeksiyonlar

2.4.3. Plasental sebepler

2.4.3.1. Tek umbilikal arter

2.4.3.2. Plasental anomaliler

2.4.3.3. Plasental yetmezlik

2.4.4. Fetal sebepler

2.4.5. Perinatal mortalite ve morbidite

2.5. İskemi Modifiye Albumin

2.5.1. Albüminin Fizyolojik Görevleri

2.5.2. İMA'nın Zamansal Kinetiği

2.5.3. İMA Yükselmesine Sebep Olan Nedenler

2.5.4. Albümin Kobalt Bağlanma Testi (ACB)

2.5.5.İskemi modifiye Albuminin (İMA) Obstetrideki yeri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seğimi ve takibi

3.2. Kan örneklerinin toplanması

3.3. İstatistik

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. KAYNAKLAR



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının demografik özellikleri

Tablo 2: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının obstetrik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 3: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının maternal ve perinatal verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının maternal ve perinatal verilerinin karşılaştırılması (Oligohidroamniyoz Var 1,Oligohidroamniyoz yok 2)

Tablo 5: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının maternal ve perinatal verilerinin karşılaştırılması (Preeklamsi Var 1,Preeklamsi Yok 2)

Tablo 6: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının maternal ve perinatal verilerinin karşılaştırılması (NST bozukluğu Yok 1,NST bozukluğu Var 2-3)

Tablo 7: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının IMA seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının IMA seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Çalışmaya alınan IUGG grubunda IMA değerlendirilmesi

Tablo 10: Çalışmaya alınan IUGG grubunda IMA değerlendirilmesi

Tablo 11: Çalışmaya alınan IUGG grubunda IMA değerlendirilmesi

Tablo 12: IUGG grubunda Doppler (S/D) oranı >3 olanların ve (S/D) oranı < 3 olanların IMA değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 13: IUGG grubunda Doppler (PI) >95 . Persentil ve (PI) <95 . persentil olan hastaların IMA değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Serum iskemi modifiye albumin konsantrasyonları ve umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI) ile korelasyon için dağılım grafikleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Normal insan serum albüminin biyokimyasal yapısı (130)

Şekil 1. 2. Serbest radikal oluşumu (Sharma ve Gaze 2006)

Şekil 1. 3. MI Sonrası Kardiyak Belirteçlerin Zamansal Kinetiği (Kalay ve ark 2006, Kiraz 2010).

Şekil 1. 4. İMA İskemide Erken İşaretleyici (161)



KISALTMA LİSTESİ

ABSU:	Absorbans ünitesi
ACB:	Albümin Kobalt Bağlama Testi
AC:	Karın Çevresi
ACOG:	American College of Obstetricians and Gynecologists
AGA:	Fetal ağırlığı normal olan gebelikler
AgRP:	Agouti-related protein
ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspart Aminotransferaz
ARC:	Arkuat Nukleus
BPD:	Biparyetal Çap
BUN:	Kan Üre Azotu
CMV:	Sitomegalovirüs
CPAP:	Sürekli Pozitif Solunum Yolu Basıncı
Co+2:	Kobalt
CRF:	Corticotropin-releasing factor
CRL:	Baş-Popo Uzunluğu
Cu:	Bakır
ÇDDA:	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DM:	Diabetes Mellitus
DTT:	Dithiothreitol
DSO:	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay

FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FL:	Femur Uzunluğu
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHRH:	Growth hormone-releasing hormone
Hb:	Hemoglobin
HC:	Baş Çevresi
Htc:	Hematokrit
Hs:	CRP Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
IUGG:	İntrauterin Gelişme Geriliği
IUGR:	İntrauterin Gelişme Geriliği
IMA:	İskemi modifiye albumin
IVH:	İntra Ventriküler Kanama
LBW:	Düşük Doğum Ağırlığı
LGA:	Fetal ağırlığın fazla olduğu gebelikler
LHA:	Lateral Hipotalamik Alan
MCA:	Orta Serebral Arter
MDA:	Malondialdehit
MPV:	Mean Platelet Volüm
MSH:	Melanocyte stimulating hormone
NEK:	Nekrotizan Enterokolit
NIDDM:	İnsulin Bağımlı Orta Serebral Arter
MSH:	Melanocyte stimulating hormone
Mtor:	Mammalian target of rapamycin
NEFA:	Nucleobindin2-encoded satiety-and fat influencing protein
NEK:	Nekrotizan Enterokolit

NIDDM:	İnsulin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
Ni:	Nikel
NO:	Nitrik Oksit
NPY:	Neuropeptide Y
NTD:	Nöral Tüp Defekti
NTS:	Soliter Traktus Nükleusu
NUCB:	Nükleobindin
PDA:	Patent Duktus Arteriozus
PGE:	Prostaglandin E
PGI2:	Prostaglandin I2
PVL:	Periventriküler Lökomalasi
POMC:	Pro-opiomelanocortin
PVN:	Paraventriküler Nükleus
PI:	Umbilikal arter pulsatilite indeksi
RI:	Rezistan indeksi
RDS:	Respiratuar Distress Sendromu
ROP:	Prematüre Retinopatisi
SAT:	Son Adet Tarihi
SD:	Standart Deviasyon
SGA:	Gebelik Haftasına Göre Küçük
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SON:	Supraoptik Nükleus
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
TORCH:	Toksoplazma, Rubella, Herpes virüs
TRH:	Thyrotropin releasing hormone

USG: Ultrasonografi
VKI: Vücut kitle indeksi
WBC: Beyaz Küre



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal fetal büyüme, birbirini izleyen doku ve organ farklılaşması ve matürasyonu ile karakterizedir. Intra uterin gelişimi, maddelerin maternal hazırlığı ve bu maddelerin plasental transferi belirler ayrıca fetal büyüme potansiyeli genom tarafından yönetilir.(1)

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); İntrauterin Gelişme Geriliği'ni (IUGG) tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yas için 10. persentilin altında olması olarak tanımlamıştır (2)

İUGG perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmasının yanında, kısa ve uzun dönemde sekellere sebep olabilir. İUGG'li infantlarda perinatal mortalite oranı normal fetüslara göre 10-20 kat artar (3). İntrauterin ölümlerin %52'sinin ve perinatal mortalitenin %10'unun İUGG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

IUGR 'i olan fetüslarda herhangi bir zamanda gelişen fakat büyük olasılıkla doğumda oluşan hipoksi ve metabolik asidoz gibi intrauterin komplikasyon riski vardır. Gelişme kısıtlılığı olan fetüslerin neredeyse %50 sinde sıklıkla değişken deselerasyonlar olmakla birlikte anormal fetal kalp hızı paterni görülür. Fetüs yetersiz oksijen alırsa hipoksi ve ardından metabolik asidoz gelişir. Bu durum saptanmaz ve tedavi edilmezse glikojen ve yağ depolarının azalmasına, iskemik organ hasarına, mekonyumlu amniyona ve oligohidroamniyosa ve sonuç olarak vital organ hasarı ve anne karnında ölüme neden olacaktır.(5)

Modern perinatolojinin amacı; perinatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olan İUGG'inde uygun izlem ve zamanında müdahaleyi sağlamak ve daha fazla fetal hasarı engellemek için İUGG olan fetüsleri erken dönemde tespit etmek olmalıdır. Gebelik sonuçları etiyojolojiye bağlı olduğundan sonraki ilk adım; İUGG şüphesi olan annelerde altta yatan nedeni belirlemek olmalıdır(6).

Etkin intrauterin tedavi olmadığından etkilenmiş fetüslerde doğum zamanlaması antenatal izlemde kritik öneme sahiptir (7,8). Doğru tanı, uygun gözetim ve zamanında müdahale ile mortalite ve morbidite azaltılabilir. Tedavinin ana amacı; gebeliğin uzatılmasıyla meydana gelebilecek intrauterin ölüm ve geri dönüşümsüz çoklu organ disfonksiyonu risklerinin preterm doğum risklerinden fazla olduğunda doğumu

gerçekleştirmektedir (7). Doğum zamanlamasında maksimum gestasyonel yaş ve intrauterin hayatta minimum risk amaçlanmalıdır (6).



İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)

İskemik modifiye albümin (İMA) koroner arter hastalığı tanısında son yıllarda kullanılmaya başlanılan yeni bir belirteçtir. Doksanlı yılların sonunda akut koroner sendromlu hastaların serumunda bulunan insan serum albümininin, ekzojen kobaltı (Co²⁺) bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından iskemi modifiye albümin olarak bilinen bu metabolik varyant, “Albümin Kobalt Bağlanma” testi ile ölçülebilir hale getirilmiştir (9,10) İMA bu konuda FDA onayı da almıştır.

İMA, iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu süre miyoglobülin, CK-MB, troponin-C'nin kanda ortaya çıktığı süreye bakıldığında oldukça kısadır. İMA'nın akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte %95'lik bir tanısal değeri olduğu bazı çalışmalarda saptanmıştır.(11)

Günümüzde İMA'in miyokard iskemisi, iskelet kas iskemisi, mezenterik iskemi, inme ve serebrovasküler kazalar gibi birçok durumda belirteç olarak önemi gösterilmektedir.(12,13)

İMA tayini, albümine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi, Bar ve ark.(9) tarafından geliştirilen hızlı ve kolorimetrik tayin yöntemi ile değerlendirilir. Sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edilir. Önerildiği gibi 0.400 ABSU üzerindeki değerlerin düşük kobalt bağlanmasını, dolayısıyla da iskemiye gösterdiği kabul edilirken; 0.400 ABSU altındaki değerler ise iskemi olmadığı şeklinde değerlendirilir.

Biz çalışmamızda, intra uterin gelişme geriliği olan gebelerde kordon kanı iskemi modifiye albumin (IMA) değerleri ile fetal dopler parametrelerinin ilişkisinin araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

2.1.1. Tanım

Fetusun doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. Persentilin altında olması, İUGR için en sık kullanılan tanım olmasına rağmen fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3-5-15. persentilin altında olması veya 2 SD altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması ve doğumda fetal ağırlığın 2,5 kilogramın altında olmasında diğer kullanılan parametrelerdir. (14,15)

2.1.2. Normal fetal büyüme

Fetusun intrauterin gelişimi genetik yapı ve çevresel faktörlerle yakından ilişkilidir. Fetal doğum ağırlığı pek çok patolojik (maternal, plasental, fetal ve çevresel) durumdan etkilenebileceği gibi annenin ve babanın boy uzunluğu, annenin doğum sayısı, etnik köken ve fetal cinsiyet gibi patolojik olmayan pek çok faktörden de etkilenmektedir (2,16).

Fetusun büyümesi birbirini tamamlayan ve devam eden üç dönemden meydana gelmektedir. Bunlar:

1. Hücresel hiperplazi: Gebeliğin ilk 16 haftasını kapsamaktadır.

2. Hiperplazi-hipertrofi: Gebeliğin 16 ila 32. Haftaları arasında meydana gelir ve aslında birbiriyle örtüşen iki dönemi tanımlar. Bu dönemde bir yandan hücre sayısı artarken bir yandan da boyut olarak hücre büyümesi meydana gelmektedir.

3. Hücresel hipertrofi: Üçüncü ve son dönemdir. 32. Gebelik haftasından doğuma kadar olan süreci tanımlar.

Normal bir gebelikte fetal büyüme 14 -15. haftalarda 5gr/gün'den 20.haftada 10gr/gün'e, 32.-34.haftalarda 30-35gr/gün'e kadar artmaktadır. Bu haftadan sonra ise büyüme hızı yavaşlamaktadır (16).

2.1.3. Anormal fetal büyüme

Doğumda normal popülasyona göre küçük olduğu düşünülen bebekleri tanımlamak için birçok terim kullanılmaktadır. Bunlar; düşük doğum ağırlıklı bebekler (low birth weight, LBW), gebelik haftasına göre küçük fetüsler, (small for gestational age, SGA) ve intrauterin gelişme geriliği veya kısıtlılığı (intrauterin growth restriction, IUGR) olan

bebeklerdir. IUGG; fetusun beklenenin altında, yani potansiyelinin altında büyümesidir (2).

2.1.4. Simetrik ve asimetrik intrauterin gelişme geriliği

Simetrik ve asimetrik İUGG tanımlaması 1977 yılında Campbell ve Thoms tarafından kullanılmış olup iki durumun ayırımında HC/AC oranı kullanılmıştır. (17) Tüm İUGG'lerin yaklaşık olarak %20-30'u simetrik (tip1), %70-80'i ise asimetrik (tip2) tiptedir.

Fetüsün karın çevresiyle fetal başın ölçümleri arasındaki ilişki İUGG'nin paternini simetrik veya asimetrik olarak belirler. Simetrik İUGG'de fetal abdomen ve baş gelişimleri orantılı olarak geri kalırken, Asimetrik tipte ise fetal başa göre fetal abdomende orantısız bir geri kalma vardır. Bu duruma “beyin koruyucu fenomen”denir. Simetrik İUGG daha çok, fetal hücrel hiperplaziyi etkileyen erken dönemdeki olaylardan (anöploidi, genetik sendrom, konjenital enfeksiyonlar ve teratojenler) dolayı meydana gelmekte ve bu nedenle bütün fetal organların büyümesinde geri kalma görülmektedir. Progressif utero-plasental yetmezlikte genellikle asimetrik gelişme geriliği görülürken, İUGG' li fetüslerin %70'i asimetrik tiptedir (18).

Tablo 1: Simetrik ve asimetrik intrauterin gelişme geriliği'nin karakteristik özellikleri özetlenmiştir.

	SİMETRİK İUGG	ASİMETRİK İUGG
Nedenler	Genetic, TORCH, alkol	Utero-plasental yetmezlik
Etkilenme zamanı	28. haftadan önce	28.haftadan sonra
Hücre sayısı	Azalmış	Normal
Hücre büyüklüğü	Normal	Azalmış
Baş çevresi	Küçük	Normal
Plasental büyüklük	Normal	Azalmış
Konjenital anomaliler	Sık	Nadir
USG de BPD ölçümü	Küçük	Normal
USG de AC ölçümü	Küçük	Normal
USG de HC/AC oranı	Normal	Artmış
Doppler indeksleri	Artmış	Artmış
Gelişimi yakalama hızı	Kötü	İyi

Asimetrik İUGG sıklıkla fetoplasental yetmezlik (preeklampsi, kronik hipertansiyon, ileri evre diabet) veya nutrisyonel yetmezlik ile ilişkilidir ve fetal kanın vital organlara redistribüsyonu ve sayıdan ziyade fetal hücre büyümesinde (hücrel hipertrofi) azalma ile ilişkilidir. Bu bebekler perinatal hipoksi, neonatal hipoglisemi yönünden daha fazla risk altında olmalarına rağmen uygun takiple uzun süreli prognoz iyidir. Simetrik gelişme geriliği olanlarda perinatal hipoksi görülmezken beyin hücrelerinin toplam sayısında azalmaya bağlı sinirsel gelişimde bozukluk saptanabilir (19)

2.2. İntra Uterin Gelişme Geriliğinin İnsidansı

İUGG'nin insidansı %5-10 olarak tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde; obstetrik bakımdaki gelişmelere rağmen İUGG yönetiminde halen zorluklarla karşılaşmaktadır (20).

2.3. İntra Uterin Gelişme Geriliğinin Belirlenmesi

Gebelik yaşının ilk trimesterde belirlenmesi, maternal kilo alımına dikkat edilmesi ve gebelik boyunca uterin fundal büyümenin dikkatli ölçümü ile düşük riskli gebelerde birçok anormal fetal büyüme tanımlanabilir. Buna rağmen kesin tanı genellikle doğum ile konulmaktadır.

Dikkatli ve doğru yapılmış seri fundus yüksekliği ölçümleri İUGG'li fetusları belirlemede basit, güvenilir, ucuz ve hata payı az olan bir tarama yöntemidir (21). Seri fundus ölçümünün dezavantajı ise kesin olmamasıdır (22).

