



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI**

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİğİ TANILI GEBELERDE  
MATERNAL SERUM CHEMERİN DÜZEYİ**

**Dr. Halime Şeyda OLİGER TALAY**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**





**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAşAKşEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI**

**İNTRAUTERİN GELİşME GERİLİğİ TANILI GEBELERDE  
MATERNAL SERUM CHERERİN DÜZEYİ**

**Dr. Halime Şeyda OLİGER TALAY**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim Polat**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca , hem hekimlik nosyonu ile bizlere öncülük eden hem klinik bilgi ve tecrübesiyle bizlere yol gösteren mesleğine verdiği özen ile bize örnek olan,duyarlı ve vicdanlı bir hekim olmamızı sağlayan, klinik görgü ve kurallarını bize sabırla öğreten .tezimi hocam anabilim dalı başkanımız hocam, abim Doç. Dr. İbrahim Polat'a

Asistanlık hayatım süresince güvenini ve desteğini sürekli hissettiğim, cerrahi nosyonumu oluşturmamda bana emeği ve desteği sonsuz olan , bilgileri ve tecrübeleri ile bana rehberlik eden gerek akademik gerekse hekimlik yolunda şüphesiz örnek aldığım ve bu yolda bana çok şey öğreten,biricik oğlumu kucağıma sağlıklı bir şekilde almamda da emeği büyük olan değerli ablam ve hocam Doç. Dr. Berna Aslan Çetin 'e,

Hem Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi hem Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğindeki eğitim sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ,bilgileri ve tecrübeleri ile bana her zaman destek olan , gerek akademik gerekse hekimlik yolunda şüphesiz örnek aldığım ve bu yolda bana çok şey öğreten,biricik oğlumu kucağıma sağlıklı bir şekilde almamda da emeği büyük olan değerli ablam ve hocam Doç. Dr.Sema Süzen Çaypınar 'a

Uzmanlık eğitimim süresince Kadın Hastalıkları ve Doğum biliminde bilgi ve becerilerimi bana kazandıran, eğitimim için çaba gösteren ve üzerimde emeği olan kıymetli hocalarım Doç.Dr.Nilüfer Çetinkaya Kocadal, Prof.Dr.İsmet Alkış Doç.Dr.İlkbâl Temel Yüksel , Doç.Dr. Burak Yücel , Doç.Dr.Bariş Kaya , Doç.Dr.Hakan Erenel , Prof.Dr.Pakize Banu Dane ve tüm uzman abi, ablalarım,

Ayrıca hem Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi hem Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğindeki eğitim sürecimde beni destekleyen ve katkı sağlayan diğer uzman abilerime ve ablalarım, çok değerli kıdemlilerime başta olmak üzere her biri çok değerli olan eski yeni birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm kadın doğum branşı asistan hekimlerine;

Tüm hayatım boyunca aldığım her kararda yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zor anımda desteklerini ve fedakarlıklarını gördüğüm, sevgilerini hissettiğim biricik aileme; bana iyi insan olmayı ve mücadele etmeyi öğreten annem Pakize Oliger 'e , bana düşündüğüm bir fikri mutlaka sorgulamam gerektiğini ve

dođru olduđunu dűşündűđűmde sonuna kadar savunmam gerektiđini ۆđreten babam İlhami Oliger ‘e her zor anımda yanımda olan biricik kardeşlerim Rabia Oliger ve Ahmet Emir Oliger ‘e

Hayatımda olduğu süre boyunca sevgisini her zaman hissettiğim, iyi günümde de kötü günümde de yanımda olan ve her zaman yanımda olacağını bildiğim, başarılarımın ve mutluluklarımın en büyük ortağı, zor zamanlarımın ve üzüntülerimin en büyük destekçisi, bana her konuya farklı bir açıdan bakmayı ve empatiyi ۆđreten, tezimi birlikte hazırladığım sevgili eşim Mert Talay ‘a ve benim hayat enerjim biricik oğlum Efe Talay ‘a

Teşekkürlerimi sunmaktan onur ve mutluluk duyarım.

**Dr. Halime Şeyda Oliger Talay -Aralık 2023**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLO LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tanım .....	3
2.1.1. Normal Fetal Büyüme .....	3
2.1.2. İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) ve Gebelik Yaşına Göre Küçük Fetüs (SGA) .....	3
2.1.2.1. Simetrik IUGR .....	4
2.1.2.2. Asimetrik IUGR .....	4
2.1.2.3. Erken Başlangıçlı IUGR .....	4
2.1.2.4. Geç Başlangıçlı IUGR .....	5
2.2. IUGR İnsidans ve Prevalansı .....	5
2.3. IUGR Etiyolojisi .....	6
2.4. Patofizyoloji .....	6
2.5. Morbidite ve Mortalite .....	7
2.6. IUGR Tanısının Konulması .....	7
2.7. IUGR Tanılı Hastalarda İzlem .....	9
2.8. Doğumun Planlanması .....	9
2.9. Adipoz Doku ve Chemerin .....	10
2.9.1. Chemerinin Biyokimyasal Yapısı .....	10
2.9.2. Chemerinin etkileri .....	11
2.9.3. Gebelikte Chemerin .....	12
2.9.4. Preeklampside Chemerin .....	13
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>14</b>

<b>4. BULGULAR</b> .....	16
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	21
<b>6. SONUÇ</b> .....	24
<b>KAYNAKLAR</b> .....	25
<b>EKLER</b> .....	37
Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı.....	37
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	38



## KISALTMALAR

<b>P</b>	: Persentil
<b>CMKLR1</b>	: G protein-bağlı reseptör kemokin benzeri reseptör 1
<b>ACOG</b>	: Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği
<b>UMBA</b>	: Umbilikal Arter
<b>ORT</b>	: Ortalama
<b>SS</b>	: Standart
<b>SGA</b>	: Gestasyonel yaşıa göre küçük (small for gestational age)
<b>TFA</b>	: Tahmini fetal ağırlık
<b>UA</b>	: Umbilikal arter
<b>UtA</b>	: Uterin arter
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü (World Health Organisation)
<b>GDM</b>	: Gestasyonel diyabetes mellitus
<b>HC</b>	: Başı çevresi (Head circumference)
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like growth factor)
<b>IUGR</b>	: İntrauterin gelişim kısıtlılığı (Intrauterine growth restriction)
<b>AC</b>	: Fetal abdomen çevresi (Abdominal circumference)
<b>AGA</b>	: Gestasyon haftası ile uyumlu (Appropriate for gestational age)
<b>BMI</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>BPD</b>	: Biparietal çap (Biparietal diameter)
<b>CPR</b>	: Serebroplasental oran (Cerebroplacental ratio)
<b>CRL</b>	: Başı popo mesafesi (Crown rump length)
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DV</b>	: Duktus venozus
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>FL</b>	: Femur uzunluğu (Femur length)
<b>MCA</b>	: Orta serebral arter (Middle cerebral artery)
<b>NST</b>	: Non-stres test
<b>ISUOG</b>	: The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Delphi konsensusu, erken ve geç IUGR).....	5
<b>Tablo 4.1.</b> IUGR ve Kontrol Grubu Hastalarının Demografik ve Obstetrik Özelliklerinin Kıyaslanması.....	16
<b>Tablo 4.2.</b> IUGR ve Kontrol Grubu Hastalarının Chemerin Düzeylerinin Kıyaslanması.....	17
<b>Tablo 4.3.</b> Tüm Hastalarda Chemerin Düzeyinin Demografik ve Obstetrik Parametrelerle İlişkisi .....	18
<b>Tablo 4.4.</b> IUGR Hastalarında Chemerin Düzeyinin Demografik ve Obstetrik Parametrelerle İlişkisi .....	19
<b>Tablo 4.5.</b> IUGR Hastalarının Chemerin Düzeylerinin Umbilikal Arter Pulsatil İndeksine Göre Kıyaslanması.....	19

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. IUGR ve Kontrol Grubu Hastalarının Chemerin Düzeylerinin Kıyaslanması..... 18



## ÖZET

### İntrauterin Gelişme Geriliği Tanılı Gebelerde Maternal Serum Chemerin Düzeyi

**Amaç:** İntrauterin gelişme geriliği dünya çapında ölü doğum, yenidoğan mortalitesi, kısa ve uzun vadeli yenidoğan morbiditesinin önde gelen nedeni olan, yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Çalışmamızın amacı IUGR tanısı almayan ve iugr tanısı alan gebelerde serum chemerin seviyelerini belirlemek, farklılık varsa hastalığın şiddeti ile ilişkisini tesbit etmek, gerek hastalığın etyolojisinde gerekse de patogenezin ilerlemesinde rol alabilecek bir marker olarak chemerinin iugr tanılı gebelerde yerini belirlemektir. İntrauterin gelişme geriliğinin maternal demografik verilerle ilişkisini ortaya koyarak bu gebelik komplikasyonunun öngörülmesi ve engellenmesidir. Aynı zamanda mevcut literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır .

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız prospektif bir çalışma olup, araştırmaya vaka grubu olarak, 1 Eylül 2023 – 1 Aralık 2023 tarihleri T.C. SB. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğumhane ve Riskli Gebelik bölümüne yatan ,gebe ve acil polikliniklerine başvuran , ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) kriterlerine (tahmini fetal ağırlık (TFA) < %10 persantil) ve dahil etme/ dışlama kriterlerine uygun IUGR gebeler ve TFA'ya göre %10-90 persantil olan dahil etme/ dışlama kriterlerine uygun normal gebeler belirlenerek; G.POWER 3.1 Programı ile effect size 0.8, alfa düzeyi 0.05, güç %95 alınıp 40 IUGR ve 40 IUGR olmayan gebe toplam 80 hasta dahil edildi. Her iki gruptan kord kanı alındı. Kord kan örneklerinden Human Chemerin ELİSA kit (BT) ile chemerin düzeyleri ölçüldü, gebelerin demografik verileri ile ilişkisi değerlendirildi. İstatistiksel analizde SPSS for Windows 25.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular :** Serum chemerin düzeyleri 24-37 gebelik haftaları arasında olan IUGR olan ve IUGR olmayan arasında incelendiğinde , her iki grup arasında chemerin düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir.

Tüm hastaların chemerin ortalaması  $1,847.4 \pm 2,007.4$  ng/mL, ortancası 1,114.5 (408.4-11,284.2) ng/mL idi. IUGR grubunda chemerin ortalaması  $2,113.3 \pm 2,357.3$  ng/mL, ortancası 1,202.6 (477.9-11,284.2) ng/mL iken kontrol grubunda ise chemerin ortalaması  $1,581.4 \pm 1,568.6$  ng/mL, ortancası 990.8 (408.4-8,902.3) ng/mL idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi ( $p=0.119$ )

**Sonuç:** Çalışmamız literatürde izole IUGR lı gebelerde serum chemerin düzeyinin ,sağlıklı gebelere göre farklı olup olmadığını inceleme açısından ilk olma özelliği taşımaktadır.Serum chemerin düzeyinin daha önce yapılan preeklampitik hastalarda anlamlı bulunması üzerine ortak patogeneze olan uteroplental yetmezliğin sebep olduğu IUGR tanısında anlamlı fark olması beklenmiştir ancak bulgularımız bu durumla tutarlı olmamıştır.