Gebelere ilk trimesterde yapılan ultrasonografi fetal yaşın tayini ve gelişme geriliğini saptama için önemli bir parametredir. Özellikle 16-20. Gebelik haftalarında ve 32-34. haftalarda yapılan ultrasonografilerle fetal büyüme değerlendirilir ve ultrasonografi ile fetal büyüme kısıtlılığı tanısı koymak için fetal biyometrik ölçümler kullanılarak fetal ağırlık belirlenir. Gebelik yaşına göre normal sınır içerisindeki karın çevresi ölçümü güvenilir bir şekilde büyüme geriliğini dışlarken, 5. persentil altındaki karın çevresi ölçümü intrauterin gelişme geriliği için anlamlı görülmüştür (23).

Güncel pratikte İUGG' li fetüslerin %50'den fazlasında antenatal muayenede şüphelenilmez. İUGG taraması palpasyon, simfisiz-fundus yüksekliği ölçümü ve ultrason ile yapılır (24).

İUGG'li fetüslerin yönetimindeki ilk adım kötü sonuçlar için risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır. İUGG şüphesi olan gebelerde İUGG tanısını koymak için başlangıçta doğru gestasyonel yaş saptanır, ardından ultrason ile fetal biyometri ölçümleri ile tahmini fetal ağırlık saptandıktan sonra gestasyonel yaş için tahmini fetal ağırlığın persentil değeri bulunur (25).

İUGG'nin doğru teşhis edilebilmesi için doğru gestasyonel yaşın belirlenmesi önemlidir. İUGG tanısı için doğru son adet tarihi (SAT) önemlidir ancak gestasyonel yaş saptamada tek başına çok güvenilir değildir. Yapılan bir çalışmada SAT'in gebelerin %89,8'de elde edilebildiği ve bunların %44,7'sinde güvenilir olmadığı gösterilmiştir (26).

İlk trimesterde yapılan USG ölçümleri gestasyonel yaşı saptamada SAT'a göre daha üstündür. CRL ölçümü yaklaşık olarak 2-3 gün ile gerçek gebelik yaşını ilk trimesterde saptayabilmektedir. SAT'den kesin emin olunsa bile geç ovulasyon nedeniyle ilk trimesterde yapılan CRL ölçümü daha güvenilirdir. CRL ile SAT arasında 7 günden daha fazla fark varsa CRL'nin kullanılması daha doğru olur (27).

Üçüncü trimestere ilerledikçe ultrason ile fetal yaşın saptanması; prezente olan kısmın pelvise girmesi, amniotik sıvının azalması, fetal solunum ve pozisyon nedeniyle daha zor olur. Üçüncü trimesterde gestasyonel haftayı saptamak için tek ölçümden ziyade seri ölçümlerin yapılması tavsiye edilmektedir (28).

Üçüncü trimesterde gestasyonel yaşı tahmin etmek için alternatif ultrason markerleri de kullanılabilir. Uzun kemiklerin ossifikasyon merkezleri gebelik ilerledikçe üçüncü trimesterde giderek daha ekodens ve büyük hale gelir. Örneğin; distal femoral epifiz 28. gebelik haftasından önce görülmez iken 33. gebelik haftasında %72, 34. gebelik haftasında %94 ve 36. gebelik haftasında %100 oranında görülür. Bu gibi parametreler kesin gestasyonel yaşı belirlemese de, gebeliğin üçüncü trimesterin sonlarında olduğunu gösterebilir (27).

Ultrason muayeneleri arasında en az iki hafta olması ultrason hatasına bağlı yanlış pozitiflik oranını azaltır. Bu çok yaygın kabul edilen 2 haftalık intervallere rağmen yanlış pozitiflik oranı %10'un üzerindedir. Ultrason ile biyometrik ölçümler 2 haftadan daha sık yapılmamalı ve mümkünse aynı operatör tarafından ve aynı ultrason ile yapılmalıdır (29).

Abdominal palpasyon ile uterus boyutunun değerlendirilmesi, simfisiz-fundus yüksekliğinin ölçülmesi antenatal muayenenin rutin bir parçasıdır. Tek başına fizik muayene ile tanı sınırlıdır ve sıklıkla İUGG gözden kaçır veya yanlış tanı alır. En eski klinik yöntemlerden olan abdominal palpasyon ile fetal ağırlığın saptanabilmesi kısıtlıdır. Simfisiz-fundus yükseklik ölçümü abdominal palpasyona göre daha iyi bir tekniktir fakat zayıf bir tarama testidir (26).

Fundal yükseklik, uterus fundusunun tepesi ile simfisiz pubise kadar mesafe cm olarak ölçülür ve ölçülen cm değeri, gestasyonel yaş ile eşittir. Ölçüm gestasyonel yaştan 4 cm 'den daha fazla küçükse İUGG tanısını destekler. Simfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümü hala İUGG taramasında çok yaygın olarak kullanılsa da, bir sistematik derlemede antenatal muayenede symfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümünün yararlı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamıştır (30). Simfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümünün İUGG' li

fetüsü saptama sensitivitesi %27- 86, spesitivitesi %64-88, pozitif prediktif değeri %29-79 olarak saptanmıştır (27).

2.3.1. Intrauterin gelişme geriliği tanısını destekleyen bulgular

- Sonografik olarak tahmini fetal ağırlığın 10. Persentilin altında olması
- AC' nin <5 persentil olması
- HC/AC oranının <5 persentil olması
- FL/AC oranının <5 persentil olması
- **5** - AC iki haftada 11 mm'den az büyürse
- Artmış uterin arter Doppler indeksleri ve çentik
- Artmış umblikal arter Doppler indeksleri
- Azalmış MCA Doppler indeksleri
- Azalmış serebro-plasental Doppler oranı
- Maksimum amniyotik cep <2 cm
- Amniyotik sıvı indeksi <5 mm

2.3.2. Persentil

IUGG'yi tanımlamak için çok sayıda standart büyüme eğrileri yayınlanmıştır. Örnek olarak Lubchenco ve ark. Geliştirdiği ve 1960-1970 yılları arasında çok kullanılan Denver intrauterin büyüme eğrileri göreceli olarak küçük bir gruptan elde edilmiştir (n:5635) ve ağırlıklı olarak beyaz ırk ve yüksekte doğanları kapsamaktaydı.

Buna karşın Kaliforniya doğum kayıtlarından elde edilen büyüme eğrileri veya Birleşik Devletler ulusal veri tabanından elde edilen eğrilerde 4 milyondan fazla doğum kullanılmıştır (2, 31). Günümüzde büyüme eğrisi elde etmek için nasıl bir standart populasyon seçileceğine dair bir fikir birliği bulunmamaktadır.

HAFTA	3P	10P	50P	90P	97P
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1824	1649
31	1313	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2595	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4524

Tablo 2: Tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri gösterilmiştir.

2.4. İntrauterin Gelişme Geriliğinin Etyolojisi

2.4.1. Nedensel sınıflandırma

IUGG gelişiminde etkili olan faktörler fetal, maternal, plasental ve uterin kaynaklı olabilir. Etkili faktörleri intrinsek ve ekstrinsek olarak ikiye ayırabiliriz;

- %10-20 intrinsek,
- %30-50 ekstrinsek,
- %10-55 intrinsek ve ekstrinsek bir neden mevcuttur.
- %40 'ında ise bir neden bulunamamakta ve idiopatik kabul edilmektedir.(32)

2.4.2. Maternal sebepler

2.4.2.1. Gebeliğin hipertansif hastalıkları

IUGG nedenleri içinde en çok araştırılan neden hipertansif hastalıklardır. Özellikle proteinürinin eşlik ettiği gebeliklerde indüklenmiş hipertansiyona ve preeklampsiye IUGG sıklıkla eşlik eder. Bu durumda plasental fonksiyonlar bozulmaktadır. Normal gebeliklerde damarlardaki muskulo-elastik 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, uteroplazental arterlerin myometriyal segmentleri daralmakta ve uyarılara yanıt verir hale gelmektedir.

Hafif hipertansiyonda (>140/90 mmHg) İUGG riski 8-15 kat artarken, ciddi hipertansiyonda (>180/110) İUGG riski yaklaşık 40 kat artar (33). Risk direkt olarak diastolik kan basıncı düzeyleri ile ilişkilidir (34).

Odegard ve ark. Yaptığı, 370 preeklampşik hastanın tansiyonu normal gebelerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, şiddetli hastalığı olanlarda doğum ağırlığının %12, erken başlangıçlı olanlarda %23 azaldığı gözlenmiştir (35). Yapılan bir çalışmada 2000'den fazla gebede, preeklampsi; gebelik haftasına göre küçük fetüs ve 34. haftadan önce doğum oranlarında artışla ilişkili bulunmuştur (36). Preeklampsi fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir ve özellikle, 37. haftadan önce başladığında, preeklampsi ağırlığının bir belirtecidir (37). Bahtiyar ve arkadaşları (2007), gebe sıçanlarda kronik hipoksik durum oluşturarak büyüme kısıtlılığı oluşturmuşlar ve Nitrik Oksit (NO) sentezinin inhibisyonu aracılığıyla, hipertansiyona bağlı büyüme anormallikleriyle ilişkili olan bir yol göstermişlerdir (38).

2.4.2.2. oğul gebelikler

IUGG, oğul gebeliklerin sık karşılaşılan bir komplikasyonudur. İkiz gebeliklerle kıyaslandığında üçüz gebeliklerde daha sık görülür (39). Fetal redüksiyon sonrası ikize indirgenen gebeliklerde spontan ikiz gebeliklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (40). IUGG'nin nedeni birden fazla fetusun normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmamasıdır. Dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde daha sık rastlanmaktadır. Fonksiyonel plasental dokunun ikizler arasında eşit paylaşımından çok, ikizlerden birinin daha fazla kullanımı söz konusudur.

2.4.2.3. Kronik hematolojik ve renal hastalıklar

Vakaların çoğunda anemi IUGG'ne neden olmazken, özellikle Orak hücreli anemi ve ciddi anemilerde IUGG sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Arkuat arterlerde meydana gelen oraklaşmanın buna neden olduğu düşünülmektedir (41). Renal hastalıklar, renal disfonksiyon ve hipertansiyon nedeniyle IUGG'ne neden olurlar (42).

2.4.2.4. Otoimmün hastalıklar

İki sınıf antifosfolipid antikor fetal büyüme kısıtlılığına eşlik etmektedir: Anti-kardiolipin antikor ve Lupus antikoagulanı. SLE'de, kanda dolaşan otoantikorlar ve lupus antikoagulanına bağlı gelişen plasental infarktüs ve intervillöz trombüsler nedeniyle IUGG gelişmektedir. Lupus antikoagulanı nedeniyle vasküler endotel hücrelerden prostasiklin salınımı inhibe olmakta ve trombositlerdeki hücre zarı lipidleri eriyerek tromboksan A2 nin serbestleşmesine neden olmaktadır. Sonuçta oluşan trombüsler plasental patolojilere yol açmaktadır. Renal tutulumu olan SLE'li hastalarda IUGG riski daha da artmaktadır (43). Primer antifosfolipid sendromunda da benzer bir mekanizma ile IUGG gelişebilmektedir.

2.4.2.5. Trombofililer

Maternal trombofilili erken başlangıçlı IUGG ve IUGG ile ilişkili gebelik kaybı nedeniyle araştırma yapılırken saptanabilir (44,45). Maternal trombofilili ile komplike gebelikler saptandığında erken haftalarda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulamasının gebelik sonuçlarını düzeltebileceği gösterilmiştir (46).

2.4.2.6. Maternal malnutrisyon, maternal yaş, anne-baba boyu

Gebelik boyunca zayıf maternal beslenmenin IUGG ile sonuçlandığını kanıtlayan retrospektif ve prospektif çok sayıda çalışma mevcuttur. Doğum tartısı üzerine en belirgin etki son trimesterde tam açlık durumunda olmaktadır. Günde 1600 kcal'nin altında enerji alımıyla IUGG sıklığının arttığını savunan çalışmalar mevcuttur. Örneğin 2.dünya savaşı sırasında doğan bebeklerin kilolarında belirgin düşme saptanmıştır. Malnutrisyonu olan birçok anne 400-600 gr arasında bebek doğurmuştur. Özellikle 26. gebelik haftasının altında olanlarda malnutrisyona maruz kalma önemli risk oluşturmaktadır (47,48). Tüm görüşler 40. gebelik haftasına kadar alınan kilo 10'un altında ise belirgin risk olduğu yönünde birleşmektedir (49,50). Malnutrisyon durumunda büyüme ve gelişmeyi sağlayan birçok polipeptid hormon sentezi fetusta durmaktadır. Maternal hormonlarında çoğu plasentadan geçemedikleri için fetusta büyüme ve gelişme geriliği olmaktadır. Fetal salvage hipotezine göre malnutrisyonlu fetusda periferik insulin direnci gelişmekte ve nutrijentlerde yeniden dağılım olmaktadır. Glikoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği oluşmaktadır (51). Anne ve babanın boyları, etnik grup ve ırk özellikleri büyümeye etki eden başlıca etkidir. Genetik etkenler sadece boy uzunluğu değil aynı zamanda büyüme hızı üzerine de etkilidir. Örneğin Asyalılar ve zenci ırkta daha düşük doğum kilosu saptanır (52,53). Reprodüktif yaşın uçlarındaki anneler (<18 yaş veya >35 yaş anne) daha küçük bebek sahibi olma eğilimindedirler. Daha düşük sosyal seviyedeki populasyonlar daha düşük kilolu bebek sahibi olma eğilimindedir (54).

2.4.2.7. Madde kullanımı

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 tartı kaybı ve 1,2 cm boy kısalığı olduğu saptanmıştır (55).

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 ekilenmektedir.

Gebelikte kan volümünün artmasına bağlı olarak total oksijen kapasitesi artmasına rağmen, sigara içen annelerde nikotinin vazokonstriktör etkisi ile uteroplental sirkülasyon bozulurken, karbonmonoksit oksijen ile bağlı olan hemoglobinle reaksiyona girerek oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Pasif sigara içicilerinde bile IUGG sıklığı artmaktadır (56,57)

Maternal yaş, sigara içimi ve IUGG arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Lemoine ve ark. Çalışmasında, ilk defa fetal alkol sendromu tanımlanmıştır. Anormal yüz gelişimi, kardiak malformasyonlar gibi anomalilerin eşlik ettiği fetal alkol sendromuna sıklıkla IUGG eşlik etmektedir. Alkolün özellikle ilk trimesterde kullanımı fetal alkol sendromuna yol açmakta, son trimesterde kullanımı 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 (55,58,59)

Kokain kullanımı norepinefrinin presinaptik geri alımını engelleyerek vazokonstriktör etki ile maternal kan basıncını yükselterek IUGG 'ne neden olur. Kokain kullanan annelerde gebelik öncesi düşük tartı ve gebelikte yetersiz beslenmeye de daha sık rastlanmakta, bu da IUGG gelişiminde rol oynamaktadır.

Eroin hem hücre sayısını hem de hücre büyüklüğünü etkileyerek simetrik IUGG 'ne yol açar. Etki mekanizması hem eroinin direkt etkisi hem de kötü maternal beslenme nedeni ile olmaktadır (60).

Toksik madde ve ilaç kullanımı antimetabolitler, varfarin, fenitoin, amfetamin, propronanol, steroid, hidantoin, prednizon, folik asit antagonistleri, antineoplastik ajanlar, kronik hipertansiyon varlığından bağımsız olarak beta bloker kullanımı ve kokain hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir (61).

Annenin sigara kullanımı, yaklaşık 3-4 kat daha fazla fetal kilonun düşük kalmasına neden olur. Bu etki özellikle karbonmonoksit aracılığıyla fetal oksijenizasyonun bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Gebelikte alkol ve kokain kullanımı fetal büyümeyi yavaşlatır (62). Tütün büyüme geriliğinin en sık görülen ve en korunulabilir olan nedenidir (63). Bu

etki doza bağımlıdır ve eşlik eden sistemik hastalık (hipertansiyon vb.) varlığında artar (64).