**AnahtarKelimeler:** Gebelik, , İntrauterin Gelişme Geriliği ,Preeklampsi, Chemerin , Fetal ağırlık

## ABSTRACT

### Maternal Serum Chemerin Level in Pregnant Women Diagnosed with Intrauterine Growth Retardation

**Objective:** Intrauterine growth restriction is a common pregnancy complication that is the leading cause of stillbirth, neonatal mortality, and short- and long-term neonatal morbidity worldwide. The aim of our study is to determine serum chemerin levels in pregnant women who are not diagnosed with IUGR and those diagnosed with IUGR, to determine the relationship between the severity of the disease and the severity of the disease if there is a difference, and to determine the place of chemerin in pregnant women diagnosed with IUGR as a marker that may play a role in both the etiology of the disease and the progression of pathogenesis. The aim is to evaluate the correlation with the degree of intrauterine growth retardation and to predict and prevent this pregnancy complication by revealing its relationship with maternal demographic data. At the same time, it is aimed to contribute to the existing literature.

**Materials and methods:** Our study is a prospective study, and as a case group, between 1 September 2023 and 1 December 2023, T.R. SB. Women admitted to the Maternity Room and Risky Pregnancy Department of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, Health Sciences University Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, pregnant women and those applying to emergency outpatient clinics, meeting ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) criteria (estimated fetal weight (TFA) < 10% percentile) and IUGR pregnant women who meet the inclusion/exclusion criteria and normal pregnant women who meet the inclusion/exclusion criteria with a 10-90% percentile according to TFA are determined; With the G.POWER 3.1 Program, effect size was 0.8, alpha level was 0.05, power was taken as 95%, and a total of 80 patients, 40 with IUGR and 40 with normal pregnancy, were included. Cord blood was taken from both groups, and the samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and kept at -80C until they were studied. Chemerin levels were measured from cord blood samples with the Human Asprosin ELISA kit (BT), and its relationship with the demographic data of pregnant women was evaluated. SPSS for Windows 25.0 package program was used in statistical analysis.

**Results:** When serum chemerin levels were examined between IUGR and healthy pregnant women between 24-37 weeks of gestation, it was observed that there was no significant difference in chemerin levels between the two groups.

The mean of all patients' chemistry was  $1,847.4 \pm 2,007.4$  ng/mL, and the median was 1,114.5 (408.4-11,284.2) ng/mL. In the IUGR group, the mean of the chemer was  $2,113.3 \pm 2,357.3$  ng/mL, the median was 1,202.6 (477.9-11,284.2) ng/mL, while in the control group, the mean of the chemer was  $1,581.4 \pm 1,568.6$  ng/mL, the median was 990.8 (408.4-8,902.3) ng/mL and the difference between the two groups was not significant ( $p=0.119$ )

**Conclusion:** Our study is the first in the literature to examine whether the serum chemerin level in pregnant women with isolated IUGR is different from that of healthy pregnant women. Since the serum chemerin level was found to be significant in preeclamptic patients in previous studies, a significant difference was expected in the diagnosis of IUGR caused by uteroplacental insufficiency, which is a common pathogenesis, but our findings are not consistent with this. was not consistent with the situation.

**Keywords:** Pregnancy, Intrauterine Growth Retardation, Preeclampsia, Chemerin, Fetal weight

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), fetal maternal, plasental veya çevresel faktörlerden etkilenmektedir. IUGR , multifaktöriyel etki mekanizması ile büyüme eğrisine yetişememiş fetusu tanımlar ve fetusün bu döneminden erişkin döneme kadar uzanan neagatif sonuçlarla ilişkilendirilir.(1, 2) ilerleyen dönemde asfiksi, erken doğum tehdidi , hipotermi, neonatal depresyon, enfeksiyon, metabolik, respiratuar ve nörolojik komplikasyonlara neden olabileceği gibi çevresel faktörleri indükleyerek genetik dönüşümlere de sebep olabileceği ,bu doğrultuda hipertansiyon, hiperlipidemi, inme, koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus dahil olmak üzere birçok erişkin dönem başlangıçlı hastalıklara zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir..(1–3)Asıl sebep farklılık gösterse de çoğunlukla son yol ortaktır; uteroplental yetmezliğe bağlı fetusun beslenmesinin bozulması en sık nedendir.(2) Doğum öncesi dönem IUGR ‘nin tanınması, ölü doğum engellemede en büyük faktörlerden biridir, çünkü %30’ u IUGR/SGA ilişkilidir.(2, 4)

IUGR’da fetus beslenmesinin bozulmasını takiben ; fetüs ebadını küçültür, beyin gelişimini korur, akciğer maturasyonunu hızlandırır ve hemoglobin seviyesini yükselterek bu sürece adapte olmaya çalışır.(6)

Yeni sayılabilecek keşiflerden olan chemerin, kemokin yapısı ile ve yağ doku hücrelerinin farklılaşmasınıkatkıda bulunduğu ve glukoz siklusunda görev aldığı için adipokin olarak nitelendirilmiş yeni bir markerdir. (7). Desidualize uterus, overde, plasentada,vasküler endotelial hücrelerde, antijen prezente eden immünregulatuar hücrelerde ayrıca karaciğer, böbrek, platelet, kas dokusu, beyin, deri gibi birçok yapıdan salgılandığı belirlenmiştir. Chemerin proenflamatuar ve/ veya antienflamatuar özelliklere sahip multifonksiyonel bir kemoadipositokindir ve gebelikte immün sistem regulasyonunda önemli rolü olan dengeleyici bir faktördür (8). Yağ doku hücrelerinden salgılanan anjiogenik moleküllerin düzenlenmesinde yer aldığı, insan umbilikal veninde endotelial hücrelerde anjiogenezisi düzenlediği gösterilmiştir (12,13). Chemerin gebeliğin ilk trimesterinde ve genellikle plasentanın implantasyon döneminde seviyesinin arttığı görülmüştür.. Daha sonraki gebelik sürecince maternal serum seviyeleri belirgin düzeyde düşebilmektedir. (14).Düşük seviyelerde olması da antienflamatuar olan ikinci trimester ile uyumlu bir bulgudur. Genellikle gebeliğin son

dönemi inflamasyonbelirteçleri olan TNF- $\alpha$  (Tümör nekroz faktör), IL-6 (İnterlökin-6) gibi adipoitokinlerin yükselmiş serum seviyesi gözlenmiştir ve bu durumun, chemerin seviyelerinin 3.trimesterde artmasına bağlı olarak proenflamatuar durum ile ilişkilendirilmiştir (15).

Chemerin birçok metabolik siklusu etkileyebilen , implantasyon sürecinde bağışıklık sistemini uyarıcı ve anjiogenetik nitelikleri olan , trofoblastik invazyonda etkili, damar düz kasında etkili , çok yönlü bir biyobelirteçdir.Endotelial disfonksiyon ve kan basıncının artmasına bağlı birçok çalışmada yüksek seviyede olduğu tesbit edilmiştir.

Çalışmamızın amacı IUGR tanısı almayan ve iugr tanısı alan gebelerde serum chemerin seviyelerini belirlemek, farklılık varsa hastalığın şiddeti ile ilişkisini tesbit etmek, gerek hastalığın etyolojisinde gerekse de patogenezin ilerlemesinde rol alabilecek bir marker olarak chemerinin iugr tanılı gebelerde yerini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

#### 2.1.1. Normal Fetal Büyüme

Fetal büyüme, fetusun genetiği tarafından belirlenir ve maternal, fetal, plasental birçok etkenden etkilenmektedir. Gebeliğin erken döneminde ve ikinci trimesterde olmak üzere dönem dönem zirve yapan bir ivmeye sahiptir. Biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), femur boyu (FL), karın çevresi (AC) sıra ile 13, 14, 15, 16. haftada ilk büyüme patlamasını; BPD, HC, AC sıra ile 19-22, 19-21, 27-31. haftalarda ikinci büyüme patlamasını yapar. Tahmini fetal ağırlık (TFA) ise 35. hafta pik yapar.(16). Gebelik yaşı belirlemek için son menstürel tarihi ve erken gebelik döneminde ölçülen baş popo mesafesi (CRL); fetal boyut belirlemede ise 24 .gebelik haftası üzeri gebelikte BPD, HC, AC, FL' nin ultrason ölçümlerinin olduğu yöntemler kullanılarak hesaplanan TFA önemli taşır .(18)

#### 2.1.2. İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) ve Gebelik Yaşına Göre Küçük Fetüs (SGA)

Fetus herhangi bir patolojiye bağlı ve ya yapısal olarak, gebelik yaşına göre belirlenmiş sınır değer altında ise gelişim eğrisini yakalayamamış olarak nitelendirilir.Kılavuzlar arasında betimlemeler farklılık göstermektedir. Uluslararası Delphi Konsensusu tarafından belirlenen değerler IUGR ın en fazla kullanılan tanımı olmuştur .(1, 2, 5) ACOG ölçülen TFAve ya AC nin 10 persantilden düşük ise IUGR terimini, doğum ağırlığı 10 persantilden düşük ise yenidoğan için SGA terimini kullanmasını önermiştir . Ancak bu tanımlama büyüme eğrisine ulaşamamış iri bebekleri kapsamadığı ve yapısal olarak küçük kalmış fetusları de içerdiği için eksik gruplandırmaları sebep olmuştur .RCOG ise TFA veya AC nin 10 persantilden düşük olan yenidoğanı SGA, 3 persantilden düşük olanı ciddi SGA olarak tanımlamaktadır.. IUGR fetus SGA olarak nitelendirileceği gibi, SGA fetusların %50-70'i yapısal olarak küçüktür. Şiddetli SGA bebeklerde IUGR olasılığı daha yüksektir. SGA; yapısal , plasentadan kaynaklanmayan ((kromozom anomalisine bağlı , intrauterin enfeksiyon, metabolizma bozukluğu gibi), plasenta yapısından kaynaklanan , annenin gebelik ve öncesi dönem özelliklerinden (düşük kilo, yetersiz beslenme, madde kullanı öyküsü

veya anemik olmak , preeklampsi, otoimmün hastalık, diyabet, hipertansiyon, renal hastalık gibi plasental implantasyonu ve vaskülariteyi etkileyen durumlar) olabilmektedir.(20) ISUOG ve Delphi prosedüründe ise TFAve ya AC 10 persantil altını SGA ile nitelendirilmiş olup , genetik olarak büyüme eğrisini yakalayamayan fetüsü IUGR olarak değerlendirilebilir olarak tanımlamıştır .SGA ve FGR arasındaki asıl farklılık ise SGA nın bir fetal boyut küçüklüğü ile karakterize olmasına rağmen olumsuz perinatal sonuç beklenmezken , 10 persantilden düşük ifade edilen FGR bir bebekte perinatal ve uzun dönem negatif sonuçların artmış riski belirtilmiştir .(2, 5, 21)Delphi sınıflamasına göre IUGR , 32 .gebelik haftası öncesi ve sonrasna göre erken ve ya geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır.