Maternal sigara, alkol ve kokain kullanımı İUGG'nin önlenabilir önemli bir nedenidir (65). Günde 20 adet sigara içen annede IUGG riski 5 kat artar. Bu etki doza bağımlı ve eşlik eden sistemik hastalık (hipertansiyon vb.) varlığında artar (66). Kokain uterin arter vazospazmı yaparak, katekolamin salınımı uterin intrauterin ölüm sıklığı artar. İUGG, dismorfik yüz ve santral sinir sistem bozuklukları fetal alkol sendromunun ana bulgularıdır (65). Annenin kullandığı terapötik ajanlardan antineoplastik ajanlar, antikonvulzanlar, beta blokerler ve steroidler İUGG'ne neden olduğu gösterilmiş ajanlardandır. Toksik madde ve ilaç kullanımı (antimetabolitler, warfarin, fenitoin amfetamin, propranolol, steroid, hidantoin, prednizon, folik asit antagonistleri, antineoplastik ajanlar, kronik hipertansiyon varlığından bağımsız olarak beta bloker kullanımı, kokain) hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir (67).

2.4.2.8. Enfeksiyonlar

Kromozomal anormallikler ve yapısal defektler yokluğunda akla öncelikle konjenital enfeksiyonlar gelmelidir. IUGG saptanan gebeliklerin %5-10'unda konjenital enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. En sık görülen patojen sitomegalovirustur (CMV). ABD'de yenidoğanların %0,5-2 oranında izole edilir ve doğumda klinik olarak CMV enfeksiyonu bulguları gösteren yenidoğan oranı ancak

1000 canlı doğumda 0,2-2 kadardır. IUGG saptanan ve CMV enfeksiyonu saptanan yenidoğanlar klinik olarak semptomatik olanlardır(68).

Konjenital rubella enfeksiyonu da IUGG riskini artırır. İlk trimester enfeksiyonları fetusları oldukça ağır olarak etkiler. Herpes virus, varicella-zoster virus, influenza virus ve poliovirus diğer IUGG'ne neden olabilecek ancak nadiren rastlanılan virütik hastalıklardır(69). Toxoplasma gondii ve malaria gibi protozoanlarında IUGG'ne sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Bakterial enfeksiyonlar sıklıkla erken doğum tehdidine neden olmalarına rağmen IUGG'ne pek neden olmazlar ancak Listeria monosistogenezin sebep olduğu kronik enfeksiyon fetuslarda IUGG'ne neden olabilirler. (70)

Akut enfeksiyonların fetusa olan etkisi maternal ateş nedeniyle olmaktadır. Kronik enfeksiyonlar ise plasental geçiş sonucu fetal hücresel gelişimi etkilemektedir. Bazen de

uteroplasental transfer mekanizmalarını bozarak IUGG'ne yol açar. Çoğu ajan plasentada çoğalıp plasentitis meydana getirerek hematojen yolla fetusa geçer.

Erken dönemde gelişen enfeksiyonlarda organogenez etkilendiği için hücre sayısı azalarak simerik IUGG gelişir. Etki direkt hasar veya enfeksiyona fetal cevaba bağlı oluşan indirekt hasar şeklindedir. Viral enfeksiyonlar tüm gelişme geriliği olgularını % 5'inden azının nedenidir (71,72).

Özellikle nedeni açıklanamayan IUGG'inde mutlaka viral nedenler akla gelmelidir. CMV, sitolize ve lokal hücre nekrozuna neden olarak etki etmektedir. Bunu takiben mononükleer infiltrasyon, fibrozis ve kalsifikasyon oluşur. Virüslerle immunglobulinlerin yaptığı kompleksler hasarı daha da ağırlaştırarak hücre yapısını bozar. CMV enfeksiyonlarına % 40 oranında IUGG'ne eşlik etmektedir (73,74)

Sıtma, endemik olduğu ülkelerde en sık IUGG nedenlerinden biridir. Plasental villuslarda % 20'lik bir toksoplazmozis hasarı belirgin düşük fetal doğum ağırlığıyla sonuçlanmaktadır (75,76)

Rubella, fetal hücresel çoğalmayı bozarak, hücre sayısını azaltarak ve villus kapiller damar endotelinde hasara yol açarak fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır. Konjenital Rubella sendromu olan fetuslarda IUGG sıklığı% 60'a kadar çıkmaktadır. (74,77,78) Herpes ve hepatit gibi viral enfeksiyonlara bağlı olarakta IUGG gelişimi gösterilmiştir. Tripanosomiazis ve toksoplazmozis gibi protozoal enfeksiyonlarda ve sifilizde de gelişme geriliği görülebilmektedir (79,80). Bakteriyel enfeksiyonların gelişme geriliğine neden oldukları gösterilememiştir (81,82).

2.4.3. Plasental sebepler

2.4.3.1. Tek umbilikal arter

IUGG tek umbilikal arter varlığında tüm kotiledonlardan fetusa doğru yetersiz drenaj gelişmesine, hemanjiomlarda fetal kanın büyük kısmının bloke edilip yeterli gaz ve metabolit değişimi için gerekli alanın azalmasına, plasenta previa'da aşağı uterin segment gibi perfüzyonun az olduğu bir alana implantasyona bağlı olarak gelişmektedir. Sirkümvalat plasenta ve plasenta previa'da IUGG daha hafif sınırlardadır (83,84).

2.4.3.2. Plasental anomaliler

Plasentasyon, fetal büyümede kritik bir rol oynar. Doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişkilidir. Plasental tümörler, mosaizm, lokalizasyon anormallikleri (plasenta previa, plasenta akreata vb.) gibi hastalıklar fetüste büyüme kısıtlılığına neden olabilir (85,86). Plasental kitlenin rölatif olarak azalması, fetüsün aldığı maddelerin miktarında etkiler. Bu yüzden plasenta circumvallata, parsiyel plasenta dekolmanı, plasenta akreata, plasental infarkt ve hemanjiom fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir (87). Bazı büyüme kısıtlılığı olan vakalarda ise plasental mosaizm, tek umbilikal arter gibi intrinsek faktörler tespit edilmiştir. Son olarak uterin anomalilerin de muhtemelen uterin kan dolaşımındaki uygunsuz azalma nedeniyle fetal büyümede kısıtlılığa neden olabileceği bildirilmiştir

2.4.3.3. Plasental yetmezlik

IUGR saptanan gebeliklerin plasentalarında yapılan histopatolojik incelemeler, maternal spiral arteriollerde anomalilerin, villöz vaskülogenez regülasyonunda bozukluğun ve hasarın göstergesi olarak plasental fibrin depozitlerin varlığını göstermektedir. Oksidatif stres, kompleman aktivasyonu ve villöz trofoblastların apoptozunu regule eden sistemlerdeki bozuklukların plasental disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Bu bilgiyi destekleyen pek çok çalışmada, subsellüler düzeyde trofoblastik disregulasyonu ve hücre ölümünün bazı mekanizmalarla (p53 aktivitesi, AKT ve mTOR gibi proteinlerin artan translasyonu gibi) tetiklenerek fonksiyonel villöz trofoblast kitlesinde azalmanın plasental performansın düşmesine ve fetusta intrauterin gelişim geriliğine yol açtığı bildirilmektedir (88,89)

Mikroskopik olarak; maternal immün araçlı olduğu düşünülen “masif perivillöz fibrin depolanması” ve “nedeni bilinmeyen kronik villitis” gibi plasental lezyonlar ve trombozu predispoze ettiği bilinen plasental mezenşimal displazi’de İUGG ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir (65).

Plasenta fetal büyümede kritik bir rol oynar. İUGG olan fetüslerin plasentaları sıklıkla anormal boyut ve/veya fonksiyon gösterirler. Doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişkilidir. Plasental kitlenin rölatif olarak azalması, fetüsün aldığı maddelerin miktarında etkiler. Bu yüzden plasenta circumvallata, parsiyel plasenta

dekolmanı, plasenta akreata, plasental infarkt ve hemanjiom fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir (90).

Başka bir şekilde açıklanamamış fetal büyüme kısıtlılığı ve görünürde normal Plasentaları olan bazı gebelerde, normal büyümüş fetuslarla karşılaştırıldığında uteroplazental kan akımı azalmıştır (91,92).

Endotel disfonksiyonuyla birlikte anormal plasentasyon fetal büyüme kısıtlılığına neden olur (93). Bu patoloji, preeklampsiyle komplike gebeliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). Benzer patofizyolojiye sahip olan preeklampsi ve İUGG'de plasental yetmezliğe neden olan anormal plasentasyon (yetersiz trofoblast invazyonu) söz konusudur (95).

2.4.4. Fetal sebepler

Kromozom aberasyonları İUGG'nin kanıtlanmış nedenlerinden olup, İUGG olgularının %20'sinden fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Kromozomal anöploidilerden Trizomi 13, 18, 21 ve Triploidi en sık görülenlerdir. Erken başlangıçlı İUGG'de polihidramnion ve yapısal malformasyonlar birlikteliği kromozomal anomali riskini artırmaktadır. Triploidi; 26 hafta altında ciddi İUGG'nin çok sık saptanan bir nedeni iken; trizomi 18 ise 26 haftanın üzerinde ciddi İUGG olgularında en sık saptanan anöploididir. Fetal anöploidi dışında kromozomal delesyonlar, adisyonlar ve ring kromozomlar da İUGG'nin çeşitli dereceleri ile ilişkili bulunmuştur. Plasental kitle sitogenetiğinin fetal sitogenetikten farklı olması olarak bilinen "sınırlı plasental mosaizm" normal büyüyen fetüslerin < %2'sinde bulunurken İUGG' li fetüslerin yaklaşık %15'inde bulunmuş(65).

İUGG'li fetüste major konjenital anomali riski yaklaşık %8'dir (96). İUGG ile beraber görülen konjenital malformasyonlar merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, genitoüriner sistemi ve kas iskelet sistemini içerebilir. İUGG gelişiminde konjenital enfeksiyonlar olguların %5-10'unda görülür. Suçlanan ajanlar sitomegalovirüs, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toksoplazmadır (65,97). Birinci trimesterde geçirilen enfeksiyonlar simetrik gelişme geriliğine ve yapısal malformasyonlara neden olurlar. Kromozomal anöploidiler, konjenital anomaliler ve genetik sendromlar İUGG'nin fetal nedenleridir.

Kromozomal anöploidilerden Trizomi 13, 18, 21 ve triploidi en sık görülenlerdir. Trizomi 13 ve Trizomi 21'li fetuslarda bir dereceye kadar büyüme kısıtlılığı vardır, fakat genellikle Trizomi 18'de olduğu kadar ağır değildir (98). İUGG'nde tahmini kromozomal anormallik oranı%7-20 gibidir.

IUGG olan bebeklerin %5'inde karyotip anomalileri saptanmaktadır. Rochelson ve ark. Yaptıkları çalışmada, otozomal trizomi'li fetusların plasentalarının tersiyer stem villuslarında müsküler arterlerde azalma tespit etmişlerdir. Bu plasental yetmezlik ve anormal hücrel büyüme ve farklılaşma ağır fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır. (99)

Snijders ve ark. yaptıkları çalışmada, IUGG ve fetal anomali varlığında kromozomal anomali sıklığını anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır. Anöploidi riski simetrik IUGG ve konjenital anomali varlığında artmaktadır. IUGG olan bir bebek saptandığında eşlik eden bir kromozomal anomalisi olma olasılığı %10'un altındadır. (100)

Van Vuğt ve ark. 13074 anomalili fetusta yaptığı bir çalışmada, IUGG sıklığı %22 olarak tespit edilmiştir. (101)

En yaygın görülen kromozomal anomali olan Trizomi 21'e eşlik eden büyüme ve gelişme geriliği daha hafif iken, özellikle Trizomi 13 ve 18 'li fetuslarda ağır büyüme ve gelişme geriliği saptanmaktadır.

1982'de Moerman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 11 Trizomi 18'li fetusun 10'unda doğum ağırlığı 2500 gramın altında bulunmuştur (102). Artmış amnios sıvısı ile seyreden ağır bir büyüme ve gelişme geriliğinde, trizomi 18 gibi bir kromozomal anomaliden şüphelenmek ve sitogenetik inceleme istemek önemlidir. (103)

Trizomi 21'de ise IUGG değişkendir. Bazı down sendromlu bebekler gerçekte makrozomiktir. Bazen ise prematüre doğan down sendromlu bebekler normal ağırlıkta olabilirler.

İkinci trimesterde oligohidramnios veya azalmış fetal büyüme saptandığında triploidi sendromlarında mutlaka akla gelmelidir. Triploidide gebelikler genellikle abortusla sonuçlanmaktadır. Abortusla sonuçlanmayanlarda çok ağır büyüme ve gelişme geriliği gözlenmektedir.

Turner sendromu ile doğan her 3 bebekten birinde ağır IUGG izlenmektedir. Normal populasyonda %3 olan malformasyon oranı, IUGG'de %8 dir. Malformasyon

saptanan fetusların da %22'sine IUGG eşlik etmektedir. IUGG saptanan fetuslar mutlaka malformasyonlar açısından detaylı incelenmelidir. Malformasyonlar ve IUGG beraberliğinin sık olmasını iki nedene bağlayabiliriz:

1. Malformasyonlar IUGG'e yol açmıştır: Konjenital kalp hastalıklarında, hemodinamikte meydana gelen bozukluk nedeniyle visseral yapılarda hücre Sayısı ve gelişimi yetersiz olmakta ve fetus büyüyememektedir. Kromozomal anomalilerde de gelişen metabolik bozukluklar sonucunda IUGG gelişmektedir.

2. IUGG ve malformasyonun aynı mekanizma ile ortaya çıkması: CMV gibi enfeksiyonlarda embriyogenez esnasında kapiller damar endotelindeki harabiyet hem malformasyona hem de IUGG'e neden olmaktadır.

Konjenital anomali sayısı arttıkça IUGG sıklığıda artmaktadır. 2 anomalide sıklık % 20 iken, 9 anomalide sıklık %60 'a kadar çıkmaktadır. Bazı malformasyonlarla IUGG beraberliği daha sıktır. Örneğin Trizomi 18'li vakaların %83'üne, renal agenezili vakaların %54'üne IUGG eşlik etmektedir (104).

Kromozomal anöploidiler, konjenital anomaliler ve genetik sendromlar IUGG'nin fetal nedenleridir. Kromozomal anöploidilerden Trizomi 13, 18, 21 ve triploidi en sık görülenlerdir. IUGG'den şüphelenildiği zaman majör sebeplerinden olan kromozomal anöploidiler dışlanmalıdır. IUGG'nde tahmini kromozomal anormallik oranı %7-20 gibidir. Erken başlangıçlı IUGG'nde kromozomal anormallik daha olasıdır (2, 105).Yapısal anormallikler ile beraber polihidramnioz ve IUGG saptanırsa kromozomal anormallik riski artar. Nöral tüp defekti (NTD) bulunan fetuslarda genellikle IUGG mevcuttur. Kontrol grubuna göre NTD'li bebekler yaklaşık 250 gram daha küçüktür (2).

Smith-Lemli-Opitz sendromu, Meckel sendromu, Robert sendromu, Donohue sendromu ve Seckel sendromu gibi otozomal resesif hastalıklar da IUGG ile beraberdir. Gastroşizis gibi karın ön duvarı defekleri ve Potter sendromun görülen renal agenezi gibi yapısal anomalilerde IUGG' nin sebebidir (2, 106).

2.4.5. Perinatal mortalite ve morbidite

IUGG perinatal mortalite ile yakın ilişkilidir. Fetal ağırlık 10. persentilin altında ise 8 kat, 3. persentilin altında ise 20 kat perinatal mortalite artmaktadır (107).

Termde 1500-2500 gr (<10. persentilin altı) doğan infant 10-90. persentil arasında doğan infantla karşılaştırılınca 5-30 kat artmış perinatal mortalite ve morbidite riskine sahiptir. Terme 1500 gr'dan daha az (3. persentilin altı) doğan infantta ise kötü perinatal sonuçlar için 70-100 kat artmış risk söz konusudur (108). İUGG'nde prematurite ile ilişkili ise sonuçlar daha da kötüdür ve 28. gestasyonel haftadan önce hayatta kalım %50'den azdır (95,109).

Neonatal komplikasyonlar doğum asfiksisi ve prematurite ile kombine olunca Respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, NEK, İVH, prematür retinopati, enfeksiyon ve hipoglisemidir (110,111).

Büyüme kısıtlılığının uzun dönemde metabolik sonuçları; insulin direncinde, insüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM), esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler ve psikiyatrik rahatsızlık riskinde artış olarak saptanmıştır (112,113).

Respiratuar distres sendromu, İVH, bronkopulmoner displazi gibi neonatal komplikasyonları primer olarak gestasyonel yaş belirlese de, doğum ağırlığı ve büyüme kısıtlılığının derecesi de oldukça önemlidir (114-116).

İUGG perinatal mortalite, kısa ve uzun dönem morbidite ile yakın ilişkilidir. Perinatal bakımdaki bütün gelişmelere rağmen İUGG'de perinatal mortalite halen yüksektir. Perinatal mortalite; fetal ağırlık 10. persentilin altında iken 8 kat, 3 persentilin altında iken 20 kat artar. Preterm doğan İUGG'li bebeklerde mortalite daha yüksek olup 28. gestasyonel haftadan önce hayatta kalım %50'den azdır (96,109).

İUGG'de görülen minör ve majör konjenital anomali insidansındaki yüzde 10-30'luk artış perinatal ölümlerin yüzde 30-60'ından sorumludur. İUGG'de doğum asfiksisi ve prematürite de eşlik ettiğinde görülen neonatal komplikasyonlar RDS, BPD, NEC, İVH, Prematür Retinopati, enfeksiyon ve hipoglisemidir (110, 111).

Büyüme kısıtlılığının uzun dönem metabolik sonuçları; insülin rezistansında artış, NIDDM, esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler ve psikiyatrik bozukluklar riskinde artış olarak saptanmıştır. Büyüme kısıtlılığıolan fetüslerde azalmış okul performansı ve konsantrasyon güçlüğü yaygın problemlerdir ().

RDS, İVH, Bronkopulmoner Displazi gibi neonatal komplikasyonları primer olarak gestasyonel yaşbelirlese de, doğum ağırlığı ve büyüme kısıtlılığının derecesi de önemlidir (115,116)

Uterin perfüzyonun azalması fetal glukoz ve aminoasit transportunu azaltır. Substrat kullanımındaki bu azalma insülin ve insülin benzeri growth faktör 1 endokrin aktive hepatik glukoz metabolizmasında down regülasyona sebep olur. Sonuçta karaciğer boyutlarının azalması ile glikojenolizis, endojen proteinlerin yıkılması, yağ asit transferindeki azalma prekürsör moleküllerin kullanımını azaltır. Laktat ve keton cisimlerinin beyin, kalp ve eritrositlerce kullanılması ile asit baz dengesi sürdürülür. Endokrin cevap hipoksinin derecesiyle koreledir ve santral ve periferik hipotroidizm, adrenokortikal aksın up-regülasyonu ve kemik demineralizasyonu içerir. Fetüsün başlangıçtaki cevabı eritrosit kitlesinde artmadır ve sonuçta bu plasental disfonksiyonu kötüleştirir. Trombositopeni için risk 10 kat artar. Artm ışkan vizkositesi ve azalmış eritrosit bükülgenliği plasental disfonksiyonu kötüleştirir. Sellüler ve humoral immün disfonksiyon fetal asideminin derecesi ile koreledir ve bu durum postpartum enfeksiyona yatkınlığı açıklar (118,119.).

2.5. İskemi -Modifiye Albümin (IMA)

Miyokardiyal (ve/veya diğer) iskemi esnasında albuminin N-terminal kısmında yapısal değişiklikler meydana gelir ve kobalt, nikel gibi bazı ağır metalleri bağlama kapasitesini düşürür. Yapısında değişiklik meydana gelmiş bu yeni albumine “iskemi modifiye albumin” (IMA) denir.

İskemi, albüminin serbest metal atomlarını bağlama yeteneğinde değişikliklere yol açar. Bu biyokimyasal değişiklikler temel alınarak geliştirilmiş olan iskemi modifiye albümin (IMA) ölçümü, günümüzde özellikle koroner iskemi ve akut koroner sendromların tanısında kullanılmaya başlamıştır (120).

İnsan serum albüminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak ve bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamaktır. İnsan serum albümini (İSA) kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albümin konsantrasyonu 3,5 – 5,3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60“ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (121). İSA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir (şekil 1.5). Birçok çalışmada primer olarak Cobalt, Bakır ve Nikel gibi metallerin amino grup terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (122).

Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albümin, kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilaç, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik birçok maddenin taşınmasında görev alır (123).

Akut iskemik durumlarda, Albüminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (124).

Koroner iskemi sırasında albüminin IMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albüminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak bulunmuştur (125).

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan testler yapılmıştır. Bu testler insan serum albümininin N-terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktadır (126).

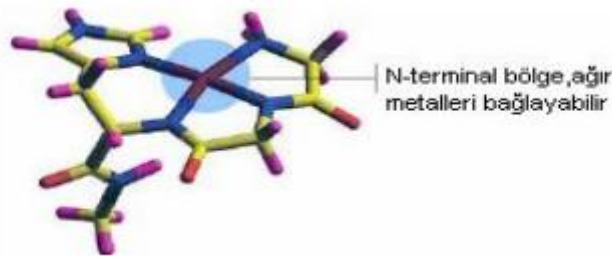
Bar-Or ve ark (2001) yaptıkları çalışmada, Perkütan koroner anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında IMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi.

Bhagavan ve ark (2003) asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücrel metabolizma meydana gelir. Laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışmayarak ortamdaki ATP azalır. Zweier ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda meydana gelen iskemi durumunda kan dolaşımında serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir. Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albümin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da

intraseküller ortamda bulunurlar. Vücutun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intraseküller ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intraseküller ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (127).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{+2} bir elektron alarak Cu^{+1} ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit H_2O_2 ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (128) .

Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (129).

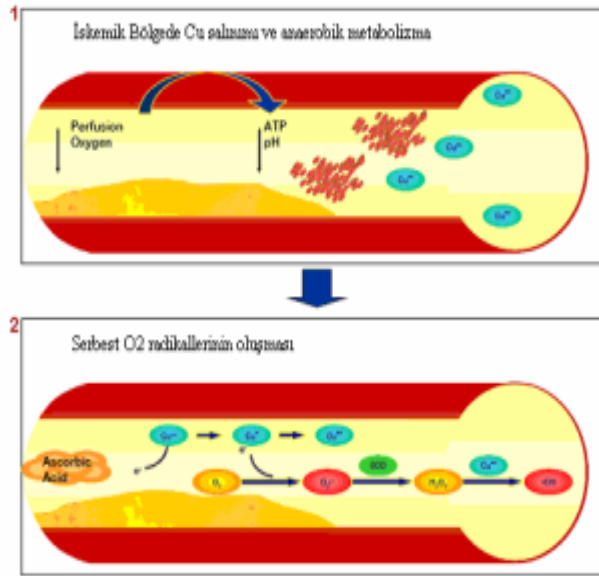


Şekil 1.1. Normal insan serum albüminin biyokimyasal yapısı (130)

Yapılan birçok çalışmada albüminin N terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N-terminal bölgenin ilk 3

aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (131). David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bölgenin 4. aminoasidinin Lizin olduğunu göstermişlerdir. Özellikle 3. pozisyondaki Histidinin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit olduğu gösterilmiştir (131).

Sokolowska ve arkadaşları tarafından yapılan başka çalışmalarda albüminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (132).



Şekil 1. 2. Serbest radikal oluşumu (Sharma ve Gaze 2006)

Fakat iskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. IMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. IMA oluşmasında daha çok OH^- (Hidroksil) serbest radikalının etkisi olduğu tahmin edilmektedir (120). Normal insan serum albümininde hidroksil radikalının etkisiyle N-terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve bu durumda iskemi modifiye albümin olarak isimlendirilir (133). İskemi modifiye albümin ağrı başladıktan sonra dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda

tespit edilebilir (127). N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış IMA' nın normal insan serum albümininin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşmüştür. İnsan serum albümini invivo hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu değişikliğe uğramaktadır (134). İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (135) (şekil 1.6).

İnsan serum albümini iskemik ortamda serbest radikaller tarafından N-terminal ucundan biyokimyasal olarak değişikliğe uğratılır. Oluşan bu yeni yapı İskemi modifiye albümin olarak adlandırılır. IMA'nın serbest metallere olan bağlanma kapasitesi normal serum albüminine göre oldukça düşüktür (135) (şekil 1,6). Bu durum IMA'nın serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır.

IMA, FDA (Food and Drug Administration) tarafından miyokardiyal iskeminin biyomarkırı olarak kabul edilmiştir. İskemi modifiye albümin iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. Göğüs ağrısı sebebiyle acil servislere başvuran hastalarda çok çabuk tanıya gidilmesini sağlayabilir. İskemi modifiye albüminin akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte % 95' lik bir tanısal değeri olduğu bir takım çalışmalarda saptanmıştır (136).

IMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda yükselmektedir (130).

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücrel nekroz göstergeleridir fakat miyokardiyal iskemi göstergesi değillerdir. İskemi modifiye albümin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür. Akut koroner sendromlarda serumda yükselir (133).

IMA akut koroner sendromlarda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislere kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır. Akut koroner sendromlar için duyarlılığı %82 CI (74,88) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95 CI (95,98) lik bir duyarlılığa sahiptir (137). Yapılan çalışmalarda IMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (138).

Akut iskemik durumlarda, Albüminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (124).

Sinha ve arkadaşları acil servislere göğüs ağrısı şikayetiyle gelen 208 hastada IMA ve troponin T bakmışlar ve 85 U/ml ve üzerindeki IMA değerleri, pozitif troponin T ve EKG ile birlikte üç parametrenin akut koroner sendrom için duyarlılığını % 95 olarak bulmuşlardır (139).

Mutrie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IMA için cutt-of değeri 85 U/ml olarak alırken, akut koroner sendromlarda IMA ve troponin I birlikte değerlendirildiğinde % 85 lik bir duyarlılık saptamışlardır (140). Lefevre ve arkadaşları ise yine akut koroner sendrom ön tanısıyla acil servislere başvuran 95 hasta üzerindeki yaptıkları çalışmada 6 haftalık takip sonunda IMA düzeylerinin düşük olduğu hasta grubunda yeni gelişebilecek kardiyak olay riski için duyarlılığı %100 olarak saptamışlardır. IMA düzeylerinin 85 U/ml den daha düşük olan hastalarda 6 haftalık takipte hiçbir yeni kardiyak olay gelişmediğini gözlemlemişlerdir (141).

2.5.1. Albüminin fizyolojik görevleri

- Plazma onkotik basıncının sağlanması: İnterstisyel alan ile plazma arasındaki sıvı hareketi basınca bağlıdır. Hidrostatik basınç damar kompartmanı duvarına karşı bir güç oluşturur. Kolloid onkotik basınç ise sıvıyı damar kompartmanına çekmeye çalışır. Albümin plazma proteinlerinin yarısından fazlasını oluşturmasına rağmen plazma onkotik basıncının % 75 ve % 80'ini meydana getirir.
- Birçok molekülün bağlanmasını ve taşınmasını sağlar.
- Serbest radikallerin temizlenmesini sağlar
- Trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu ve antitrombotik etki oluşturur.
- Kapiller membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar (142).

Kritik hastalarda hastalığın erken döneminde albümin düzeyi düşer ve hastalık düzelme safhasına girene kadar albümin düzeyi yükselmez. Kritik hastalarda alttaki hastalık ne olursa olsun albümin düzeyinin düşük olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Hipoalbüminemisi olan kritik hastalarda mortalite ve morbidite yüksek, yoğun bakımda ve

hastanede kalış suresi daha uzundur. Hem akut hem de kronik hastalıklarda serum albümin konsantrasyonu ile mortalite arasında ters bir ilişki vardır. Serum albümin düzeyindeki azalma ne kadar fazla ise mortalitedeki artışın da o kadar belirgin hale geldiği gösterilmiştir (142).

Albümin düzeylerindeki düşme hem toplam mortalite (143) hem de kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (144). Albümin düzeylerindeki düşme ile kardiyovasküler mortalitede artış arasındaki ilişkinin açıklanmasında birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında, albüminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi (145), fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi (143), trombosit agregasyonu ile olası ilişkisi (143), altta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşur (145), beslenme durumu ile ilişkisi (146) ve önemli bir antioksidan oluşu sayılabilir (147).

Yetişkinlerde serum albümin düzeyleri 3,5-5,3 g/dL iken yenidoğanlarda serum albümin seviyesi yaklaşık 3,9 gr/dl olup, düzeyi postnatal 9. ayda 2,8 gr/dl'ye kadar düşmekte ve kanda en fazla bulunan protein olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerde sentezlenen ve 585 aminoasitlik primer zincirden oluşan albümin 66500 Dalton molekül ağırlığındadır. İnsan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasit içermektedir (148,149).

Sağlıklı bireylerde günde 12-14 g üretilmekte ve karaciğerde depo edilmemektedir. Albüminin %42'si plazmada, geri kalanı ekstrasvasküler kompartmanlarda bulunur. Sağlıklı kişilerde böbreklere gelen albüminin neredeyse tamamı geri emilir ve idrarla kayıp 10-20 mg/günden fazla değildir (149,150).

Albümin plazma onkotik basıncının düzenlenmesinde, kan pH'sının ayarlanmasında, tiroksin, bilirubin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın bağlanmasında ve taşınmasında görev alır. Kalsiyum, magnezyum, hem gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik birçok molekülün de vücuttaki dağılımında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Serbest radikallerin temizlenmesi, trombosit fonksiyonları ve kapiller membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar (151,152).

Kobalt (Co), bakır (Cu) ve nikel (Ni) gibi ağır metallerin sadece insanlarda bulunan albüminin amino grup terminaline doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (151). İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran bozulması gibi

nedenler, kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine “iskemi modifiye albümin” (İMA) denilmektedir (153,154). İMA'nın indirek kolorimetre yöntemi ile ölçümüne ise albumin kobalt bağlama testi (ACB) denilmektedir (148). Albümin kobalt bağlama testi, iskemi sonucunda serumda düzeyi artan serbest Co iyonlarının dithiothreitol (DTT) ile reaksiyona girerek 470 nm'de spektrofotometri yöntemiyle kahverengi renk oluşturması esasına dayanmaktadır. Rengin yoğunluğu serumdaki İMA'nın seviyesi ile orantılıdır (155).

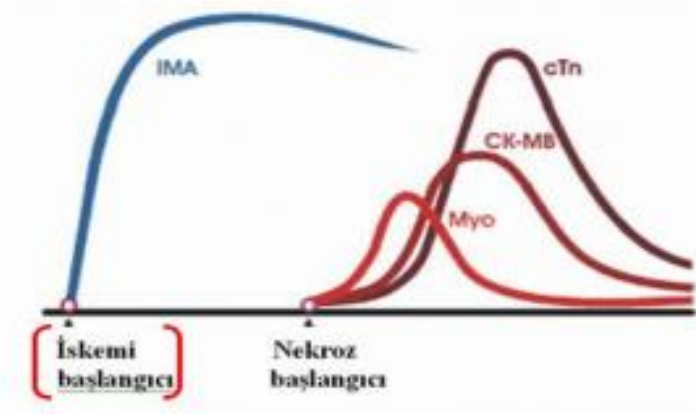
2.5.2. İMA'nın zamansal kinetiği

İMA düzeyinin, iskemi sürecinin başlangıcından sadece birkaç dakika sonra arttığı görüldü (156). İMA, bir atak (ani) iskemi esnasında üretilir ve kolayca bulunabilir konsantrasyonlarda kanda mevcuttur (133). Kardiyak troponinler, miyokardial hasarın hassas ve özel işaretleyicileridir, fakat dolaşımında algılanan bu belirteçler yaklaşık olarak 4 ile 6 saatte anlaşılır (137). İMA belirlemesi, klinisyenler için daha değerli bir yardımcı olabilir. Çünkü İMA, miyokardial nekrozun gelişmesinden önce iskeminin erkenden belirlenmesini sağlar (157).