#### **2.1.2.1. Simetrik IUGR**

BPD, AC ve FL boyutlarının orantısal olarak hepsinin küçük ölçülmesi ile karakterizedir. IUGR fetusların %25 30'. U bu subgrupta yer almaktadır ve gebelik dönemi ve sonrası komplikasyonları açısından gidişatı. asimetrik IUGR'a göre daha kötü seyretmektedir.Genellikle en sık sebebi ilk trimester enfeksiyonları ,genetik bozukluklar ve. İlk trimester dönemi olumsuz sebeplerden etkilenmiş plasenta olduğu düşünülmektedir..(22, 23)

#### **2.1.2.2. Asimetrik IUGR**

BPD, AC ve FL nin belirlenen aralıkta ölçüldüğü fakat AC'nin olması gerektiği boyuttan küçük, baş koruyucu grup olarak sınıflandırılmasıdır. IUGR fetusların yaklaşık %75 ini oluşturmaktadır. En sık sebep uteroplasental yetmezliktir, normal büyüme eğrisine yetişen fetusun ilk trimester sonrası glukoz ve yağbirikiminin azalması, kilo alımının yavaşlaması ile karakterizedir.(23)

#### **2.1.2.3. Erken Başlangıçlı IUGR**

Konjenital anomali yokluğunda, fetus 32 haftadan önce etkilenmiştir ve genellikle plasental patolojilerle ilişkilidir. Preeklampsi, perinatal mortalite ve morbidite riski yüksektir. Bozulmuş doppler parametreleri sebebiyle daha sık erken doğum kararı alınmaktadır.(5, 24, 25)

#### 2.1.2.4. Geç Başlangıçlı IUGR

Konjenital anomalinin olmadığı, 32. Ngebelik haftasından sonra etkilenen fetüstdür. Doppler değerlendirmelerinde bozulma daha az görülse de, hipoksinin henüz bu parametreleri etkileyecek seviyeye gelmemesinden kaynaklanabilir. Erken başlangıçlı tipe göre daha sık görülmektedir, doğum öncesi ve sonrası dönem komplikasyonları daha az görünür, ancak son trimester fetusun hipoksiye toleransı daha az olduğu için komplikasyonlar açısından özellikle nörogelişimsel bozukluk riskinde anlamlı artış izlenebilmektedir.(5, 26–28)

**Tablo 2.1.** Delphi konsensusu, erken ve geç IUGR (2, 5)

<i>Characteristic</i>	<i>Early-onset FGR</i>	<i>Late-onset FGR</i>
Main clinical challenge	Management	Detection
Prevalence	30%	70%
Gestational age at manifestation	< 32 weeks	≥ 32 weeks
Ultrasound findings	Fetus may be very small	Fetus not necessarily very small
Doppler velocimetry	Spectrum of Doppler alterations that involves umbilical artery, middle cerebral artery and ductus venosus	Cerebral blood-flow redistribution
Biophysical profile	May be abnormal	May be abnormal
Hypertensive disorders of pregnancy	Frequent	Not frequent
Placental histopathological findings	Poor placental implantation, spiral artery abnormalities, maternal vascular malperfusion	Less specific placental findings, mainly altered diffusion
Perinatal mortality	High	Low
Maternal cardiovascular hemodynamic status	Low cardiac output, high peripheral vascular resistance	Less marked maternal cardiovascular findings

**Table 2** Definitions for early- and late-onset fetal growth restriction (FGR) in absence of congenital anomalies, based on international Delphi consensus

<i>Early FGR:</i> <i>GA &lt; 32 weeks, in absence of congenital anomalies</i>	<i>Late FGR:</i> <i>GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies</i>
AC/EFW < 3 <sup>rd</sup> centile or UA-AEDF Or 1. AC/EFW < 10 <sup>th</sup> centile combined with 2. UtA-PI > 95 <sup>th</sup> centile and/or 3. UA-PI > 95 <sup>th</sup> centile	AC/EFW < 3 <sup>rd</sup> centile Or at least two out of three of the following 1. AC/EFW < 10 <sup>th</sup> centile 2. AC/EFW crossing centiles > 2 quartiles on growth centiles* 3. CPR < 5 <sup>th</sup> centile or UA-PI > 95 <sup>th</sup> centile

\*Growth centiles are non-customized centiles. AC, fetal abdominal circumference; AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PI, pulsatility index; UA, umbilical artery; UtA, uterine artery. Reproduced from Gordijn *et al.*<sup>16</sup>.

#### 2.2. IUGR İnsidans ve Prevalansı

SGA ifadesi, hem gelişme geriliği olan (IUGR) fetuslar hem de konstitüsyel olarak küçük sorunsuz fetuslar için kullandığından, tek bir ifade kullanmak oldukça zordur. Doğum öncesi IUGR 'nin tanınması, ölü doğumları önlemede en büyük faktördür. Ölü doğum oranının %30'u IUGR -SGA ilişkili olduğu düşünülmektedir.(2, 29, 30)

### 2.3. IUGR Etiyolojisi

Maternal, fetal, plasental faktörler her biri farklı ve ya hepsi birleşerek ortak yol olan utero plasental akımı etkileyerek fetal gelişimi etkilemektedir.(31, 32)

Fetüse bağlı risk oluşturabilecek faktörler arasında; genetik faktörler, yapısal anomaliler, intrauterin enfeksiyonlar, çoğul gebelik sıralanabilir. En sık görünen kromozomal anomali trizomi 13(Patau sendromu), 18 (Edwards sendromu) ve 21'dir (Down sendromu). 20. gebelik haftası öncesi simetrik IUGR anöploidi düşündürür ve genellikle bu kromozal anomali Trizomi 18 dir..(38)

### 2.4. Patofizyoloji

Iugr patofizyolojisinde etkili birçok mekanizma olsa da, genellikle son yol ortaktır; utero plasental yetmezliğe bağlı fetal beslenmenin bozulmasıdır. Fetal gelişimde ilerleyen bir hipoksiye karşı gösterilen yanıt fetüs yaşına göre farklılık göstermektedir. Hipoksiye karşı ilk fetal tepki beyin koruyucu etki ile vazodilatasyondur. Düzenleme beyin, koroner arter ve adrenaller lehinedir. Dopplerde MCA-PI değerinin azalması serebral direncin azaldığının bir göstergesidir ve önemli bir tanı kriteridir . Fetüsün göstermiş olduğu serebral direnç kalbin gösterdiği dirence göre daha az olmak ile birlikte , kardiyak ve duktus venozus doppler farklılıkları henüz oluşmazken dahi şiddetli fetal distres gelişebilmektedir.(2, 39) Umblikal venöz akımın bozulmasıyla hemodinamik düzenlemede fetal karaciğerinden kalbe yönlendirilen venöz akım bozulmasına bağlı olarak karaciğer küçülür ve fetüsün karın çevresi (AC) değeri normal aralığının altında kalır.IUGR'ın tanı niteliğinde ilk biyometrik ölçümüdür. İlk olarak Mid serebral arter PI azalırken , ilerleyen sürede beyni koruyan mekanizma kaybolup normalleşebilir ya da normal olmayan bir şekilde artabilir. Umblikal arterin (UA) dopplerinde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım oluşması ,plasental vasküler direncin artmasına bağlı olarak gelişir.. Oksijen yoksunluğunda kalbe giden kan akımının daha da yüksek seviyeye ulaştığı , ductus venosus kan akımı ise giderek daha da dilate olur ve dopplerde DV akımı kaybolur veya geriye döner. NST reaktivitesi bozulur, Biyofizik profili dercelendirmesi düşer ve geç deselerasyonlar meydana gelir . Biyofizik profili ve fetal doppler değerleri birbirinden bağımsız olarak da bozulabilir. Tüm ortaya çıkan bu bulgular fetusun son döneme yakın olduğunu düşündürür.(2, 40)

Utero plasental yetmezliğin ya da hipoksiye bağlı gelişen kardiyovasküler adaptasyonun fetüsteki tanımlanması doppler ölçümü ile gerçekleşir. Doppler tanıda, süreç takibinde ve yönetimde oldukça önemli bir yere sahiptir. Erken/geç başlangıçlı IUGR tanısı doppler bulgularına göre kategorilere ayrılabilir. BPP, fetüsün tonusu, solunumsal hareketler, vücuttaki büyük hareketler, kalp aktivasyonu, amniyon sıvının değerlendirilmesidir.(41, 42)

## **2.5. Morbidite Ve Mortalite**

İntrauterin gelişme geriliği, intrauterin mortalite, asfiksi ve nörovasküler komplikasyonlar, erken doğum tehdidi, hipotermi, nöbet, enfeksiyon, solunum sıkıntısı, nekrotizan enterokolit ve neonatal ölüm görüleceği gibi farklı mekanizmaları etkileyerek yetişkin dönem başlangıçlı tansiyon yüksekliği, hiperlipidemi, inme, kalp hastalıklarını ve diyabetin mellitusa zemin oluşturduğu gözlenmiştir.(44-48)

## **2.6. IUGR Tanısının Konulması**

Erken tanı koymak fetal büyümeyi değerlendirmek için gebeliğin gidişatını değiştirmese de gebelikğin devamlılığınının yönetimi ve doğum planlaması için temel amaçtır. Gebelik yaşının hesaplanması: Sonmensturel döngü tarihi ve gebeliğin erken dönemi ölçülen CRL değerine göre belirlenmesidir (66) (67-69-70)

### Ultrason ölçümleri

Fetüsün biyometrik değerleri: En önemli parametreler, gestasyonel yaşın tam olarak belirlenmesi, ultrason ölçümlerinde ise BPD, AC, FL nin en doğru ölçümünün yapılarak TFA'nın değerlendirilmesidir.(71,72) Birkaç hafta süresince yapılan takiplerde fetal gelişim oranı hala eksik kalıyor ise IUGR tanısı alma oranı yüksektir. TFA veya AC'nin < 10 persantil olması IUGR açısından BPP ve doppler sıkı bir izlem gerektirir önemli iki oksijen sensitive merkez vardır; ilki kardiyovasküler sistemi düzenleyici nöronlar, ikincisi ise solunumsal merkez nöronlarıdır. Hipoksiye verilen cevapta bu fizyolojik kaskadda bozulma sırasıyla fetüsün solunumsal hareketlerinin bozulması ve kardiyak akselerasyon kaybı, azalmakta olan fetüs hareketleri, en son olarak fetal tonus azalması olur.(74, 75) Hipoksemiye yanıtta düzelme evresinde ise böbreklerin kan akımının giderek azaltılarak amniyotik sıvının azalması ile sonuçlanır. Ultrasonografik ölçümlerde tek cepten zemine dik veya uterus konturuna dik alınan

ölçüm MVC < 20mm ya da amniyon mainın indeksi (ASI) 50mm ise oligohidramnios olarak tanımlanır.(76, 77) TFA'nın 3 persentilden düşük olması durumunda oligohidroamniyoz da bulunması, kötü obstetrik sonuçlar açısından prediktiftir.(78)

### DOPPLER İLE DEĞERLENDİRME

Umblikal Arter (UA) Doppleri: Umblikal arter pı değeri , fetüste villöz perfüzyonun bozulmasının en erken bulgusudur .(79, 80) Normal diyastolik akım fetüsün durumu hakkında en önemli belirteçtir, fettüse büyüme için zaman tanınması gerektiğinde doğumu ötelemek için klinik destek sağlamaktadır (81)IUGR 'da süregelen plasental yetersizliğe bağlı umblikal arter ve diyastol sonu akım azalır.(82) Villöz vaskülaritede 3 te biri kadar azalma meydana geldiğinde umblikal arter direnci (UA-PI) artar . Direnç arttığında diastol sonu akım azalır, hatta ilerleyen zamanlarda akım kaybolur, terse döner (81); umblikal arter PI ise artar. (83) Akımın terse dönmesi , vaskülerite azalmasından daha negatif intrauterin fetal etki ile sonuçlandırılır (84-85)

Uterin Arter (UtA) Doppleri: Uterin arterde trofoblast invazyonu sonucu spiral arterlerlerin yapısal olarak genişleme göstermesiyle , fetal kan dolaşımına giden kan 10-12 kat artar ve bu sebeple gerekli oksijen desteği sağlanmış olur. Sağlıklı gebeliklerde 26 .haftadan sonra uterin arterin sistol /diyastol (S/D) oranı < 2.7 olmalıdır. Yeterince başarı olmayan vasküler invazyon olduğunda uterin arterin direnci artar ve akım bozulur ,plasental perfüzyon bozulur (86, 87) Uterin arterin diyastol sonu kan akımı gebelik süresince yükselmezse ya da ediyastolde erken çentiklenme saptanırsa, fetal gelişim IUGR açısından daha riskli olarak değerlendirilir .(88)

MCA (Middle Cerebral Arter) Doppleri: Fetal hemodinami değerlendirmede kullanılmaktadır Fetal beslenme bozukluğunda kan akımının yeniden düzenlemesi ve beyine yönlendirilmesi sonucu MCA' daki artan vasküler direnc azalır; S/D, RI ve PI değerleri azalır, diastol sonu akım yükselir .