Belirteç	Tespit	Pik	Normale Dönme
Myoglobin	1 - 4 saat	6 - 7 saat	24 saat
CK-MB mass	3 - 12 saat	12 - 18 saat	2 - 3 gün
Total CK	4 - 8 saat	12 - 30 saat	3 - 4 gün
cTnT	4 - 12 saat	12 - 48 saat	5 - 15 gün
cTnI	4 - 12 saat	12 - 24 saat	5 - 10 gün
İMA	dakikalar	2 - 4 saat	6 saat

Şekil 1.3. MI Sonrası Kardiyak Belirteçlerin Zamansal Kinetiği (Kalay ve ark 2006, Kiraz 2010).

Yapılan çalışmalarda, İMA'nın, akut koroner sendromlarda miyokardial iskeminin erken bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (158). İMA miyokardial iskeminin başlangıç dakikaları içinde yükselir ve acil servislerde miyokardial iskemi tanısında kullanılabilir (159). İMA'nın nekroz öncesi erken bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (160).



Şekil 1.4. IMA İskemide Erken İşaretleyici (161)

Bar-Or ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla, iskeminin başlangıcından daha sonra artan CK-MB, miyogloblin ve cTnT'in konsantrasyonlarına mukayese ile IMA'nın artan konsantrasyonunun miyokardial iskemide erken bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (156).

İskemi modifiye albümin, iskeminin erken belirleyicisidir ve iskeminin şiddetini dahi gösterebilir (157).

2.5.3. IMA yükselmesine sebep olan nedenler

- Koroner arter hastalığı
- Son dönem böbrek hastalığı
- Karaciğer yetmezliği
- Serebrovasküler hastalıklar
- Aşırı travmalar
- Neoplastik hastalıklar
- Ciddi enfeksiyonlar (161).

2.5.4. Albümin kobalt bağlanma testi (ACB)

Serum numunelerinde IMA'nın dolaylı olarak ortaya çıkarılması ilk olarak, Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirildi (126,156).

Doksanlı yılların sonunda akut koroner sendromlu hastaların serumunda bulunan insan serum albümininin, ekzojen kobaltı (Co) bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından iskemi-modifiye albümin (IMA) olarak bilinen bu metabolik varyant, “Albümin Kobalt Bağlama” (ACB) testi ile ölçülebilir hale getirilmiştir (162).

David Bar-Or ve arkadaşları 2000 yılında insan serum albümininin ekzojen kobaltı bağlamasını kolorimetrik olarak ölçen bir test geliştirdiler. Bu testin temeli, insan serum albümini N terminal bölgesinin; hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması ve iskemi-modifiye albümin (IMA) olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır (126)

Albümin kobalt bağlayıcı (ACB: Albümin Cobalt Binding) testi, insan albüminin N-terminaline bağlanabilen hücre dışı kobaltı ölçer (163). IMA, albümin kobalt bağlayıcı (ACB) test ile saptanır. Bu test ile yaklaşık olarak 30 dakikada sonuç elde edilir (157).

IMA'nın serbest metalleri bağlama kapasitesi normal albümine göre çok düşüktür. Hastalardan alınan serum örneğine kobalt eklenerek, ortamda bulunan albüminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest kobalt dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamdaki serbest Co miktarı IMA değeri olarak belirlenir. DTT albümine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez (159).

Albümine kobalt iyonlarını bağlayarak kullanılan test ve metot, dolaylı olarak kolorimetriye bağlıdır. Seruma kobalt solüsyonu eklendiği zaman, kobalt albümine bağlanır ve serbest kobalt konsantrasyonu azalır (133).

2.5.5. İskemi modifiye albuminin (İMA) obstetrideki yeri

Albüminin aksine, N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA serbest metalleri bağlayamaz ve serumda ölçülebilir.

İlk kez Sinha ve arkadaşları tarafından akut iskemik göğüs ağrısında yüksek sensitivite sağladığı gösterilmiş olup, ACB testi miyokardiyal iskemide İMA düzeylerini saptamak için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan ilk testtir (155).

Normal koşullarda İMA dūzeyleri total albūmin dūzeylerinin yaklaşık %1-2'si kadardır. İskemi gelişen hastalarda ise bu oranın %6-8'e kadar arttığı gösterilmiştir (164). İMA, iskemi esnasında üretilmekte ve kanda saptanabilecek dūzeyele gelmektedir. Klinik çalışmalar İMA'nın iskemi başladıktan sonra dakikalar içinde arttığını, 6-12 saat yüksek kaldığını ve 24 saat sonra bazal seviyesine döndüğünü göstermektedir (165).

Serum İMA dūzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra artması, duyarlılığının ve negatif prediktif değerin yüksek olması, bu testi miyokard iskemisi tanı ve tedavisinde yararlı bir biyokimyasal parametre yapmaktadır (166). Serebrovasküler olaylar, akut mezenterik iskemi, perinatal asfiksi, fetal hipoksi, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi ve diyabet gibi oksidatif stres ile ilişkili farklı klinik koşullarda kobaltın albümine bağlanmasının azaldığı durumlarda da kullanılabilceğı belirtilmektedir (167).

Preeklampatik annelerde Üstün ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İMA'nın %80 sensitivite ve %78 spesifite ile preeklampsi için diagnostik olduğı, hatta İMA dūzeyleri arttıkça preeklampsi şiddetinin de arttığı saptanmıştır (168). Gafso ve arkadaşlarının çalışmasında ise İMA'nın preeklampatik gebelerde oksidatif stres markırı olarak kullanılabilceğı bildirilmiştir (169). Dousouza ve arkadaşlarının çalışmasında tükürük ve venöz örneklerden bakılan İMA dūzeyi preeklampsi tanısı alan gebelerde yüksek saptanmıştır (170). Annelerinde gestasyonel diyabet, tip 1 diyabet, birinde preeklampsi saptanan 26 yenidoğanın kord kanında İMA dūzeyleri çalışılmış ve İMA'nın asfiktik fetüslerde hipoksi ve iskemi belirteci olarak kullanılabilceğı rapor edilmiştir (171). Kumral ve arkadaşlarının çalışmasında ise yenidoğanların kord kanından bakılan İMA'nın perinatal asfiksiyi göstermede yararlı bir markır olarak kabul edilebileceğı bildirilmektedir (172).

Ülkemizde Mehmetođlu ve arkadaşları preeklampatik anne bebekleri ve sağlıklı anne bebeklerinde kord kanı ve 7. gün venöz kanda İMA dūzeylerini çalışmışlardır. Kord kanı İMA dūzeyi iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken 7. gün bakılan venöz kanda İMA dūzeyi preeklampatik gebelerde yüksek saptanmıştır (173). Dahiya ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampatik ve sağlıklı anne bebeklerinin kord kanı karşılaştırıldığında, preeklampatik anne bebeklerinde kord kanı İMA dūzeyi yüksek saptanmıştır. İMA'nın yenidoğanlarda oksidatif stres ve iskemi göstergesi olarak kullanılabilceğı bildirilmiştir (174).

Birinci trimesterdeki trofoblastik invazyon ve büyüme, hipoksik bir intrauterin çevrede gelişmektedir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında spiral arteriollerde vazoreaktivitenin kaybolması gerekiyor. Vazoreaktivite devam ederse, hipoksi ile birlikte zayıf plasental kan akımına sebep olur; sonrasında gelişen re-perfüzyon bağımlı hasar sonucu preeklampsi gelişimine katkıda bulunabilir.

Plasental iskemide (IUGR, preeklampsi) veya komplike doğumlardaki vasküler kompresyonlara bağlı azalmış kan akımı İMA seviyesini artırabilir. Kord kanındaki İMA seviyesi fetal hipoksi ve fetal doku iskemisinin belirteci olabilir ve bu durumların ciddiyetinin biyomarkırı olabilir.

Çalışmamızda, oksidatif stres markırı olarak kanıtlanan İMA'nın İntra uterin gelişme geriliği olan gebelerde kordon kanındaki değerleri ile fetal Doppler parametrelerinin ilişkisinin araştırdık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 03.06.2016 ve 01.09.2017 tarihleri arasında yaşları 18 ile 45 arasında değişen 3.trimesterde intrauterin gelişme geriliği tanısı konulan ve sezaryen yapılan hastalar üzerinde yapılmıştır. IUGR'lı 34 gebe ile gebelik takibinde anormallik olmayan, daha önce sezaryen operasyonu geçirmiş ve elektif olarak yeniden sezaryene alınan 32 gebe çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başkanlığına sunulmuş olup 03.06.2016 sayı: 02 numarasıyla onay alınmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra, tüm hastalar çalışma hakkında aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Intrauterin gelişme geriliği tanısı, erken gebelik haftası ultrasonografisi ile hesaplanan gebelik haftasına göre, tahmini doğum kilosu %10 persantilin altında veya -2SD'nin altında olan fetüslara konuldu.

Çalışma grubuna, çalışmaya katılmayı aydınlatılmış onam sonrası kabul eden kliniğimize dışarıdan sevk edilen veya kendi başvuran, perinatoloji kliniğinde intrauterin gelişme geriliği tanısı konulan ilk ultrasonografisi ve son adet tarihine göre 34-40 haftalık gebeliği olan, 18-45 yaş arasında olan, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalık, kalıtsal anemi ve bunlar gibi sistemik hastalığı olmayan, sigara, kafein, alkol, ilaç, uyuşturucu madde kullanmayan gebeler dahil edildi. Kontrol grubuna gebelik öncesi herhangi bir medikal ve obstetrik problemi olmayan fetal gelişimleri normal olarak tespit edilen ve yukarıda anlatılan diğer parametrelere uyan gebeler kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların hastaneye yatışı yapılmadan önce obstetrik ultrasonografi ile değerlendirmesi yapıldı. Bu değerlendirmede fetal biyometrik ölçümler olan bipariyetal çap (BPD), abdominal çevre (AC), femur uzunluğu (FL) kaydedildi. Tahmini doğum kilosu 10 persantil altında olanlar intrauterin gelişme geriliği olarak kabul edildi. Tüm hastaların amniyotik sıvı indeksleri kaydedildi. Fetal doppler parametrelerinden umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI), rezistan indeksi (RI) ve S/D oranları kaydedildi. Amnios sıvısı miktarı için doğum öncesinde transabdominal ultrason

ile 4 kadran ölçümü yapıldı. <50mm'lik değerler oligohidramnios olarak kabul edildi. Doppler ölçümünde S/D >3 üzeri anormal kabul edildi (172). Umbilikal arter pulsatilite indexi değerlendirmesinde gebelik haftasına göre 95. Persantl üzeri değerler anormal umbilikal arter doppler sonucu olarak değerlendirildi.(172)

Her iki hasta grubunda da maternal yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (BMI), sistolik, diyastolik tansiyonları ölçülerek kaydedildi. Laboratuvar parametrelerinden maternal kanda tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri istendi. Doğum sonrasında ise doğum haftası, bebeğin doğum kilosu, cinsiyetleri, 1. ve 5. Dakika APGAR skorları kaydedildi. Bütün olgulardan sezaryen doğum esnasında koher ile klemlenmiş kordonun plasenta tarafından iskemi modifiye albumin ölçümü için kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri steril tüplerde hemen santrifüje edildi ve değerlendirmeye kadar -80 santigrat derecede muhafaza edildi.

Apgar skoru sınıflaması Fei Li ve arkadaşlarının ‘‘Apgar skorlaması ve neonatal post neonatal mortalite hızları’’ konusundaki çalışması referans alınarak yapıldı ve 5. dakika Apgar skoru 7-10 normal, 4-6 düşük (kötü), 1-3 çok düşük (çok kötü) olarak kabul edildi (175).

Hemogram Ölçümü

Tam kan sayımı, standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe hastalardan 2 ml kan alınarak, merkez laboratuvarında tam kan sayım cihazında (Coultemax-M) rutin bir değerlendirme olarak yapıldı.

Biyokimya Parametrelerinin Ölçümü

Hastalardan, üre, kreatinin, AST ve ALT düzeyleri standart olarak hazırlanmış tüpe 2 ml kan alınarak merkez laboratuvarında COBAS-C8000 cihazında değerlendirildi.

İMA Ölçümü

200 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 µl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 1, 5 g/l DTT çözeltisinden 50 µl eklendi ve karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 dakika daha inkübe edildi. NaCl'ün 9,0 g/l çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de okundu. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde değerlendirildi. Her hastanın ve sağlıklı kontrol gruplarının İMA ve albüminine göre Düzeltilmiş-İMA (D-İMA) düzeyleri [$D-İMA = İMA \times (Albümin / Grubun\ Albümin\ Ortancası)$] formülü ile hesaplanarak, absorbans birimi (ABSU) olarak verildi.

İstatistiksel Analizler

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı ve Yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız T-testi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %1 ve %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (Ver.21) istatistik paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması IUGG grubunda $27,68 \pm 6,054$ yıl ve kontrol grubunda $30,09 \pm 7,018$ yıl olarak saptanmıştır. Çalışmada; IUGG grubunun ortalama gebelik haftası $35,7 \pm 3,2$ iken, kontrol grubunda ise $38,4 \pm 1,2$ saptanmıştır.

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, anne yaşı, gravida, parite, abortus, VKİ, fetal cinsiyet açısından benzer olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının demografik özellikleri.

	IUGG grubu (n=34)	Kontrol grubu (n=32)	P değeri
Yaş (yıl)	27,68±6,054	30,09±7,018	,138
Boy	163,56±3,087	164,47±2,840	,218
Kilo	77,56±6,258	79,81±4,432	,098
BMI	28,953±1,952	29,488±1,386	,207
Gravida	2,79±1,719	3,53±1,586	,075
Parite	1,235±1,232	2,25±1,36	,075
Abortus	0,58±1,18	0,28±0,52	,75
Fetal cinsiyet KIZ	N:17 %58,6	N:12 %41,4	,088
Fetal cinsiyet ERKEK	N:14 %41,2	N:20 58,8	,088
AMBIGUS GENİTALE	N:3 %100		,088

(P değeri 0,05 altında olması anlamlı kabul edilmiştir.)

Çalışmada her iki grubun obstetrik verilerinin karşılaştırılması Tablo 2 te gösterilmiştir.

Çalışmamızda fetal ağırlıkları, doğumda gebelik haftası, 1.ve 5.dk APGAR skorları, fetal dopler parametreleri ve fetal BPD, FL, AC oranlarının karşılaştırılmasında IUGG grubunda anlamlı fark izlenmiş olup, fetal ağırlık anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Tablo 2.Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının obstetrik verilerinin karşılaştırılması

	IUGG GRUBU	KONTROL GRUBU	P değeri
Doğumda gebelik haftası	35,73±3,2	38,46±1,269	0,001
1.dk APGAR	6,18±1,290	7,25±1,244	0,001
5.dk APGAR	7,59±1,282	8,38±0,976	0,007
Doğum ağırlığı	2082±633,063	3312±429,553	0,001
Fetal dopler RI	0,73±,282	0,52±,075	0,001
Fetal dopler PI	1,50±,549	1,22±,196	0,007
Fetal dopler S/D	3,6709±1,904	2,381±,224	0,001
Fetal BPD	34,11±3,624	37,81±1,255	0,001
Fetal AC	31,71±3,289	38,25±1,191	0,001
Fetal FL	33,29±3,72	37,8±1,22	0,001

Tablo 3: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının maternal ve perinatal verilerinin karşılaştırılması

	IUGG GRUBU	KONTROL GRUBU	P değeri
HB	13,015±1,493	12,128±1,231	,011
HCT	39,068±4,35	37,047±3,456	,041
PLT	221,44±70,272	224,22±63,626	,867
AST	32,47±60,873	20,25±6,594	,263
ALT	25,12±61,788	11,53±5,224	,219
ÜRE	18,94±9,247	16,75±3,810	,218
KREATİN	,605±,126	,58±,053	,312

Tablo 3 'te görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubu arasında anne kanı HB ve HCT düzeyi IUGR grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olup anne kanı PLT, AST, ALT, ÜRE, KREATİN düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 4: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının maternal ve perinatal verilerinin karşılaştırılması Oligohidroamniyoz Var 1, Oligohidroamniyoz yok 2

	IUGG GRUBU	KONTROL GRUBU	P değeri
Oligo var 1	%29,4	%6,25	0,015
Oligo yok 2	%70,6	%93,75	0,015

Tablo 5: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının maternal ve perinatal verilerinin karşılaştırılması(Preeklamsi Var 1,Preeklamsi Yok2)

	IUGG GRUBU	KONTROL GRUBU	P değeri
Preeklamsi var1	%26,5	%0	0,002
Preeklamsi yok 2	%73,5	%100	0,002

Tablo 6: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının maternal ve perinatal verilerinin karşılaştırılması(NST bozukluğu Yok kategori 1,NST bozukluğu Var kategori 2-3)

	IUGG GRUBU	KONTROL GRUBU	P değeri
NST bozukluğu Yok (kategori 1)	%55,9	%96,875	0,001
NST bozukluğu Var (kategori 2-3)	%44,1	%3,125	0,001

Tablo 8: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının IMA seviyelerinin karşılaştırılması

	IUGG GRUBU N:34	KONTROL GRUBU N:32	P değeri
IMAseviyesi ABS(NET)	,565±0.229	,250±0.123	,001

Tablo 8 de görüldüğü gibi IUGG ve kontrol grubu hastalarının IMA seviyelerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark izlenmiştir.