Serebroplasental oran (Cerebroplacental ratio-CPR):Gebeliğin son döneminde risk skalasındaki fetal vasküler serebral hemodinaminin yorumlanmasında önem teşkil eder. MCA doppler PI veya RI 'in UA 'oranı , PI veya RI oranıdır ve normal fetusta >1 dir. CPR <1 olması durumunda fetal kanın redistribüsyonu düşünülür ve negatif nörovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.(90,91, 92)

Duktus Venosus (DV) Doppleri: Fetal hemodinami değerlendirmede kullanılır.

Venöz dolaşımdaki akım sağlıklı fetusta ileriye dönük ve tek formda iken UmbA direncindeki artışa bağlı olarak DV' de dilatasyon meydana gelir azalınan diyastolik basınç ile kalbe gönderilen besin ve oksijen oranı fazla kan iken, geriye dönük arteriyel kan basıncın iletimi de artar (93,94)

## **2.7. IUGR Tanılı Hastalarda İzlem**

IUGR şiddet derecesine göre takibe alınır ; iki yada dört hafta ara ile ultrason ölçümleriyle değerlendirme yapılması önerilir .. Non stress test ile beraber amniyon sıvı ölçümü yada fetal biyofizik değerlendirilmesi yada Non stress test ile birlikte fetusun biyofizik profilinin takibi intrauterin kaybı azaltmaktadır .

## **2.8. Doğumun Planlanması**

32 hafta öncesi doğum kararı vermek oldukça risklidir .26-29 gebelik haftaları arasında anne karnında geçirilen her gün yaşama şansını %1 -2 artırdığı belirtilmiştir (103)

Umblikal arter doppler değeri normal fetusta;

TFA<3 persantil ise 37.gebelik haftasında doğum planlanır .

TFA 3-10 persantil arası ise i 38-39.gebelik haftalarında doğurtulur.. Gelişme geriliğine ek olarak oligohidramnios ya da maternal komorbid varsa 34 ile 37 gebelik haftası arası doğurtulur .( 101-103)

UA dopplerde bozulma var ise ;

Haftalık olarak 2 defa biyofizik profili , doğum planı ise 37 .gebelik haftasında ya da BPP bozulduğunda UA dopplerdediastol sonu akım kaybı varsa; 33-34.gebelik haftasında

Umblikal arter dopplerinde ters diastol sonu akım kaybı varsa; 30-32.gebelik haftasında

Ductus venosus dopplerinde persistan ters a dalgası varsa;

≥30 haftada anında doğum kararı verilirken , <30 haftada kişiselleştirilmiş doğum kararı verilebileceği belirtilmiştir.(104)

## 2.9. Adipoz Doku ve Chemerin

Enerji metabolizmasında görev almakta adipoz doku, birden fazla fonksiyon göstermekte olup endokrin bir organ olarak görev yapmaktadır. Gebelerde belirgin olarak salgı paternleri içerirler ve gestasyonel dönem boyunca annenin ve fetüsün metabolizmasında rol oynadığı gösterilmiştir.(114). Adipoz doku hücrelerinden chemerin sentezi, aynı zamanda in vitro koşullarda IL-1 stimülasyonu üzerinden adipositleri regüle edebilmesinin bulunması ile chemerine olan yönelim artmıştır.(107-115). Chemerin, yağ dokuda ve immün sistem hücrelerinden sentezlenmektedir.. Chemerin adipokinleri farklılaştırması ve glukoz taşınmasında rol oynadığı adipokin olarak kategorize edilmiştir.

### 2.9.1. Chemerinin Biyokimyasal Yapısı

İlk olarak 163 aminoasitten meydana gelen preprochemerin olarak sentezlenmektedir. Preprochemerin, N-terminal alanından 18 kDa ağırlığındaki inaktif bir protein olan prochemerine (chemerinS163) dönüştürülmektedir. (116, 117). Prochemerinin; koagülasyon kaskadında N-terminal alanı ile , C-terminali ile fibrin yıkım mekanizması ya da inflamatuvar siklusun hücre dışı proteazları aracılığı ile ayrılarak aktif form chemerini oluşturur.(118). Biyoaktif chemerin ,Kimaz tarafından chemerinF154' e dönüştürülür ve deaktive edilir. (119). C-terminalinin bölünmesi ile terminal amino asitten yoksun farklı izoform oluşumu ile, prochemerin aktive edilmektedir.(120 , 121 ). Chemerin biyoaktivitesini ve biyolojik işlevlerini tam olarak anlamak için izotop yapılarını anlamak gerekmektedir (121). Elastaz, cathepsin G, triptaz gibi proteazlar prochemerini farklı uzunluklara bölerek, değişik biyolojik aktiviteye sahip farklı biyoaktif izoformların oluşumu sağlarlar. (121) C-terminalindeki proteolitik sürece bağlı olarak aktif chemerinin lokal ve sistemik konsantrasyonu belirlenir. (119). C-terminal bölünmesi ,chemerinin bulunduğu yere göre değişir.(116). Sağlıklı, normal vücut kitle indeksine sahip kişilerde, total serum/plazma chemerin konsantrasyonu 90 ile 200 ng/ml arasındadır. (122, 123). Chemerinin keşfedilen 3 reseptörü vardır . CMKLR1 (ChemR23 ve DEZ kemokin benzeri reseptör1) anjiyogenezis ve enflamasyon gibi biyolojik fonksiyonları düzenleyen chemerin reseptörüdür (124 , 119 ,125). İkincisi GPR1 (G protein-bağlı reseptör 1) chemerin 61 reseptörüdür. (126) Üçüncüsü CCRL2 (kemokin reseptörü benzeri 2), aktivite

göstermediği düşünölen atipik bir kemokin reseptörüdür 127 , 128). CMKLR1 reseptörü ile dolaşım sisteminde ve inflamasyon esnasında vücut sıvılarında chemerin etkisini gösterdiği belirtilmiştir. İzofömlar aktifleşme sonrası ayrı ayrı CMKLR1'e farklı afinitelerle bağlanmaktadır (118). Chemerin reseptörlerinden en düşük afinite olarak CCRL2 olduğu bilinirken, CMKLR1 ve GPR1 reseptörlerine daha yüksek afinite ile bağlandığı gösterilmiştir.(127,129). Chemerin; karaciğerde, adipoz dokuda ve plasentada yüksek oranda bulunmaktadır. Ciltte, adrenal bezde, gastrointestinal sistemde, solunum sisteminde, böbreklerde, makrofaj, doğal öldürücü hücreler, olgunlaşmamış dendritik hücreler ve lökositler gibi immun sistemde de az miktarda bulunmaktadırlar. (130, 131 , 119.)

### **2.9.2. Chemerinin etkileri**

#### Adiposit diferansiasyonu ve insölin metabolizmasında chemerinin etkisi:

Chemerin, yağ doku hücrelerinin gelişiminde otokrin ve parakrin sinyaller kullanarak bu değişime yol açar .Chemerinin CMKLR reseptörü, adipositlerde farklılaşmayı sağlarken , insölin reseptörlerini ve IL-6 ekspresyonunu artırmakta aynı zamanda GLUT-4, leptin, adiponektin, perilipini de azaltarak lipolizi azaltmaktadır. (133). Chemerin adipositler içerisinde adipogenezis için gereklidir. Yapılan birçok çalışmada yağ doku yıkımını artırdığı belirtilmiştir. İnsölin sreseptörlerini uyararak glukoz geri alımını kuvvetlendirir. Chemerin obezite ve diyabet tanılı farelerde tedavide kullanıldığında ile glukoz toleransını yükselttiği , buna bağlı olarak da adipoz doku , Kc ve iskelet kasında glukoz geri alım mekanizmasını yavaşlattığı sonucú çıkarılmıştır (138).

Myoblast diferansiasyonunda chemerinin etkisi: Miyoblast farklılaşması sırasında chemerinde anlamlı oranda salgı artışı olduğu, otokrin ve parakrin yollarla etki gösterdiği, myoblast proliferasyonunu artırdığı ve myoblast farklılaşmasını azalttığı ifade edilmiştir. (139)

Metabolik sendrom süreçlerinde chemerinin etkisi: Genel olarak visseral kompartman içindeki yağ doku artışı veya obez hasta , insölin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon, protrombotik ve proinflamatuvar süreçlerle bağlantılıdır (140). Proinflamatuvar sitokinler oksidatif stresi artırarak dislipidemi, glukoz intoleransı, insölin direnci 1, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon ve aterogenezise yol açmaktadır

(141-142). Chemerin kan konsantrasyonunun obez bireylerde yüksek olduğu bildirilmiştir (7) Bundan dolayı chemerin, kronik inflamasyon, obezite ve obezite ilişkili hastalıklar olan tip-2 diyabetik hastalarda ve kardiyovasküler hastalıklarla arasında fonksiyonel bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Anjiogeneizde chemerinin etkisi: Leptin, insulin benzeri büyüme faktörü, TNF- $\alpha$ , TGF-b, PIGF, resistin, heparin bağlı epidermal büyüme faktörü, doku faktörü ve anjiopietin anjiogenezi etkileyen markerlardır (163). Yapılan çalışmalarda chemerinin insan umbilikal veninde endotel hücrelerde anjiogenetik faktörleri uyararak düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir.. Aynı zamanda, bu etkisine ek olarak temelde chemerinin yeni oluşan damarlanmaları artırma yeteneği de olduğu eklenmiştir. (173,174).

Kaur ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği araştırmada chemerinin, insan endotel hücre yapısının angiogenezi mekanizmasında oluşumu indüklediği, migrasyonu artırdığı ve endotel jelatinazın aktive olması sağladığı belirtilmiştir.(MMP-2-9) (173-177). Chemerin bu etkilerini doz ve süre bağımlı yapmaktadır

Bozaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmalarda chemerinin önemli ölçüde kılcal benzeri damar formlarının oluşumunu artırdığı ,toplam tübül boyunu artırdığı ve hücre çoğalmasını indüklediği gözlemlenmiştir. (7)

### **2.9.3. Gebelikte Chemerin**

Goralski ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada, chemerin mRNA'sı plasentadan eksprese edildiği izlenip, fetal chemerin seviyesini desteklediği belirtilmiştir.(133).

Garces ve arkadaşlarının çalışması da, gestasyonel dönemde fare ve insan plasentasında chemerin salınımının, 3.trimesterde arttığını belirtmişlerdir.(10).

Pfau ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmasına göre gestasyonel chemerin serum düzeyinin gestasyonel diyabet ve insülin rezistansı ile pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.(179-180)

Barker ve arkadaşlarının çalışması ise, sezaryan esnasında obezite tanılı hastada fetal kordda saptanan chemerin düzeyi ile anneden daha önce alınan kandaki chemerin seviyesinin farklı olması chemerinin plasentadan salgılandığını kanıtladığı ifade edilmiştir (182).