Tablo 9: Çalışmaya alınan IUGG grubunda IMA değerlendirilmesi

	Oligo Var N:11	Oligo Yok N:23	P değeri
IMA değeri	0,577±0.266	0,432±0.216	0,015

Tablo 9 da görüldüğü gibi IUGG grubunda oligohidroamniyoz varlığı IMA değerlendirilmesinde anlamlı farklılığa neden olmuştur.

Tablo 10: Çalışmaya alınan IUGG grubunda IMA değerlendirilmesi

	NST KATEGORİ 1 (normal) N:19	NST KATEGORİ 2 VEYA 3 (anormal) N:15	P değeri
IMA değeri	0.422 ±0.157	0.747±0.170	,001

Tablo 10 de görüldüğü gibi IUGG grubunda NST de kategori 2 ve 3 varlığı(anormal NST varlığı) IMA seviyesinde anlamlı farklılığa sebep olmuştur.

Tablo 11: Çalışmaya alınan IUGG grubunda IMA değerlendirilmesi

	PREEKLEMSİ VAR N:11	PREEKLEMSİ YOK N:23	P DEĞERİ
IMA DEĞERİ	0,630±0.260	0,534±0.212	0,002

Tablo 11 de görüldüğü gibi IUGG grubunda preeklemsi varlığı IMA değerleri arasında anlamlı farklılığa sebep olmuştur.

Tablo 12: IUGG grubunda Doppler (S/D) oranı >3 olanların ve S/D oranı < 3 olanların IMA değerlerinin karşılaştırılması

	Doppler(S/D)>3 N:20	Doppler S/D<3 N:14	P değeri
IMA değeri	0.639±0,226	0.460± 0.242	0,001

Tablo 12 de görüldüğü gibi IUGG grubunda dopler (S/D) oranı >3 olanların IMA değerleri S/D oranı <3 olan hastaların IMA değerlerine göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır

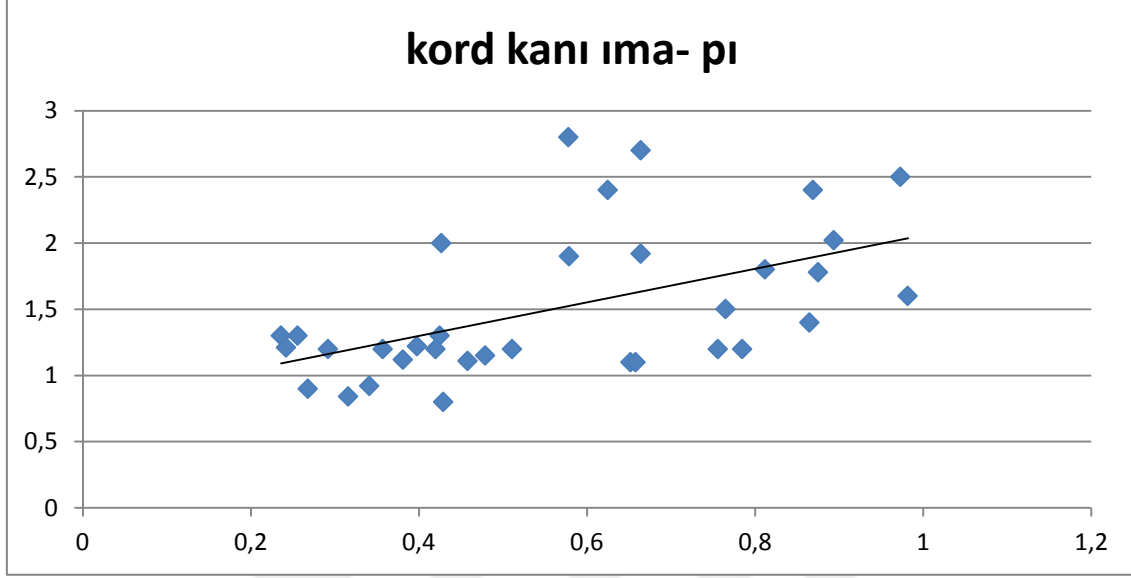
Tablo 13: IUGG grubunda Doppler (PI) >95. Percentil ve PI<95.percentil olan hastaların IMA değerlerinin karşılaştırılması

	DOPPLER IUGG PI >95.percentil N:14	DOPPLER IUGG PI < 95.percentil N:20	P değeri
IMA	0.755 ± 0.167	0.433± 0.165	,007

Tablo 13 de görüldüğü gibi IUGG grubunda Doppler (PI) >95. Percentil olan hastaların kordon kanı IMA değerleri PI<95.percentil olan hastaların IMA değerinden yüksek ve anlamlı bulunmuştur

Tablo 14 . Serum iskemi modifiye albumin konsantrasyonları ve umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI) ile korelasyon için dağılım grafikleri

PI



IMA

Tablo 14: de görüldüğü gibi Pulsatil index değeri arttıkça IMA değeri artmaktadır. IMA için önerildiği gibi 0.400 ABSU üzerindeki değerlerin düşük kobalt bağlanmasını, dolayısıyla da iskemiye gösterdiği kabul edilirken; 0.400 ABSU altındaki değerler ise iskemi olmadığı şeklinde değerlendirildi ve PI değeri arttıkça iskemi arttığı kabul edildi.

Kordon kanı serum IMA düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlarda da daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p = 0.015$)

5. TARTIŞMA

IUGG ve bunun gebeye ve fetusa getirdiği sorunlar modern obstetride önemli bir yer tutmaktadır. Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Doğum ağırlığı; gestasyonel yaş ve fetal gelişime bağlıdır.

En sık kullanılan IUGG tanımılaması ACOG tarafından yapılmış olan “tahmini doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması”dır. IUGG için yapılan diğer tanımlamalar ise; fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3 - 5 -15 persentilin altında olması veya 2 SD altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması veya term döneminde doğum ağırlığının 2,5 kg altında olması IUGG için diğer kullanılan cut-off değerlerdir.(176,177) Biz çalışmamıza doğum sonrası gebelik haftasına göre fetal ağırlığın 10 persentilin altında olan hastaları aldık.

IUGG; fetüsün potansiyel gelişiminde meydana gelen sorunlardan oluşan devamlı bir süreçtir. Fetüs yenidoğanda olduğu gibi IUGG nedeniyle oluşan strese gelişimini azaltarak yanıt verir. IUGG saptandığında altta yatan neden araştırılmalıdır.

Altta yatan etiyoloji, fetal prognoz ve gebeliğin takibi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle neonatal dönem ve uzun dönem sonuçların iyileştirilmesi ve sorunların önlenmesi amacıyla, obstetrik pratiğinin önemli bir sorunu olan IUGG'nin etyolojisi, tespiti ve yönetimi hakkında pek çok çalışma yapılmasına sebep olmuştur.

Çalışmamızda, intra uterin gelişme geriliği olan gebelerde kordon kanı iskemi modifiye albumin (IMA) değerleri ile fetal Doppler parametrelerinin ilişkisinin araştırdık.

İMA, insan serum albümininin bir modifikasyonudur ve oksidatif stresden kaynaklanır ve doku özgülüğünden bağımsız olarak iskemik olaylar sırasında ortaya çıkan süperoksit serbest oksijen radikalleri üretir(178,179) Miyokardiyal iskemi için son derece spesifik bir belirteç olarak kabul edildi ve iskemi varlığında IMA düzeyinin yüksek kaldığı belirtildi. (178) Akut koroner sendrom gibi çeşitli iskemi ile ilişkili durumlarla olan ilişkisini gösteren birçok rapor da vardı. (180) Geçtiğimiz günlerde, normal gebelikler arasındaki iki çalışmada, gebe olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında gebeliğin ilk üç ayında maternal serum IMA düzeylerinin fizyolojik olmayan seviyeye yükseldiği ve bu

düzeylerin birinci üç aylık dönemden üçüncü üç aylık döneme kadar yükselmeye devam ettiği gösterilmiştir. (181,182)

Önceki raporlarda pre-eklampsinin plasental hipoksi ve artmış oksidatif stres ile ilişkili bir hastalık olduğu iskemiyle eşzamanlı olarak ortaya çıktığı açık bir şekilde gösterilmiştir. (183,184) Papageorghiou ve ark. Daha sonra preeklampsi geliştiren kadınların ilk üç ayda normal gebeliğe göre daha yüksek serum IMA düzeylerine sahip olduklarını bulmuşlardır.(183) Preeklampside maternal IMA düzeylerini araştıran iki çalışma var(168, 185). Ustun ve ark., Van Rijn ve arkadaşlarının sonuçlarının aksine, preeklampitik kadınların IMA düzeylerinin normal kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve preeklampsi şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir(168).Bununla birlikte, bu çalışmaların hiçbiri yeni doğanlardaki IMA düzeylerini değerlendirmemiştir. Sınırlı bir çalışmada, Gugliucci ve ark. İlk kez komplike doğumlardan gelen yenidoğanlarda kord kanı IMA düzeylerini değerlendirdi (171). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda, İUGG gebeliklerden doğan yenidoğanlarda kord kanı IMA düzeylerini araştırdık. Buna ek olarak, sağlıklı gebeliklerden kordon kanı IMA seviyeleri ile karşılaştırdık. Gruplar arasında fark bulunmamakla birlikte, İUGG li gruptaki IMA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik

GDM'de maternal IMA düzeylerini değerlendiren yakın zamanda yayınlanan bir rapor, bu hastalarda serum IMA düzeylerinin arttığını göstermiştir (186).Ayrıca IMA ve plazma glikoz seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, gebe olmayan diyabetik hastaları da kapsayan birçok raporun sonuçlarına benzerdi (187,188). Ukinc ve ark. Serum IMA düzeylerinin iskemik olayların sonucu olarak üretilen mikroalbuminüri, hs-CRP, endotel disfonksiyonu ve hasar, inflamasyon ve reaktif oksijen radikalleri gibi bazı belirteçlerin yükselmesi ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (187.) Patofizyolojik bulgular bu sonuçları açıklayabilir.

Perinatal mortalite ve morbiditeyi belirgin şekilde etkileyen İUGG'nin saptanarak uygun şekilde takibinin yapılması önemlidir. İUGG'ne eşlik eden uteroplasental, umbilikal ve fetal dolaşım anomalilerini saptamak için birçok araştırmacı invazif yöntemler kullanmıştır (189,190). Son yıllarda Doppler ultrasonografi kullanılarak bu bozuklukların non invazif şekilde saptanması mümkün olmuştur(191.).

Gebelik haftasına göre küçük fetuslerin takibi, kötü perinatal sonuc riski yüksek olan düşük buyume hızlı fetusle, küçük fakat normal buyuyan fetusun ayrımı

yapılamadığından guctur. Gelişimi yavaş olan fetuste antenatal teşhis iki basamaktan oluşur:

- 1-Kucuk fetusun saptanması,
- 2- Gercek risk altındaki fetusun tespiti.

Intrauterin donemde gelişimi yavaş olan fetusler klinik muayene ile %30, ultrason ile %43-90 arasında saptanabilmektedir (192). Bu fetusler saptandıktan sonra risk altındaki fetuslerin belirlenmesi gerekmektedir. Antenatal donemde kullanılan metotlar yeterli olmadığından şüphelenilen bütün kucuk fetusler aynı protokolle takip edilmektedir. Bu testler pahalı, zaman alıcıdır ve eyleme gereksiz mudahaleye neden olabilmektedir. Bununla beraber kucuk fetuslerin çoğunda perinatal problem yoktur(193).

Sonografik biyometri gelişme geriliğini saptamada Doppler ultrasonografiden daha sensitiftir (194,195). Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi fazla etkilemez. Antenatal takibin amacı uteroplasental yetmezlik sonucu gelişecek intrauterin eksitus ve perinatal asfiksi riski olan fetusleri saptamaktır.

Umbilikal arter, her ne kadar kolay incelenebilir ozellikle olsa da, bircok fizyolojik faktorun, Doppler indekslerini değiştirebileceği goz onunde bulundurularak, dikkatli değerlendirilmesi gereken bir damardır. Orneğin Cameron ve ark. Yaptıkları bir çalışmada, fetal kalp hızının yavaşladığı durumlarda uzamış kardiyak siklusun, diastolik akım hızının sıfır cizgisine daha fazla yaklaşmasına olanak vermesi nedeniyle S/D oranında artışın gerçekleştiğini göstermişlerdir (196). Yarlagadda ve ark. da fetal kalp hızı ve umbilikal arter Doppler indeksleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, benzer sonuçlara ulaşmışlardır (197). Ayrıca fetal solunum da, kardiyak siklusun uzamasına ve spektral eğrinin irreguler hale gelmesine yol acararak, benzer değişiklikleri oluşturabilmektedir (198). Çalışmamızda, bu etkenler gozonune alınarak, tum Doppler indekslerinin olcumu sırasında, fetal solunum ya da hareketin olmamasına, fetal kalp hızı anormalliklerinin bulunmamasına dikkat edildi.

Obstetrikde bugune kadar uzerinde en fazla doppler ultrasonografik çalışma yapılan arter umbilikal arterdir. Umbilikal arter doğrudan fetal kan akımı hakkında bilgi verir. Basit bir yaklaşım olarak 30.haftadan sonra umbilikal arterde sistol-diastol oranınının 3'un uzerinde olması anormal olarak kabul edilmektedir (199). Bu çalışmada umbilikal arter sistol-diastol oranı $3,67 \pm 1,904$ olarak bulunmuştur. Trudinger ve arkadaşları (200),

yaptıkları çalışmada preeklampitik ve intrauterin gelişme geriliği olan hastalarda umbilikal arter sistol-diastol oranının anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada umbilikal arter pulsatilite indeksi çalışma grubunda $1,50 \pm 0,54$, kontrol grubunda $1,22 \pm 0,19$ ve rezistans indeksi çalışma grubunda $0,739 \pm 0,28$, kontrol grubunda $0,52 \pm 0,075$ olarak bulundu. Yapılan çalışmada kan akımına karşı direnci ifade eden umbilikal arter sistol-diastol oranı, pulsatilite indeksi ve rezistans indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p < 0,01$).

Literatürde anormal umbilikal arter ve uterin arter dalgaformlarını tanımlamak için değişik cut-off değerler kullanılmıştır. Fleischer ve ark. ,Berkowitz ve ark. Anormal umbilikal arter dalgaformu S/D oranının >3 olması olarak tanımlamışlardır (201,202) . Buna karşın Horrington ve ark. Bower ve ark. Ve Trudinger ve ark. Yaptıkları çalışmada 95 persantilin üzerindeki değerleri anormal olarak kabul etmişlerdir (203,195,200). Yaptığımız çalışmada S/D >3 ustunu anormal Doppler değeri olarak değerlendirdik. Pulsatilite indeksi >95 persentil üstünü anormal olarak kabul edip IMA değerlerini 95.persentil değerin üstü ve altı şeklinde karşılaştırdık.