Chemerin, plasental NK hücrelerinin hem desidual endotelial hücrelerde (DEC) hem de Stromal hücreler (ST) hücrelerine migrasyonunu desteklemektedir. Bunun yanında desidual NK hücreleri, kan komparmanındaki bölümüyle kıyaslandığında, chemerin reseptörlerini (chemR23) düşük seviyede eksprese etmekte, reseptör seviyesini artırabilmekte ve chemR23' e bağlanarak, hem metabolik yolları aktive edip hem de desidual ST hücrelerine migrasyonu artırabilmektedir. İlginç olarak DEC, chemerin maruziyeti sonrasında genellikle chemR23 eksprese etmektedir. Bu sayede çeşitli metabolik yolları aktifleyip, kılcal benzeri tüp yapılarının oluşmasını sağlayarak vasküler remodellingi sağlamaktadır(186).

#### **2.9.4. Preeklampside Chemerin**

Birçok çalışmada preeklampitik hastalarda maternal serum chemerin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (176 ,13).

Stephan ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampitik gebelerin normal gebelere oranla serum chemerin seviyesinin arttığı, doğumdan sonraki 6 aylık dönemde yüksekliğinin devam ettiği ,ve gebe olmayan kadınlara oranla gebelerde chemerin seviyesi yüksekliği tesbit edilmiştir.( 180-188)

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, prospektif kontrollü bir çalışmadır. Çalışma toplam 2 grup ve 80 olgu ile tamamlanmış olup ,1 numaralı grupta IUGR tanısı almış 40 olgu ,2 numaralı grupta sağlıklı gebe olan 40 olgu bulunmaktadır.Chemerin, kemokin yapısında olup desidualize uterus, plasenta ve vasküler endotelial hücrelerden salınan adipositokindir.Çalışmada serum chemerin seviyelerinin uteroplasental yetmezlik zemininde preeklampsi tanılı hastalarda olduğu gibi IUGR tanısı alan hastalarda ,sağlıklı gebelerden farklılık gösterip göstermeyeceği ve serum chemerin seviyesi ile hastalık derecesi ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.Çalışmaya Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu ( 28.08.2023 tarihli KAEK/2023.01.01 nolu kararı ile ) onayından sonra başlanmıştır. Çalışma 1 Eylül 2023 – 1 Aralık 2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği 'inde IUGR tanısı almış olgularda yapılmıştır.Kontrol grubunda ise sağlıklı gebe takibi yapılan kadınlar bulunmaktadır .

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir;

- Yapılacak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınarak kabul etmiş gebeler ve kontrol grubunda olmak
- Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'inde IUGR tanısı almak
- Kontrol grubu olarak benzer tarihlerde hastanemizde takip edilen gebeliği olan gebeler

Dışlanma Kriterleri ;

- Olgu kabulünde çalışmaya katılmayı reddeden olgular
- Kan numunesi alımı , transferi ve saklanma koşulları uygun olmayan preparatlar
- Komorbiditesi olan gebeler ve çoğul gebelikler

Araştırmadan çekilme kriteri,

- Çalışmanın herhangi bir zamanında çalışmadan çekilmek isteyen hastalar

Çalışmada bulunan hastalara hiçbir tıbbi girişimde bulunulmamış olup, herhangi bir ek risk bulunmamaktadır. Hastalara bilgi verilerek sözlü ve yazılı şekilde çalışmaya dahil olmak için onam alınmış olup etik kurul dosyasında bulunan onam imzalatılmıştır. Çalışmaya alınan her hasta için yaş, gravida, parite durumu, umbilikal arter p1, AC ve TFA persentili, önceki doğum öyküsü, gebelik haftası değerlendirmeye alınmıştır. Tüm olgulardan çalışma için, rutin kan takipleri amaçlı kan alınırken 10 ml venöz kan alınmıştır. IUGR tanısı almış olan ve IUGR tanısı olmayan gebeliğin 24-37 haftaları arasında kan numunesi alınmıştır. Olgulara ait kan tüpleri 3.000 RPM 'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra hastanemiz biyokimya laboratuvarında -80 C 'de saklanmıştır.

#### Örneklem Büyüklüğü Hesaplanması ;

Çalışma 2 grupta yapılmış olup, 1 numaralı grupta IUGR tanısı almış olgular, 2 numaralı grupta 24-37 haftalık sağlıklı gebe takibi yapılan olgular bulunmaktadır. Çalışma öncesi gereken örneklem sayısı ve güç analizi G\*Power3.1 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Etki büyüklüğü 0.4, alfa hata olasılığı 0.05, güç 0.8 ve grup sayısı 2 olarak kabul edildi. Subgrup analizi için gereken minimum örneklem sayısı grup başına 40 hasta olup toplamda 80 olarak hesaplandı. Olası data kayıpları göz önünde bulundurularak çalışma 1 numaralı grupta 40 hasta, 2 numaralı grupta 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta ile tanımlanmıştır.

#### İstatiksel Analiz ;

İstatistik analizler R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile yapıldı (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: <http://www.r-project.org/>). Genel istatistik analizlerde gtssummary v1.6.0 ve rstatix v0.7.0 paketlerinden yararlanıldı [1,2]. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerin analizi veriler normal dağılmadığında Mann Whitney U testi, veriler normal dağıldığında bağımsız gruplarda t-testi ile yapıldı. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli verilerin aralarındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Yapılan tüm analizler için  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

**Tablo 4.1.** IUGR ve Kontrol Grubu Hastalarının Demografik ve Obstetrik Özelliklerinin Kıyaslanması

Özellikler	Hasta grupları			p-değeri
	Toplam, N = 80	IUGR, N = 40	Kontrol, N = 40	
<b>Yaş</b>				0.154 <sup>1</sup>
Ortanca (min-max)	28.0 (18.0-44.0)	28.0 (18.0-44.0)	29.0 (19.0-43.0)	
Ortalama $\pm$ ss	29.2 $\pm$ 6.6	28.1 $\pm$ 6.2	30.2 $\pm$ 6.9	
<b>Gebelik haftası</b>				0.603 <sup>2</sup>
Ortanca (min-max)	32.3 (24.1-36.9)	32.3 (24.1-36.9)	32.1 (24.1-36.1)	
Ortalama $\pm$ ss	32.0 $\pm$ 3.5	32.0 $\pm$ 4.0	32.0 $\pm$ 2.9	
<b>Gravida</b>				0.084 <sup>2</sup>
Ortanca (min-max)	2.5 (1.0-8.0)	2.0 (1.0-7.0)	3.0 (1.0-8.0)	
Ortalama $\pm$ ss	2.7 $\pm$ 1.7	2.4 $\pm$ 1.6	3.0 $\pm$ 1.8	
<b>Parite</b>				<b>0.015<sup>2</sup></b>
Ortanca (min-max)	1.0 (0.0-5.0)	0.0 (0.0-4.0)	1.0 (0.0-5.0)	
Ortalama $\pm$ ss	1.2 $\pm$ 1.3	0.9 $\pm$ 1.1	1.5 $\pm$ 1.3	
<b>Önceki doğum, n (%)</b>				<b>0.003<sup>3</sup></b>
C/S	29 (36)	8 (20)	21 (52)	
NSD	22 (28)	11 (28)	11 (28)	
Yok	29 (36)	21 (52)	8 (20)	

<sup>1</sup>Bağımsız gruplarda t-testi

<sup>2</sup>Mann-Whitney U testi

<sup>3</sup>Pearson Ki-kare testi

Çalışmaya 80 hasta dahil edildi. IUGR grubunda 40 hasta kontrol grubunda 40 hasta vardı. Tüm hastaların yaş ortalaması  $29.2 \pm 6.6$  idi. IUGR grubunda yaş ortalaması  $28.1 \pm 6.2$  iken kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $30.2 \pm 6.9$  idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi ( $p=0.154$ ). Tüm hastaların gebelik haftası ortalaması 32.0

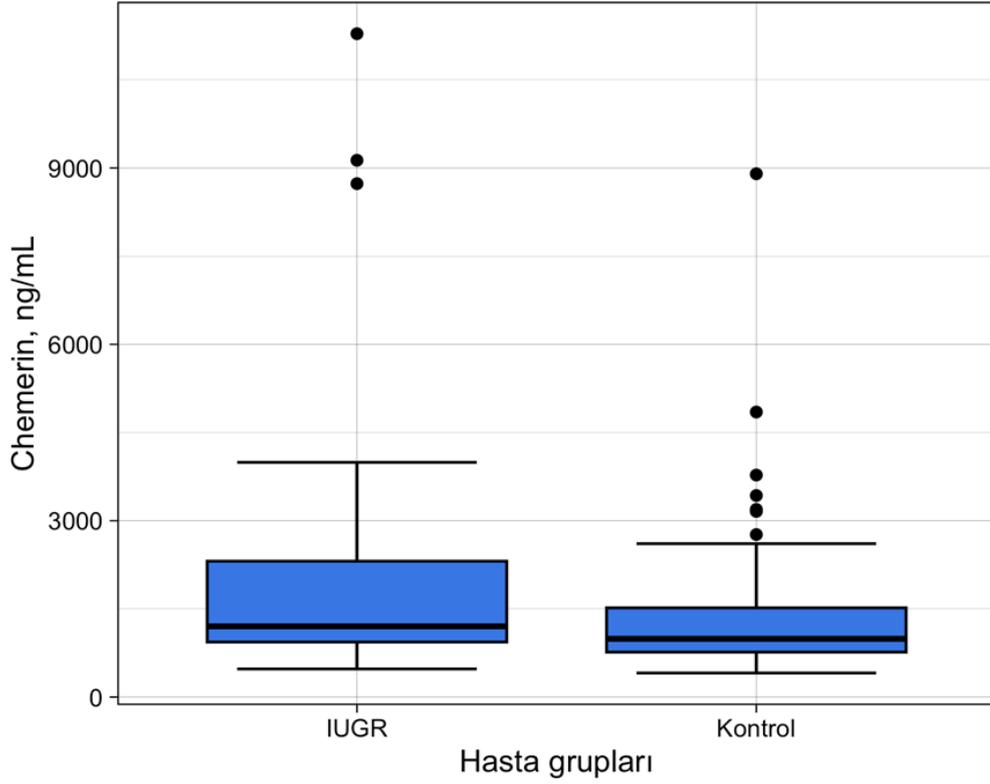
$\pm 3.5$  idi. IUGR grubunda gebelik haftası ortalaması  $32.0 \pm 4.0$  iken kontrol grubunda ise gebelik haftası ortalaması  $32.0 \pm 2.9$  idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi ( $p=0.603$ ). Tüm hastaların gravida ortalaması  $2.7 \pm 1.7$  idi. IUGR grubunda gravida ortalaması  $2.4 \pm 1.6$ , iken kontrol grubunda ise gravida ortalaması  $3.0 \pm 1.8$  idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi ( $p=0.084$ ). Tüm hastaların parite ortalaması  $1.2 \pm 1.3$  idi. IUGR grubunda parite ortalaması  $0.9 \pm 1.1$  iken kontrol grubunda ise parite ortalaması  $1.5 \pm 1.3$  idi ve iki grup arasında fark anlamlıydı ( $p=0.015$ ). Tüm hastalarda 29 (%36) hasta önceki doğumu C/S yaptığını bildirirken 22 (%28) hasta NSD yaptığını bildirdi ve 29 (%36) hasta daha önce doğum yapmadığını bildirdi. IUGR grubunda 8 (%20) hasta önceki doğumunu C/S, 11 (%28) hasta NSD olarak, 21 (%52) hasta doğum yapmadığını bildirirken; kontrol grubunda 21 (%52) hasta önceki doğumunu C/S, 11 (%28) hasta NSD olarak, 8 (%20) hasta doğum yapmadığını bildirdi ve iki grup arasında fark anlamlıydı ( $p=0.003$ ).