Doppler ultrasonografi ile elde edilen bu anormallikler ile fetusun kotu prognozu arasında doğrudan bir bağlantı vardır.

Daha önce literatür araştırmasında sadece iki çalışmaya rastlandı. Kumral ve ark. Komplike gebelikelerde kordon kanı IMA seviyeleri ile doppler ilişkisini araştırmıştır. Ancak bu çalışma IUGR grubuna spesifik değildir(172). Güvendağ ve ark.'nın yakın zamanda gelişme geriliği olan fetüslerin kordon kanında oksidatif stres markırlarını incelediği çalışmada IMA düzeyleri IUGR fetüslerde anlamlı olarak yüksek bulmuştur ve bunun IUGR de altta yatan patofizyolojik sürecin oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini belirlemiştir (204). Bizim çalışmamızda normal ve IUGR lı gebelikler antenatal Doppler parametrelerine göre karşılaştırıldı ve özellikle IUGR gebeliklerde IMA düzeylerinin Doppler ölçümleri ile herhangi bir korelasyon gösterip göstermedi araştırıldı.

Plasental yetmezlik, fetal hipoksinin ve IUGG'in başlıca nedeni olup, kan akımının beyine, miyokarda ve böbrek üstü bezlerine yeniden dağıtılması da dahil olmak üzere fetal telafi edici kardiyovasküler tepkileri aktive eder (205) , IUGG gebeliklerde, S/D >3 üzeri anormal kabul edilip IMA değerleri karşılaştırıldı anormal S/D oranı IMA değerleri $0,639 \pm 0,22$, S/D oranı <3 olanların IMA değeri 0.460 ± 0.242 olup anormal S/D oranına sahip IUGG gebelerin kord kanı IMA seviyesi normal gruba göre yüksek olup anlamlı

kabul edildi, PI yüzdesi ortalama değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (P <0.0001). IMA seviyeleri Pulsatilité indeksi >95 percentil üstünü anormal olarak kabul edip IMA değerlerini 95.percentil değerin üstü ve altı şeklinde karşılaştırdık.

IUGG lı gebelerin kort kanı IMA değeri PI > 95 percentil olanlar 0.755 ± 0.167 , PI <95 percentil olanların IMA değerleri 0.433 ± 0.165 olup anormal PI oranına sahip gebelerin kord kanı IMA seviyesi normal gruba göre yüksek olup anlamlı kabul edildi. Buna göre, anormal test sonuçları olan olgularda IUGG lı gebe kordon kan IMA düzeyleri anlamlı olarak arttı IMA düzeylerinin normal gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik.

Fetoplasental ve uteroplasental kan akışındaki bozulma intra uterin gelişme geriliği ile sonuçlanır. Üstelik bizim çalışmamız, olumsuz fetal kan akım değişiklikleri ile oksidan-antioksidan dengesinin bozulması arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Hipotezi takiben, IUGG gebeler ve normal gebeliği olan vakalar arasındaki kordon kan IMA düzeylerini karşılaştırdık. Bu bağlamda, IUGG vakalarında daha yüksek kordon kanı IMA değerleri belgelenmiştir ve bu da doğum metodundan bağımsız fetal distres veya hipoksiyi belirtiyordu (206,207).

Ayrıca, diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, IMA düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters korelasyon bulduk. Ayrıca, IUGR olan fetusların kontrol grubuna göre daha düşük bir doğum ağırlığına sahip olduğunu gözlemledik.

Kofinans ve arkadaşları(208), IUGG olan bebeklerde APGAR skoru ortalamasını 7'nin altında bulmuşlardır. Bu çalışmada da APGAR skoru IUGG grubunda 1.dk $6,18 \pm 1,290$ 5.dk $7,59 \pm 1,282$, kontrol grubunda 1. Dk $7,25 \pm 1,244$ 5. Dk $8,38 \pm 0,976$ bulundu. Kofinans ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da intrauterin gelişme geriliği olan bebekler, normal bebeklere göre düşük APGAR skoruna sahiptirler.(p:0,001/0,007)

Nicolaidés(209), IUGG olan fetuslarda amniyon mayisini incelemiş ve oligohidramnios görülme sıklığının arttığını bildirmiştir. Fetal gelişme geriliği olan vakaların %50'sinde oligohidramnios tespit etmiştir. Bu durum intrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda idrar miktarının azalmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda, IUGG olan olgularda %29,4 oranında oligohidramnios saptandı. Kontrol grubunda %6,25 oranında

oligohidramnios saptandı. Çalışma grubunda, kontrol grubuna oranla oligohidramnios anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,15$).

IUGG grubu kendi içinde değerlendirildiğinde oligohidramnios varlığı ve yokluğunun kordon kanı IMA düzeyleri açısından anlamlı farklılığa sebep olduğu görüldü. Oligohidramnios olan grupta IMA düzeyleri daha yüksek bulundu, bu durum IUGG’li fetüslerde iskemik plasental yetersizliğin daha şiddetli olması sonucu gelişebilecek oligohidramniosun IMA düzeylerinede yansıyabileceğini göstermiştir.

Ayrıca IUGG’nin sıklıkla birlikte olduğu ve daha kötü perinatal sonuçlarla ilişkili olan preeklampsi varlığının kordon kanı IMA seviyeleri ile olan ilişkisi incelendiğinde preeklampsi olan IUGG’li hastaların kordon kanı IMA seviyelerinin anlamlı olarak yüksek bulunması, intrauterin hayatta plasental yetmezlik ve hipoksik-iskemik çevrenin şiddeti ile IMA seviyelerinin korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır.

Çalışmamızda gebelik haftaları açısından iki grup arasında farklılık olması önemli bir limitasyon olarak varsayılabilir. Ancak, kordon kanının doğum esnasında alınması gerekliliği ve IUGG gebeliklerinin genellikle 37 ve altındaki haftalarda sonlandırılması nedeniyle gestasyonel haftalar arasında eşleşme yapılamadı. Ayrıca literatür incelmesinde Rossi A ve ark.’nın yaptığı ‘Gebelikte iskemi modifiye albumin’ çalışmasında; Gebelikte iki farklı aşamada, 1. ve 2. gebelik trimesterlerinde ve doğum sonrası dönemde anlamlı bir örnekleme, oksidatif stres belirteçleri olarak serum IMA düzeylerini analiz etmektedir. IMA’nın ortalama değerinin, literatürde bildirilen nedenlere göre gebelik sırasında önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Hem SGA fetuslu kadınlarda hem de AGA fetuslu kadınlarda IMA serum değerlerinde artış, muhtemelen gebeliğin fizyolojik oksidatif stresi ile ilişkili bulunmuştur. İlk trimesterde SGA fetuslu kadınlarda IMA serum seviyeleri, ikinci trimester SGA fetuslu kadınların IMA seviyelerine kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş olup, uterusda yüksek derecede oksidatif strese maruz kalan fetusların SGA olma olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (210). Literatürde her üç trimesterde kesitsel olarak IUGG’li ve sağlıklı gebeliklerde IMA düzeyini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla trimester ilerledikçe IMA düzeylerinin artacağı veya azalabileceği konusu literatürde net değildir.

Sonuç olarak yüksek kordon kanı IMA değerleri perinatal asfiksi-hipoksi için kullanışlı bir markır olabilir. Kronik iskemik-hipoksik plasental yetmezlik durumunda

gelişen IUGG varlığı kordon kanı IMA seviyelerinde artışla ilişkili bulunmuştur. Anormal doppler bulguları IUGG ile komplike gebeliklerde artmış IMA seviyeleri ile ilişkilidir. Çalışmamızın sonuçlarının test edilmesi ve IMA seviyesinin rutin kullanımda IUGG'li fetüslerin tanı ve takibinde kullanılması için daha geniş serilerle kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

1. Biz çalışmamızda, İUGG gebeliklerden doğan yenidoğanların kord kanı IMA düzeyleri ile sağlıklı gebeliklerden doğan yenidoğanların kordon kanı IMA seviyelerini karşılaştırdık. Gruplar arasında demografik açıdan fark bulunmamakla birlikte, İUGR li gruptaki IMA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik

2. IUGG gebeliklerde, S/D >3 üzeri anormal kabul edilip IMA değerleri karşılaştırıldı, anormal S/D oranına sahip IUGG gebelerin kord kanı IMA seviyesi normal gruba göre yüksek olup anlamlı kabul edildi.

3. Pulsatilitate indeksi >95 persentil üstünü anormal olarak kabul edip IMA değerlerini 95.persentil değerinin üstü ve altı şeklinde karşılaştırdık. Anormal PI oranına sahip gebelerin kord kanı IMA seviyesi normal gruba göre yüksek olup anlamlı kabul edildi.

4. Diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, IMA düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters korelasyon bulduk. Ayrıca, IUGG olan fetusların kontrol grubuna göre daha düşük bir doğum ağırlığına sahip olduğunu gözlemledik.

5. Bu çalışmada da APGAR skoru IUGG grubunda 1.dk $6,18 \pm 1,290$ 5.dk $7,59 \pm 1,282$, kontrol grubunda 1. Dk $7,25 \pm 1,244$ 5. Dk $8,38 \pm 0,976$ bulundu. Kofinans ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da intrauterin gelişme geriliği olan bebekler, normal bebeklere göre düşük APGAR skoruna sahiptiler.(p:0,001/0,007)

6. Çalışmamızda, İUGG olan olgularda %29,4 oranında oligohidramnios saptandı. Kontrol grubunda %6,25 oranında oligohidramnios saptandı. Çalışma grubunda, kontrol grubuna oranla oligohidramnios anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,15).

7. İUGG grubu kendi içinde değerlendirildiğinde oligohidramniyos varlığı ve yokluğunun kordon kanı IMA düzeyleri açısından anlamlı farklılığa sebep olduğu görüldü. Oligohidramniyos olan grupta IMA düzeyleri daha yüksek bulundu, bu durum IUGG'li fetüslerde iskemik plasental yetersizliğin daha şiddetli olması sonucu gelişebilecek oligohidramniyosun IMA düzeylerinede yansıyabileceğini göstermiştir.

8. IUGG'nin sıklıkla birlikte olduğu ve daha kötü perinatal sonuçlarla ilişkili olan preeklampsi varlığının kordon kanı IMA seviyeleri ile olan ilişkisi incelendiğinde preeklampsi olan IUGG'li hastaların kordon kanı IMA seviyelerinin anlamlı olarak yüksek bulunması, intrauterin hayatta plasental yetmezlik ve hipoksik-iskemik çevrenin şiddeti ile IMA seviyelerinin korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır.

9. Sonuç olarak yüksek kordon kanı IMA değerleri perinatal asfiksi-hipoksi için kullanışlı bir markır olabilir. Kronik iskemik-hipoksik plasental yetmezlik durumunda gelişen IUGG varlığı kordon kanı IMA seviyelerinde artışla ilişkili bulunmuştur. Anormal doppler bulguları IUGG ile komplike gebeliklerde artmış IMA seviyeleri ile ilişkilidir.

10. Çalışmamızın sonuçlarının test edilmesi ve IMA seviyesinin rutin kullanımda IUGG'li fetüslerin tanı ve takibinde kullanılması için daha geniş serilerle kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Williams obstetrik, F.Gary Cunningham, Kenneth J.Leveno, Steven L.Bloom, John C.Hault, Dwight J.Rouse, Catherina Y.Spong,2014 sayfa 842
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: Clinical Management Guidelines for Obstetricians – Gynecologists. ACOG Practise Bulletin No. 12 American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000
3. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, et al: Excess mortality and morbidity among small for gestational age premature infants: a population based study. J Pediatr 2003;143:186-191
4. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak F A, Figueras F. Intrauterine restriction (IUGR). J. Perinat. Med. 36 (2008) 277–281
5. Current Diagnosis and Treatment serisi 11. Baskı, Alan H.Decherney, Lauren Nathan, Ashley S.Roman,2014, 295
6. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Semin Perinatol 2004;28.67– 80
7. Kennelly M M, Farah N, Turner M J and Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. Prenat Diagn 2010; 30: 395–401.
8. Figueras F, Benavides A, Del Rio M . Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 39–43
9. Bar–Or D, Lau E, Rao N, Bampos N, Winkler JV, Curtis CG. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. Ann Emerg Med 1999;34(4 Suppl):56.
10. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myo-cardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med 2000;19(4):311-5
11. Dusek J, St’ásek J, Tichý M, Bis J, Gregor J, Vojáček J, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. Clin Chim Acta 2006;367(1-2):77-80.

12. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49(4):581-5,
13. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):264-8
14. Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 2008;18,9: 247-252
15. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R: Small for gestational age is not a diagnosis (Editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:225-228, 1999
16. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al: Customised antenatal growth charts. 1992 *Lancet* 339:283-287
17. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84(3):165-74
18. Campbell S: Fetal growth. *Clin Obstet Gynaecol* 1:41-47, 1974
19. Lin CC, Su SJ, River LP: Comparison of associated high risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 164:1535-1542, 1991
20. Brodsky D, Christou H. Current Concepts in Intrauterine Growth Restriction. *J Intensive Care Med* 2004 19: 307
21. Gardosi J, Francis A: controlled trial of fundal height measurement plotted on customized antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol* 106:309,1999
22. Jelks A, Cifuentes R, Ross MG: Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynaecol* 110:892, 2007
23. American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. *Practice Bulletin No: 12, January 2000b*
24. Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I et al. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1982 Jun; 89(6): 447-450

25. Creasy RK, Resnik R: Intrauterine growth restriction, in Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal–Fetal Medicine* (ed 5). Philadelphia, PA, 2004, pp 495-508
26. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonzel GJ, Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:164–9
27. Platz E, and Newman R. Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry. *Semin Perinatol* 2008 32.140-147
28. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, et al: How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol* 178:678- 687, 1998
29. Mongelli M, Ek S & Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998 Dec; 92(6): 908–912
30. Neilson JP. Symphysis—fundal height measurement in pregnancy (Cochrane review). *The Cochrane Library*; 2004. p. 1– 9
31. Lubchenco LO. Classification of high risk infants by birth weight and gestational age: an overview. *Major Probl Clin Pediatr.* 1976;14,1-279
32. Bernstein PS, Divon MY Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Dec;40(4):723-9
33. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77
34. Bahado-Singh R, Martinez E, Gomez KJ, Deren Ö. Intrauterine Growth Restriction (IUGR). In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstav K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS, eds. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Güneş Kitapevi, Ankara, 1996; 1623-1645
35. Bersinger NA, Odegård RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(1):37-45
36. Groom KM, North RA, Poppe KK, Sadler L, McCowan LM. The association between customised small for gestational age infants and pre-eclampsia or gestational hypertension varies with gestation at delivery. *BJOG.* 2007; 114(4):478-84

37. Gainer J, Alexander JMC, Intire D et al: Fetal growth velocity in women who -develop superimposed preeclampsia. Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Nevada, February,2005
38. Bahtiyar MO, Buhimschi C, Ravishankar V, Copel J, Norwitz E, Julien S, Guller S,Buhimschi IA. Contrasting effects of chronic hypoxia and nitric oxide synthase inhibition on circulating angiogenic factors in a rat model of growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):72.e1-6
39. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(3):700-7
40. Audibert F, Saloman LJ, Frydman R: Selective fetocide reverses preeclampsia indiscordant. twins: *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):477-80. *Commen on:* 2005;193(3 Pt 1):894; author reply 894-5
41. Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F. Sickle cell disease and pregnancy: *Rev Prat.* 2004; 30;54(14):1578-82
42. 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
43. Chang DM, Wu YL, Chu SJ, Lai JH.: Prognostic factors and fetal outcomes of lupus pregnancy in Taiwan.: *Clin Exp Rheumatol.* 2003 ;;21(6):798
44. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1441-1444.
- 45.Jamal A, Hantoshzadeh S, Hekmat H, Abbasi S. The association of thrombophilia 66 with fetal growth restriction. *Arch Iran Med.* 2010; 13(6):482-5
46. Schleich JM, Laurent M, Almange C. [Heparin therapy in pregnant women]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001; 94(11 Suppl):1291-300.
47. Anatov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr* 1947; 30.250-259
- 48.Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ: The relationship

between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;165:71-75

49. 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-

50. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjø P. Smoking, hemoglobin levels, and, birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:752-8

51. Stellato TA, Danziegr LH, Pharm D, et al. Fetal salvage with maternal TPN: the pregnant mother as her own control. *J Parenteral Enteral Nutr* 1988;12:412-3

52. Sparks PJ. Do biological, sociodemographic, and behavioral characteristics explain racial/ethnic disparities in preterm births? *Soc Sci Med.* 2009;68(9):1667-75.

53. Lu MC, Halfon N. Racial and ethnic disparities in birth outcomes: a lifecourse perspective. *Matern Child Health J.* 2003; 7(1):13-30.

54. Bakker R, Steegers EA, Biharie AA, Mackenbach JP, Hofman A, Jaddoe VW. Explaining differences in birth outcomes in relation to maternal age: the Generation R Study. *BJOG.* 2011;118(4):500-9

55. Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:190-200

56. Fetal workshop: Verushalmy 1971 rubin et al 1986 biomec

57. Jedrychowski W, Flak E: Impact of active and passive smoking during pregnancy on birth weight of the newborn. *Pol Merkuriusz Lek.* 1(6):379-82;1996

58. Burd L, Cotsonas-Hassler TM, Martsof JT, Kerbeshian J. Recognition and management of fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol.* 2003;25(6):681-8-

59. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984;252:1875-9

60. Campillo F, Remezal M, Vez MD, Navarro-Pando JM, Perez-Flores D, Parrilla JJ, Abad L. Symmetrical fetal growth retardation after gestational cocaine exposure in the rat. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117(2):148-53

61. Levy G. Pharmacokinetics of fetal and neonatal exposure to drugs. *Obstet Gynecol.* 1981; 58(5 Suppl):9S-16S.
62. Huizink AC. Moderate use of alcohol, tobacco and cannabis during pregnancy: new approaches and update on research findings. *Reprod Toxicol.* 2009;28(2):143-51
63. Cornelius MD, Day NL. Developmental consequences of prenatal tobacco exposure. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(2):121-5.
64. Pipkin FB; Genetics of Preeclampsia Consortium. Smoking in moderate/severe preeclampsia worsens pregnancy outcome, but smoking cessation limits the damage. *Hypertension.* 2008; 51(4):1042-6
65. Kinzler W L and Kaminsky L. Fetal Growth Restriction and Subsequent Pregnancy Risks. *Semin Perinatol* 2007 31.126-134
66. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics.*1987;80.502-511
67. Kliegmann RM. Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal- perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*(6. ed). Mosby Year 68 Book, St Louis. 1997:203-240
68. Kliegmann RM. Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds).1998:
69. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM et al. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(2): 547–555
70. Gilbert GL. 1: Infections in pregnant women. *Med J Aust.* 2002; 176(5):229-36
71. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO eds. *Infectious diseases of the fetus & newborn infant* 4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:1-19,
72. Van Dongen AJ, Verboon-Maciolek MA, Weersink AJ, Schuurman R, Stoutenbeek P. Fetal growth restriction and viral infection. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):576-7

73. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F, Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1993;82:481-486-
74. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torchinfections. *Am J Perinatol*. 2000;17(3):131-5
75. Kalanda BF, van Buuren S, Verhoeff FH, Brabin BJ. Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90(2):F161-5.
76. Cot M, Deloron P. [Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives] *Med Trop (Mars)*. 2003;63(4-5):369-80
77. Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child* 1972; 47:571-577,
78. Figueroa-Damian R, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-Garcia JL, Ahued-Ahued JR. The outcome of pregnancies complicated by rubella, 1990-1997 *Salud Publica Mex*. 1999; 41(4):271-7
79. Daffos F, Forestier F, Capella –Pavlovsky M. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis *N Eng J Med* 1988; 318:271-275,
80. Ricci JM, Fojako RM, O'sullivan MJ. Congenital syphilis. The University of Miami/Jacob Memorial Medical Center Experience, 1986 –1988 *Obstet Gynecol* 1989; 74: 687-693
81. Baboonian C, Smith DA, Shapland D, Arno G, Zal B, Akiyu J, Kaski JC. Placental infection with *Chlamydia pneumoniae* and intrauterine growth restriction. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):165-9,
82. Bittencourt AL, Garcia AG. Pathogenesis and pathology of hematogenous infections of the fetus and newborn. *Pediatr Pathol Mol Med*. 2002;21(4):353-99.
83. Laurini R, Laurin J, Marsal K, Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation: *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:529-534,
84. Pollack RN, Divon My. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:99-107

85. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a populationbased study. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(2):299-306,
86. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 1996; 46: 15-32
87. Amer HZ, Heller DS. Chorangioma and related vascular lesions of the placenta--a review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2010;29(4):199-206
88. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004;28:67– 80).
89. Regev RH, Lusky A, Dolfen T, et al: Excess mortality and morbidity among small for gestational age premature infants: a population based study. *J Pediatr* 2003;143:186-191
90. Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med.* 2011;29(3):187-96
91. Kotini A, Avgidou K, Koutlaki N, Sigalas J, Anninos P, Anastasiadis P. Correlation between biomagnetic and Doppler findings of umbilical artery in fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2003;23(4):325-30.
92. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(5):441-9
93. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):40-9
94. Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chersleys Hipertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, In pres, 2009, p 73
95. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow BN et al. Extremely growth-retarded infants: is there a viability centile? *Pediatrics* 2006; 118(2): 758–763
96. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations

- and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988;82:83-90
97. Knox GE: Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 1978;21:352-359
98. Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, Miller RC, Devers P, Watson WJ. Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol.* 2009;26(2):135-7.
99. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C: A quantitative analysis of placentar vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol* 1990;75: 59
100. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM et al. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(2): 547–555
101. 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: 79-83
102. Moerman P, Fryns JP, Goodeeris P, Lauweryns JM: Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. *J Hum Genet* 30: 17, 1982
103. Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA. *J Ultrasound Med.* 1997;16(9): 609-14 Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination.
104. Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003.67(9):617-24
105. La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipsig D. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact* 1993; 87: 25-34
106. Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction—genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 371-78
107. Scott KE & Usher R. Fetal malnutrition: its incidence, causes and effects. *AmJ Obstet Gynecol* 1966; 94(7): 951–963

108. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, et al: Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59:624-632, 1982
109. Zelop CM, Richardson DK & Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 434–438
110. Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81(11): 889–900
111. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al: No improvement in outcome of nationwide extremely low birthweight infant populations between 1996-7 and 1999- 2000. *Pediatrics* 2007;119:29-36
112. Levy-Marchal C & Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004; 5(3): 147–153
113. St Clair D, Xu M, Wang P et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005; 294(5): 557–562
114. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004;28:67– 80
115. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growthrestricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:111–8
116. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119– 25
117. D. Ley, et al. Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 years of age, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996: 8 (3): 160– 165.
118. Miller J, Turan S and Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:274-280
119. Turan S, Turan O, Berg C et al: Computerized fetal heart rate analysis. Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:750-756

120. Roy ve ark 2004,Troxler ve Thompso 2006
121. Sugio ve ark 1999
122. Gallisteo ve ark 1991
123. Smi ve ark 1994
124. Lippi ve ark 2006
125. Levine 1993,Bar-Or ve ark 2000, Bhagavan ve ark 2003
126. Bar-Or ve ark 2000, Bhagavan ve ark 2003
127. Pollack ve ark 2003
128. Wardman ve Candeias 2006,Patan 2009
129. Marx ve Chevion 1986,Wardman ve Candeias 2006
130. Çetinkaya 2006, Kiraz 2010
131. Lassac ve Sakar 1984
132. Bal ve ark 1998, Sokolowska ve ark 2002, Patan 2009
133. Bhagavan ve ark 2003, Kösem ve ark 2008
134. Collinson ve ark 2003
135. Sharma ve Gaze 2006
136. Dusek ve ark 2006
137. Sinha ve ark 2004, Aparci ve ark 2007
138. Sugio ve ark 1999,Sharma ve Gaze 2006
139. Antman ve ark 1995
140. Mutrie ve ark 2004
141. Lefevre ve ark 2004
142. Çıtak 2007, Kiraz 2010
143. Nelson ve ark 2000
144. Djousse ve ark 2002
145. Kuller ve ark 1991, Nelson ve ark 2000

146. Gillum ve ark 1994
147. Işık ve ark 2009
148. Immanuel S and, Sanjaya AI. Albumin cobalt binding (ACB) test: its role as a novel marker of acute coronary syndrome. *Acta Med Indones* 2006;38(2):92-6. ,
149. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85: 599-610.-2
150. Koşan C. Nefrotik Sendromda Albümin Metabolizması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, Erzurum 2002;34.51-53
151. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins* 1993;227:293-8
152. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991;134:1266-77
152. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151:468-77
153. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker of myocardial ischemia-A preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5
154. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of 'Ischemia-modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21: 29-34
155. Kösem ve Arzu, Haklıgör A, Yücel D. Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) Ions on Ischemia Modified Albumin. *Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem* 2008;33(1):31-4
156. Bar-Or ve ark 2001, Kalay ve ark 2006
157. Pantazopoulos ve ark 2009
158. Bhagavan ve ark 2003, Sinha ve ark 2004, Roy ve ark 2004
159. Kalay ve ark 2006

160. Bar-Or ve ark 2000, Bar-Or ve ark 2001, Çetinkaya 2006, Kalay ve ark 2006, Kösem ve ark 2008
161. Çetinkaya 2006, Kalay ve ark 2006, Pollack 2006, Kiraz 2010
162. Cichota ve ark 2008, Renda ve ark 2009, Bar-Or ve ark 2000, Bar-Or ve ark 2001
163. Carrage ve ark 2006, Sharma ve Gaze 2006
164. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V: Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(2):177–84
165. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos D, Voudris V: Ischemia modified albumin: Is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol*, 49: 260-66, 2008
166. Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Bakır A, Akbaş H, Gültekin M. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyleri. *Türkiye acil tıp dergisi* 2005;5.169-174
167. Zuwała-Jagiello J, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol* 2012;59.661-7.
168. Ustün Y, Engin-Ustün Y. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Mar;24(3):418-421.
169. Gafsou B, Lefèvre G, Hennache B, Houfflin Debarge V, Ducloy-Bouthors AS. Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia? *Hypertens Pregnancy* 2010 Jan;29(1):101-11.
170. D'souza JM, Pai VR. Hypertens Pregnancy. IMA and IMAR in serum and saliva of preeclampsia preliminary study. 2014 Nov;33(4):440-8
171. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. *Clin Chim Acta.* 2005 Dec;362(1-2):155-160
172. Kumral A, Okyay E, Cord blood ischemia-modified albumin: is it associated with abnormal Doppler findings in complicated pregnancies and predictive of perinatal asphyxia? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Mar;39(3):663-71

173. Mehmetoglu I, Kurban S. Serum ischemia-modified Albumin and oxidized LDL in cord blood and serum of neonates born to pre-eclamptic mothers. *Pediatr Int* 2015 Jun;57(3):422-6
174. Dahiya K, Kulshrestha MR. Evaluation of cord blood ischemia modified albumin in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015 May;34(2):204-8
175. Fei Li, Ting Wu. The Apgar Score and Infant Mortality. *PLoS One*. 2013; 8(7):69072
176. Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 2008;18,9: 247-252,
177. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R: Small for gestational age is not a diagnosis (Editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:225-228, 1999
178. Shen XL, Lin CJ, Han LL, Lin L, Pan L, Pu XD. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2011; 149: 296–298.
179. PJ, Tucker A, Viles JH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni²⁺ and Cu²⁺ binding site of serum albumins. Comparison with Co²⁺, Cd²⁺ and Al³⁺. *Eur J Biochem* 1994; 220: 193–200.
180. Gunduz A, Turedi S, Mentese A et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 874–878
181. Prefumo F, Gaze DC, Papageorghiou AT, Collinson PO, Thilaganathan B. First trimester maternal serum ischaemia modified albumin: A marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. *Hum Reprod* 2007; 22: 2029-2032.-
182. Guven S, Alver A, Mentese A, Ilhan FC, Calapoglu M, Unsal MA. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 479–482
183. Papageorghiou AT, Prefumo F, Leslie K, Gaze DC, Collinson PO, Thilaganathan B. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *Hum Reprod* 2008; 23: 803–806
184. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Is J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359–1375

185. Van Rijn BB, Franx A, Sikkema JM, van Rijn HJ, Bruinse HW, Voorbij HA. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27: 159167
186. Ma SG, Yu WN, Jin Y, Hong B, Hu W. Evaluation of serum ischemia-modified albumin levels in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 837–840
187. Ukinc K, Eminagaoglu S, Ersoz HO et al. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: Ischemia-modified albumin. *Endocrine* 2009; 36: 425432.
188. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010; 43: 450454.
189. Battaglia FC: Intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 106:1103-1110,1970.,
190. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris MA: Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59.624-630, 1982
191. Allen MC: Developmental outcome and follow up of the small for gestational age in infant. *Semin Perinatol* 8.102-112, 1984
192. Neilson JP, Munjanja SP, Whitfield CR: Screening for small-for-dates fetuses: acontrolled trial. *Br Med J* 289:1179-1183, 1984
193. Geirsson RT, Persson P: Diagnosis of intrauterine growth retardation using ultrasonud. *Clin Obstet Gynecol* 11.457-463, 1984
194. Hanretty KP, Whittle MJ, Rubin PC: Doppler uteroplacental waveforms in pregnancy-induced hypertension: a reappraisal *Lancet* 1.850-859, 1988.
195. Harrington KF, Campbell S, Bower S: Doppler velocimetry studies of the uterine artery in early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 42.14-20, 1991
196. Cameron A, Nicholson S, Nimrod CA: Duplex ultrasonography of the fetal aorta, umbilical artery and placental arcuate artery throughout normal human pregnancy. *J*

Ultrasound Med 7:671-673, 1988

197. Yarlaga P, Willoughby L, Maulik D: Effect of fetal heart rate on umbilical artery Doppler indices. *J Ultrasound Med* 8:215-218, 1989

198. Raphael NP, Micheal YD: Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 35:99-107, 1992

199. Creasy RK, Resnik R: Intrauterine growth restriction: *Maternal Fetal Medicine Principles and Practice*. Ucuncu baskı. Creasy RK, Resnik R (eds.) W.B.Saunders Company Philadelphia 1994, S:558-573.

200. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM: Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 152:155-163, 1985

201. Berkowitz GS, Usha C, Rosenberg J, Cogswell C, Walker B, Lahman E: Sonographic estimation of fetal weight and Doppler analysis of umbilical artery velocimetry in the prediction of intrauterine growth retardation: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 158:1143-1153, 1988.,

202. Hendricks SK, Sorensen TK, Wang KY: Doppler umbilical artery waveform indices – normal value from fourteen to forty two weeks. *Am J Obstet Gynecol* 161:761-765, 1989

203. Bower S, Schuchter K, Campbell S: Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 100:989-994, 1993

204.Emine Seda Guvendag Guven1, Cord blood oxidative stress markers correlate with umbilical artery pulsatility in fetal growth restriction *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2013; 26(6): 576–580© 2013 Informa UK, Ltd.

205. Botsis D, Vrachnis N, Christodoulakos G. Doppler assessment of the intrauterine growth-restricted fetus. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 297–303

206. al-Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD. Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:697–704.

207. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal cold-blood outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*
208. Cohen OT, Pearce M, Campbell S: The antenatal assessment of utero-placental and fetoplacental blood flow using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2:329- 334, 1985
209. Campbell S: Fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1:41-47, 1974
210. Rossi A, Bortolotti N, Vescovo S, Romanello I, Forzano L, Londero AP, Ambrosini G, Marchesoni D, Curcio F. Ischemia-modified albumin in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Oct;170(2):348-51.