**Tablo 4.2.** IUGR ve Kontrol Grubu Hastalarının Chemerin Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	Hasta grupları			p-değeri
	Toplam, N = 80	IUGR, N = 40	Kontrol, N = 40	
<b>Chemerin, ng/mL</b>				0.119 <sup>1</sup>
Ortanca (min-max)	1,114.5 11,284.2)	(408.4-1,202.6 11,284.2)	(477.9-990.8 8,902.3)	(408.4-
Ortalama $\pm$ ss	1,847.4 $\pm$ 2,007.4	2,113.3 $\pm$ 2,357.3	1,581.4 $\pm$ 1,568.6	

<sup>1</sup>Mann-Whitney U testi

Tablo 2’de chemerin düzeyinin IUGR ve kontrol grupları arasında kıyası yapılmıştır. Tüm hastaların chemerin ortalaması  $1,847.4 \pm 2,007.4$  ng/mL idi. IUGR grubunda chemerin ortalaması  $2,113.3 \pm 2,357.3$  ng/mL iken kontrol grubunda ise chemerin ortalaması  $1,581.4 \pm 1,568.6$  ng/mL idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi ( $p=0.119$ ). (Şekil 1)



Şekil 4.1. IUGR ve Kontrol Grubu Hastalarının Chemerin Düzeylerinin Kıyaslanması

Tablo 4.3. Tüm Hastalarda Chemerin Düzeyinin Demografik ve Obstetrik Parametrelerle İlişkisi

Parametreler	Chemerin
<b>Yaş</b>	r=0.033 p=0.769
<b>Gebelik haftası</b>	r=-0.019 p=0.867
<b>Gravida</b>	r=-0.14 p=0.217
<b>Parite</b>	r=-0.11 p=0.315

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tablo 3'te tüm hastalarda chemerin düzeyi ile yaş, gebelik haftası, gravida ve parite arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Yapılan korelasyon analizinde anlamlı herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

**Tablo 4.4.** IUGR Hastalarında Chemerin Düzeyinin Demografik ve Obstetrik Parametrelerle İlişkisi

Parametreler	Chemerin
<b>Yaş</b>	r=0.14 p=0.389
<b>Gebelik haftası</b>	r=-0.067 p=0.682
<b>Gravida</b>	r=-0.001 p=0.994
<b>Parite</b>	r=-0.013 p=0.938
<b>AC persantil</b>	r=0.31 p=0.058
<b>TFA persantil</b>	r=0.036 p=0.823

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tablo 4'te IUGR hastalarında chemerin düzeyi ile yaş, gebelik haftası, gravida, parite, AC persantil ve TFA persantil arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Yapılan korelasyon analizinde anlamlı herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

**Tablo 4.5.** IUGR Hastalarının Chemerin Düzeylerinin Umbilikal Arter Pulsatil İndeksine Göre Kıyaslanması

Özellikler	UA-PI			p-değeri
	Toplam, N = 40	Diyastol-sonu akımNormal, N = 31	kayıbı, N = 9	
<b>Chemerin, ng/mL</b>				0.235 <sup>1</sup>
Ortanca (min-max)	1,202.6 (477.9-1,113.2 11,284.2)	(608.4-1,344.7 2,741.2)	(477.9- 11,284.2)	
Ortalama ± ss	2,113.3 ± 2,357.3	1,225.4 ± 628.4	2,371.0 ± 2,610.2	

<sup>1</sup>Mann-Whitney U testi

Tablo 5'te chemerin düzeyinin umbilikal arter pulsatil indeks sonucuna göre kıyası yapılmıştır. AU-PI'da diyastol-sonu akım kaybı olanlarda chemerin ortalaması  $1,225.4 \pm 628.4$  ng/mL iken normal olanlarda chemerin ortalaması  $2,371.0 \pm 2,610.2$  ng/mL idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi ( $p=0.235$ ). (Şekil 1)



## 5.TARTIŞMA

İntrauterin gelişme geriliği, etyopatogenezi ve patofizyolojisine bakılınca bir çok çevresel faktörden etkilenen multisistemik bir hastalıktır. IUGR ın fetal mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle öngörülmesi önem arz etmektedir.

IUGR fetal, maternal, plasental ya da çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar her ne kadar farklı olsa da genellikle son yol ortaktır; uteroplasental yetmezliğe bağlı fetüsün beslenmesinin bozulması en sık nedendir.

Chemerin birçok metabolik yolda aktivasyon gösterebilen, implantasyon aşamasında immunokemotaktik ve anjiogenetik özelliklere sahip, trofoblastik invazyonda etkili, damar düz kasında direkt etkileri olan, multifonksiyonel bir markerdir. Chemerin erken gebelikte desidial hücreler tarafından eksprese edilmekte, stromal hücreler ve extravillus trofoblastik hücrelerde yüksek seviyelerde yer almaktadır (9,10). Adipositten salgılanan anjiogenik moleküllerin regulasyonunda yer aldığı, insan umbilikal veninde endotelial hücrelerde anjiogenezi düzenlediği gösterilmiştir .

Chemerin preeklampsi patogeneziinde olduğu gibi gestasyonel diyabet patogeneziinde de rol oyandığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

Xue Zhou Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda serum chemerin düzeyinin gebeliğin son trimesterinde arttığı ve ilk trimester serum chemerin düzeyi ile gestasyonel diyabet arasında pozitif korelasyon görüldüğü bildirilmiştir.(189)

Xiao Zhen Quan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HOXA9 un , AMPK/TXNIP/NLRP3 inflamatuvarını aktive ederek trofoblastların piroptozunu ve inflamasyonunu teşvik eden ve preeklampsiye katkıda bulunan chemerin transkripsiyonunu doğrudan aktive ettiği görülmüş olup, böylece chemerin sinyalleşmesinin hedeflenmesi preeklampsinin önlenmesinde ve/veya tedavisinde faydalı olabileceği ifade edilmiştir.(190)

Holger Stefan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik sırasında ve sonrasında ortalama 6 ay kadar preeklampsi tanılı gebelerde maternal chemerin serum konsantrasyonları önemli ölçüde yüksek seyrettiği bildirilmiştir. (191)

Zhi song Ji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada chemerin, CMKLR1/Akt/CEBPa eksenini aktive ederek pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturduğu , M1 makrofaj polarizasyonunu desteklediği, trofoblast göçünü , invazyonunu ve anjiyogenezi baskıladığı ve preeklampsiye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. (192)

Kaur ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği araştırmada chemerinin, insan endotelial hücre yapısının angiogenesis mekanizmasında oluşumu indüklediği, migrasyonu artırdığı ve endotelial jelatininaz ın aktive olması sağladığı belirtilmiştir.(MMP-2-9) (173-177). Chemerin bu etkilerini doz ve süre bağımlı yapmaktadır

Lunbo Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plasental chemerin sentezinin artması, CMKLR1 reseptörü yoluyla normal plasental gelişimi bozduğu, dolayısıyla fetal büyüme kısıtlamasına ve preeklampsi gelişimine katkıda bulunduğunu ifade etmişlerdir. (193)

Shali Mazaki Toli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir adipokin olan Chemerin'in adipogenez, inflamasyon ve metabolizmada rol oynadığı düşünülmüştür. Çalışmada doğum ağırlığı uyumsuzluğu olan (n = 24) olmayan (n = 28) ikizler; ve gebelik yaşına göre gelişme eğrisinin gerisinde kalmış olarak sınıflandırılan tekil gebelikler (SGA; n = 18); gebelik yaşına uygun (AGA; n = 33); ve gebelik yaşına göre büyüme eğrisinde büyük (LGA; n = 8) gebelerin kordon kanında chemerin seviyelerine bakıldığında, normal ikizler grubunda, ortalama chemerin konsantrasyonunun SGA grubunda ikizlere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu ,tekiz gebeliklerde chemerin konsantrasyonunun LGA'da AGA yenidoğanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu ifade edilmiştir.Sonuç olarak kordon kanındaki chemerin konsantrasyonu doğum ağırlığı ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmadaki bulguların adipokinlerden olan chemerin düzeyinin fetal büyümedeki rolünü desteklediği belirtilmiştir.(194)

Literatürde daha önce yapılan yukarıda anlatılan çalışmalar göz önüne alındığında , IUGR ile ortak patogeneze sahip olan preeklampsi tanılı gebelerde , chemerin seviyesi ile hastalık şiddetinin korelasyonu gösterilmiştir.Artan chemerin konsantrasyonu ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.Aynı zamanda artmış serum chemerin değerinin normal plasental gelişimi bozduğu ve buna bağlı olarak fetal büyüme kısıtlılığına sebep olduğu belirtilmiştir.(173-177,193194,)

Çalışmamız literatürde IUGR tanılı hastalarda maternal chemerin düzeyinin belirlenmesi ve fetal sonuçlara etkisinin gösterilmesi konusunda ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Yaptığımız çalışmada IUGR olan gebeler ve sağlıklı gebeler arasında chemerin düzeyinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Literatürde örnek verilen bu çalışmalarda preeklampsi tanılı gebelerde serum chemerin seviyesinin yüksek bulunması ve SGA tanılı gebelerde düşük bulunması yapılan çalışmalar arasında çelişki olduğunu göstermektedir. Anjiogenezisi düzenlemesi ile uteroplental direnç oluşmasına sebep olan ve uteroplental yetmezlik patofizyolojisinde görev alan bir adipositokin olan chemerin hakkında yapılan bu çalışmalarda farklı, bizim çalışmamızda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur.

## 6. SONUÇ

IUGR etyopatogenezi ve patofizyolojisi düşünöldüğünde erken tanı ve bir serum belirteci olarak chemerinin tanıda fayda sağlayabileceği düşünölmüş ve amaç edinilmiştir..Çalışmamızda gelecekte serum chemerinin düzeyinin ,IUGR olan gebeler ve normal gebelerde kıyaslayarak chemerinin IUGR lı hastalarda IUGR şiddetine etki edip etmediğini ve maternal demografik verilerin bu sonuçlara etkisi olup olmadığını görmeyi hedefledik.IUGR tanılı ve kontrol grupları serum chemerinin düzeyinin yanı sıra ,yaş ,gravide ,parite,gebelik hastası,önceki doğum şekli,umba pı,AC persentili ve TFA persentili karşılaştırılmıştır.Karşılaştırılan değerlerin her iki grupta ortanca değerleri benzerdi,istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.(p>0.5)Sonuçlar incelendiğinde serum chemerinin değerinin IUGR tanılı hastalarda ,kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* **2021**;137(2).
2. **Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al.** ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Vol. 56, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* **2020**.
3. **de Boo HA, Harding JE.** The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. Vol. 46, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* **2006**.
4. **Mandy GT, Kim MS.** Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. Up to Date. **2016**;
5. **Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al.** Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* **2016**;48(3).
6. **Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P.** Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. In: *Journal of Pediatrics.* **2013**.
7. **K. Bozaoglu, K. Bolton, J. McMillan, P. Zimmet, J. Jowett, G. Collier, K. Walder, D. Segal,** Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome, *Endocrinology* 148 (2007) 4687–4694.
8. **Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S:** Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* Mar;1221:80e7, **2011**
9. **Hart R, Greaves DR:** Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol Sep* 15;185(6):3728e39, **2010**
10. **Sanchez E, Acosta BJ, Angel E, Ruiz AI, Rubio-Romero JA, Die'guez C, Nogueiras R, Caminos JE:** Expression and regulation of chemerin during rat pregnancy. *Placenta* 33: 373–378, **2012**
11. **Claudia Carlino, Eleonora Trotta, Helena Stabile, Stefania Morrone et al:** Chemerin Regulates NK Cell Accumulation and Endothelial Cell Morphogenesis in the Decidua during Early Pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab:* 97(10):3603–3612, October **2012**,
12. **J. Kaur, R Adya, BK Tan, J Chen, HS Randeva:** Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391.1762–1768, **2010**
13. **Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, Morrison S, Carless M, Dyer TD, Cole SA, Goring HH, Moses EK, Walder K, Cawthorne MA, Blangero J, Jowett JB:** Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 2476–2485, **2010**
14. **Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P, et al:** Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun;95(6):2892e6, **2010**
15. **Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, et al:** Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol;* 161: 339–44,
16. **Grantz KL, Kim S, Grobman WA, Newman R, Owen J, Skupski D, et al.** Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* **2018** Sep;219(3):285.e1-285.e36.
17. **Resnik R. 2002.** *Obstet Gynecol* 99: 490-6.

18. **Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK.** Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* **1985** Feb;151(3):333–7.
19. **Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al.** The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLOS Medicine.* **2017** Jan 24;14(1):e1002220.
20. **The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. 2013.**
21. **Vasak B, Koenen S v., Koster MPH, Hukkelhoven CWPM, Franx A, Hanson MA, et al.** Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* **2015** Feb;45(2):162–7.
22. **Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ.** Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology.* **2000**;96(3):321-7.
23. **Platz E, Newman R.** Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Seminars in perinatology.* **2008**;32(3):140-7.
24. **Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J.** **Developmental** biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Seminars in fetal & neonatal medicine.* **2004**;9(5):357-69.
25. **Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al.** **Evaluation** of an Optimal Gestational Age Cut-Off for the Definition of Early- and Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy.* **2014**;36(2):99–105.
26. **Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al.** Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal diagnosis and therapy.* **2014**;36(2):99-10
27. **Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E.** Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstetrics and gynecology.* **2011**;117(3):618-26.
28. **Eixarch E, Meler E, Iraola A, et al.** Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* **2008**; 32:894.
29. **Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F.** Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* **2020**;55(5).
30. **Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al.** Stillbirths: Recall to action in high-income countries. Vol. 387, *The Lancet.* **2016.**
31. **Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, et al.** 2017. *Arch Gynecol Obstet* 295: 1061-77.
32. **Figueras F, Gratacós E.** 2014. *Fetal Diagn Ther* 36: 86-98.
33. **Fang J, Madhavan S, Alderman MH.** Low birth weight: race and maternal nativity--impact of community income. *Pediatrics.* **1999**;103(1):E5.
34. **Jena Miller M.** Identification and diagnosis of fetal growth restriction, UptoDate.
35. **Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, Maynard PV, Chilvers CE.** The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *British journal of obstetrics and gynaecology.* **1995**;102(11):918-24.
36. **Fang J, Madhavan S, Alderman MH.** Low birth weight: race and maternal nativity--impact of community income. *Pediatrics.* **1999**;103(1):E5.

37. **Hendrix N, Berghella V.** Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Seminars in perinatology*. **2008**;32(3):161-5.
38. **Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C.** A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstetrics and gynecology*. **1990**;75(1):59-63.
39. **Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al.** The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. **2014**;211(3):288.e1-5.
40. **Ferrazzi E, Lees C, Acharya G.** The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2019**; 98: 823–829.
41. **Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I.** Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* **1993**; 169: 755–763.
42. **Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA.** 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.
43. **Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al.** Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation*. **2019** Feb 19;139(8):1069–79.
44. **Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, et al.** Neonatal Morbidity of Small- and Large-for-Gestational-Age Neonates Born at Term in Uncomplicated Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. **2017** Sep;130(3):511–9.
45. **Delorme P, Kayem G, Lorthe E, Sentilhes L, Zeitlin J, Subtil D, et al.** Neurodevelopment at 2 years and umbilical artery Doppler in cases of very preterm birth after prenatal hypertensive disorder or suspected fetal growth restriction: <scp>EIPAGE</scp> - 2 prospective population-based cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. **2020** Oct;56(4):557– 65.
46. **Pels A, Beune IM, van Wassenaer- Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W.** Early- onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. **2020** Feb 10;99(2):153–66.
47. **Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al.** Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2006** Apr;194(4):1042–9.
48. **Getahun D, Ananth C v., Kinzler WL.** Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2007** Jun;196(6):499–507.
49. **Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli ACJ, Schaaf J, Mol BWJ, Pajkr E.** Recurrence of small for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2013** May;208(5):374.e1- 374.e6.
50. **Ananth C v., Kaminsky L, Getahun D, Kirby RS, Vintzileos AM.** Recurrence of fetal growth restriction in singleton and twin gestations. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. **2009** Jan 19;22(8):654–61.
51. **Bhamidipaty-Pelosi S, Fox J, Greer RM, Kumar S.** The risk of recurrent small-for-gestational age infants at term is dependent on the number of previously affected births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2021** Oct;225(4):415.e1-415.e9. 38

52. **Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S.** Previous Preterm and Small-for Gestational-Age Births and the Subsequent Risk of Stillbirth. *New England Journal of Medicine.* **2004** Feb 19;350(8):777–85.
53. **Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, Morris J, Jeffery H.** Stillbirth Risk in a Second Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* **2012** Mar;119(3):509–17.
54. **Salihu HM, Sharma PP, Aliyu MH, Kristensen S, Grimes-Dennis J, Kirby RS, et al.** Is Small for Gestational Age a Marker of Future Fetal Survival In Utero? *Obstetrics & Gynecology.* **2006** Apr;107(4):851–6.
55. **Smith GC, Wood AM, Pell JP, Dobbie R.** Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. *The Lancet.* **2005** Dec;366(9503):2107–11.
56. **Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E.** The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* **2017** Feb;216(2):110-120.e6.
57. **Allison S.** Bryant MMAGCMMJAKMJMLMM and MATM. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality, ACOG.
58. **Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, et al.** Low-molecular weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet.* **2016** Nov;388(10060):2629–41.
59. **Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al.** Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* **2017** Mar;216(3):296.e1-296.e14.
60. **Abalos E, Duley L, Steyn DW.** Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* **2014** Feb 6;
61. **Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ.** Betamimetics for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* **2001** Oct 23;
62. **Horvath A, Koletzko B, Szajewska H.** Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Nutrition.* **2007** Aug 1;98(2):253–9.
63. **Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ.** Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* **1996** Apr 22;
64. **Indications for Outpatient Antenatal Fetal Surveillance.** *Obstetrics & Gynecology.* **2021** Jun;137(6):e177–97.
65. **Management of Stillbirth.** *Obstetrics & Gynecology.* **2020** Mar;135(3):e110–32.
66. **Campbell S, Warsof SL, Little D, Cooper DJ.** Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. *Obstetrics and gynecology.* **1985**;65(5):613-20.
67. **Duff GB.** A randomized controlled trial in a hospital population of ultrasound measurement screening for the small for dates baby. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* **1993**;33(4):374-8.
68. **Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG.** Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* **2013**;33(5):352-7.

69. **Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB.** Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* **2011**;24(5):708-12.
70. **Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP.** Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* **2004**;116(2):164-9.
71. **Illanes S, Soothill P.** Management of fetal growth restriction. *Seminars in fetal & neonatal medicine.* **2004**;9(5):395-401.
72. **Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, Casey BM, Leveno KJ.** A Revised Birth Weight Reference for the United States. *Obstetrics & Gynecology.* **2014** Jul;124(1):16–22.
73. **Grantz KL, Kim S, Grobman WA, Newman R, Owen J, Skupski D, et al.** Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* **2018** Sep;219(3):285.e1-285.e36.
74. **Frank A Manning M.** Biophysical profile test for antepartum fetal assessment, Uptodate.
75. **Miller J, Turan S, Baschat AA.** Fetal growth restriction. *Seminars in perinatology.* **2008**;32(4):274-80.
76. **Hughes D, Simmons B, Magann E, Wendel M, Whittington JR, Ounpraseuth S.** **Amniotic Fluid Volume Estimation from 20 Weeks to 28 Weeks. Do You Measure Perpendicular to the Floor or Perpendicular to the Uterine Contour?** *International Journal of Women's Health.* **2021** Nov;Volume 13:1139–44.
77. **Hughes DS, Whittington JR, Kim H, Gunderman B, Ounpraseuth S, Magann EF.** Is There a Difference in Sonographic Estimation of Amniotic Fluid Volume When Measuring With the Probe Perpendicular to the Floor Compared With Perpendicular to the Uterine Contour? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* **2019** Sep;41(9):1295–301.
78. **Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al.** Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology.* **2013**;208(4):290.e1-6.
79. **Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T.** Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* **2017** Jun 13;2017(6).
80. **Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM.** Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. In: Alfirevic Z, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; **2013**.
81. **Courtesy of Giancarlo Mari MD.** Umbilical artery Doppler in normal pregnancy, Uptodate, June **2022**.
82. **Morales-Roselló J, Khalil A, Fornés-Ferrer V, Alberola-Rubio J, Hervas-Marín D, Peralta Llorens N, et al.** Progression of Doppler changes in early-onset small for gestational age fetuses. How frequent are the different progression sequences? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* **2018** Apr 18;31(8):1000–8.
83. **Baschat AA.** Fetal growth restriction – from observation to intervention. *Journal of Perinatal Medicine.* **2010** Jan 1;38(3).
84. **Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragão JR, Costa Carvalho FH, Salani Mota RM, de Lucena Feitosa FE, Alencar Júnior CA.** Differences in Neonatal Outcome in Fetuses with Absent versus Reverse End-Diastolic Flow in Umbilical Artery Doppler. *Fetal Diagnosis and Therapy.* **2010**;28(3):160–6.

85. **Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al.** Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. **2002** Feb;19(2):140–6.
86. **Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T.** Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstetrics and gynecology*. **1995**;85(5 Pt 1):760-5.
87. **Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I.** Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *British journal of obstetrics and gynaecology*. **1986**;93(10):1049-59.
88. **Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L.** Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *American journal of obstetrics and gynecology*. **1986**;155(5):1031-6.
89. **Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, et al.** Absent end diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *American journal of obstetrics and gynecology*. **1994**;170(3):796-801.
90. **Monteith C, Flood K, Pinnamaneni R, Levine TA, Alderdice FA, Unterscheider J, et al.** An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2019** Sep;221(3):273.e1-273.e9.
91. **Morales-Rosello J, Khalil A.** Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. **2015**;46(4):385-8.
92. **Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al.** The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. **2014**;211(3):288.e1-5.
93. **Seravalli V, Miller JL, Block-Abraham D, Baschat AA.** Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardiovascular health: an updated practical approach. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. **2016** Jun;95(6):635–44.
94. **Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, et al.** Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. **2011** Sep;38(3):295–302.
95. **Salomon LJ, Alfirevic Z, da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al.** ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. **2019**;53(6).
96. **Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR.** Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. **2003**;22(3):240-5.
97. **Bitar G, Merrill SJ, Sciscione AC, Hoffman MK.** Antenatal corticosteroids in the late preterm period for growth-restricted pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. **2020** Aug;2(3):100153.
98. **Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, et al.** The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2004** Feb;190(2):296–304.

99. **Nozaki AM, Francisco RPV, Fonseca ESVB, Miyadahira S, Zugaib M.** Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. **2009** Jan;88(3):350–4.
100. **Robertson MC, Murila F, Tong S, Baker LS, Yu VY, Wallace EM.** Predicting Perinatal Outcome Through Changes in Umbilical Artery Doppler Studies After Antenatal Corticosteroids in the Growth-Restricted Fetus. *Obstetrics & Gynecology*. **2009** Mar;113(3):636–40.
101. **Galan HL.** Timing delivery of the growth-restricted fetus. *Seminars in perinatology*. **2011**;35(5):262-9.
102. **Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al.** Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2007** Feb;196(2):147.e1-147.e8.
103. **Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al.** Predictors of Neonatal Outcome in Early- Onset Placental Dysfunction. *Obstetrics & Gynecology*. **2007** Feb;109(2, Part 1):253–61.
104. **ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician Gynecologists [Internet]. 2020.** Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal>
105. **H. Yamawaki, S. Kameshima, T. Usui, M. Okada, Y. Hara.** A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells *Biochem Biophys Res Commun*, 423 (2012), pp. 152–157
106. **Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW.** Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* **2003**; 27: 875–88.
107. **R. Raucci, F. Rusolo, A. Sharma, G. Colonna, G. Castello, S. Costantini** Functional and structural features of adipokine family 27 September **2012**
108. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**; 89: 2548–56.
- 109 **Ahima RS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* **2006**;14:242S–9S.
111. **Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR.** Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* **2010**;316(2):129–39.
112. **Schiffrin EL, Trayhurn P, Wood IS.** Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol* 2005; 43: 19–29. *Biochem Soc Trans* **2005**;33(Pt 5):1078–81.
113. **Dyck DJ.** Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl Physiol Nutr Metab* **2009** Jun;34(3):396e402.
114. **Briana DD, Malamitsi-Puchner A.** The role of adipocytokines in fetal growth. *Ann N Y Acad Sci* **2010** Sep;1205:82e7
115. **Ernst MC, Sinal CJ.** Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* **2010**; 21: 660–7
116. **Ernst, M. C., & Sinal, C. J. (2010).** Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 660–667. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.001>
117. **Mattern, A., Zellmann, T., & Beck-Sickinger, A. G. (2014).** Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life*, 66(1), 19–26. <https://doi.org/10.1002/iub.1242>
118. **Blundon, H. L. (2015).** DEVELOPMENT OF VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL MODELS FOR. undefined, August.

119. Helfer, G., & Wu, Q.-F. (2018). Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *Journal of Endocrinology*, 238(2), R79–R94. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0174>
120. Dupont, J., Pollet-Villard, X., Reverchon, M., Mellouk, N., & Levy, R. (2015). Adipokines in human reproduction. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 24(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0034>
121. Rourke, J. L., Dranse, H. J., & Sinal, C. J. (2013). Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obesity Reviews*, 14(3), 245–262. <https://doi.org/10.1111/obr.12009>
122. Bozaoglu, K., Segal, D., Shields, K. A., Cummings, N., Curran, J. E., Comuzzie, A. G., Mahaney, M. C., Rainwater, D. L., VandeBerg, J. L., MacCluer, J. W., Collier, G., Blangero, J., Walder, K., & Jowett, J. B. M. (2009). Chemerin Is Associated with Metabolic Syndrome Phenotypes in a Mexican-American Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(8), 3085–3088. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1833>
123. Chakaroun, R., Raschpichler, M., Klötting, N., Oberbach, A., Flehmig, G., Kern, M., Schön, M. R., Shang, E., Lohmann, T., Dreßler, M., Fasshauer, M., Stumvoll, M., & Blüher, M. (2012). Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism*, 61(5), 706–714. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.008>
124. Buechler, C., Feder, S., Haberl, E., & Aslanidis, C. (2019). Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1128. <https://doi.org/10.3390/ijms20051128>
125. Wittamer, V., Franssen, J.-D., Vulcano, M., Mirjolet, J.-F., Le Poul, E., Migeotte, I., Brézillon, S., Tyldesley, R., Blanpain, C., Detheux, M., Mantovani, A., Sozzani, S., Vassart, G., Parmentier, M., & Communi, D. (2003). Specific Recruitment of Antigen-presenting Cells by Chemerin, a Novel Processed Ligand from Human Inflammatory Fluids. *Journal of Experimental Medicine*, 198(7), 977–985. <https://doi.org/10.1084/jem.20030382>
126. Southern, C., Cook, J. M., Neetoo-Isseljee, Z., Taylor, D. L., Kettleborough, C. A., Merritt, A., Bassoni, D. L., Raab, W. J., Quinn, E., Wehrman, T. S., Davenport, A. P., Brown, A. J., Green, A., Wigglesworth, M. J., & Rees, S. (2013). Screening  $\beta$ -Arrestin Recruitment for the Identification of Natural Ligands for Orphan G-Protein-Coupled Receptors. *Journal of Biomolecular Screening*, 18(5), 599–609. <https://doi.org/10.1177/1087057113475480>
127. Bondue, B., Wittamer, V., & Parmentier, M. (2011). Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(5–6), . <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.11.004>
128. Zabel, B. A., Nakae, S., Zú iga, L., Kim, J.-Y., Ohyama, T., Alt, C., Pan, J., Suto, H., Soler, D., Allen, S. J., Handel, T. M., Song, C. H., Galli, S. J., & Butcher, E. C. (2008). Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *Journal of Experimental Medicine*, 205(10), 2207–2220. <https://doi.org/10.1084/jem.20080300>
129. De Henau, O., Degroot, G.-N., Imbault, V., Robert, V., De Poorter, C., Mcheik, S., Galés, C., Parmentier, M., & Springael, J.-Y. (2016). Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLOS ONE*, 11(10), e0164179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164179>
130. Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., Walder, K., & Segal, D. (2007). Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687–4694. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0175>
131. Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., Muruganandan, S., & Sinal, C. J. (2007). Chemerin, a Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis and Adipocyte Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28175–28188. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700793200>

132. **Tarek M Elhawary, Aml S El-Bendary, Hala Demerdash:** Maternal serum endoglin as an early marker of pre-eclampsia in high-risk patients. *Int J Womens Health*. 2012; 4: 521–525. September 26. **2012**
133. **K.B. Goralski, T.C. McCarthy, E.A. Hanniman, B.A. Zabel, E.C. Butcher, S.D. Parlee, S. Muruganandan, C.J. Sinal,** Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism, *J. Biol. Chem.* 282 (2007) 28175– 28188. 83
134. **M. Takahashi, Y. Takahashi, K. Takahashi, F.N. Zolotaryov, K.S. Hong, R. Kitazawa, K. Iida, Y. Okimura, H. Kaji, S. Kitazawa, M. Kasuga, K. Chihara:** Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes, *FEBS Lett.* 582 (2008) 573–578.
135. **Barnea G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Ong J, Kloss B, Axel R, Lee KJ** The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* **2008** 105: 64–69
136. **Zabel BA, Nakae S, Zúñiga L, Kim JY, Ohyama T, Alt C, Pan J, Suto H, Soler D, Allen SJ, Handel TM, Song CH, Galli SJ, Butcher EC** Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med* **2008** 205:2207–2220
137. **H. Sell, J. Laurencikiene, A. Taube, K. Eckardt, A. Cramer, A. Horrigs, P. Arner, J. Eckel,** Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells, *Diabetes* 58 (2009) 2731–2740.
138. **Ernst MC, Issa, Goralski, Sinal.** Chemerin exacerbates glucose intolerance in Mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology* **2010**;151:1998–2007.
137. **David Stejskala, Milan Karpisekb, Zuzana Hanulovac, Marek Svestaka** Chemerin Is An Independent Marker Of The Metabolic Syndrome In A Caucasian Population – A Pilot Study *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* **2008**, 152(2):217–221.
138. **Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, Ernst MC, Goralski KB, Sinal CJ.** Chemerin, a novel PPAR{gamma} target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem.* Epub **2011** May 14. DOI: 10. 1074/jbc.M111.220491
139. **Huansheng Yang, Fengna Li, Xiangfeng Kong, Xiaoxue Yuan, Wence Wang, Ruilin Huang, Tiejun Li, Meimei Geng, Guoyao Wua, Yulong Yin.** Chemerin regulates proliferation and differentiation of myoblast cells via ERK1/2 and mTOR signaling pathways *Cytokine* 60 (2012) 646–652
140. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**; 89: 2548–56.
141. **Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH.** A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 12: 180–186 **2004**
142. **Ernst MC, Sinal CJ.** Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* **2010**; 21: 660–7
143. **Wenchao Hu, Ping Feng** Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients *diabetes research and clinical practice* 91(2011) 159–163
144. **Yang M, Yang G, Dong J, Liu Y, Zong H, Liu H, Boden G, Li L. J Investig Med.** Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension A New Biomarker of Metabolic Syndrome *Oct*;58(7):883-6, **2010**
145. **Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, et al** Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*; 161: 339–44, **2009**

146. **Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M & Communi D.** Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *Journal of Immunology* **2005** 175 487–493.
147. **Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P, et al:** Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun;95(6):2892e6, **2010**
148. **Levine RJ, Lam C, Qian C, et al.** Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 62: 82–83, **2007**
149. **David Stejskala, Milan Karpisekb, Zuzana Hanulovac, Marek Svestaka** Chemerin Is An Independent Marker Of The Metabolic Syndrome In A Caucasian Population – A Pilot Study *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* **2008**, 152(2):217–221.
150. **Pfau D, Bachmann A, Loßsner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, et al.** Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function. *Diabetes Care* **2010**; 33: 171–3
152. **Wenchao Hu, Ping Feng** Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients *diabetes research and clinical practice* 91(2011) 159–163
153. **Tan BK, Chen, Farhatullah, Adya, Kaur, Heutling, Lewandowski, O'Hare, Lehnert, Randeve.** Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes* **2009**; 58: 1971–7.
154. **Maxime Reverchon, Marion Cornuau, Christelle Rame, Fabrice Guerif, Dominique Roye` re, and Joe Dupont.** Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells *Human Reproduction*, Vol.27, No.6 pp. 1790–1800, **2012**
155. **S. Galastri, S. Madiari, A. Caligiuri, A. Provenzano, M. Pinzani, F. Marra** The adipokine chemerin as a novel factor regulating the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Digestive and Liver Disease* 43S **2011**; S65–S108
156. **Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH.** Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* **2010**; 17: 115-30.
157. **Hah YJ, Kim NK, Kim MK, Kim HS, Yoon HJ, Hur SH, Kim YN, Park KG.** Relationship between chemerin levels and cardiometabolic parameters and degree of coronary stenosis in Korean patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab J* **2011**;35: 248-54.
158. **Eun-Jung Rhee Chemerin: A Novel Link between Inflammation and Atherosclerosis?** *Diabetes Metab J* **2011**; 35: 216-218
159. **Yamawaki H.** Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull* **2011**; 34: 307-10.
160. **Lin W. Chen, Y.L. Jiang, L. Chen J.K.** Reduce dexpression of chemerinis associated with a poor prognosis and a lower in filtration of both dendritic cells and natural killer cellsi n human hepatocellular carcinoma. *Clin. Lab.* 57: 879–885; **2011**.
161. **Pachynski, R.K; Zabel, B.A; Kohrt, H. E.;Tejeda, N.M.; Monnier, J.;Swanson, C. D.;Holzer, A.K.; Gentles, A.J.; Sperinde, G.V.; Edalati,A.; Hadeiba, H.A.; Alizadeh, A.A.; Butcher, E.C.** The chemoattractant chemerin suppresses melanoma by recruiting natural killer cell antitumor defenses. *J. Exp. Med.* 209:1427–1435; **2012**
162. **Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR.** Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* **2010**;316(2):129–39.
163. **Weili Shen, ChuanTi, HongChen, YingYang, DingliangZhu, PingjinGao, JiankangLiu.** Free Radical Biology and Medicine - Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells *Free Radical Biology and Medicine* 27 November 2012 55 (2013) 73–82

164. **Berg V, Sveinbjornsson B, Bendiksen S, Brox J, Meknas K, Figenschau Y.** Human articular chondrocytes Express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin (21-157). *Arthritis Res. Ther.* 12:R228; **2010**.
165. **Xiao-Yan Du, Brian A. Zabel, Timothy Myle, Samantha J. Allen, Tracy M. Handel, Peter P. Lee, Eugene C. Butcher, and Lawrence L. Leung** Regulation of Chemerin Bioactivity by Plasma Carboxypeptidase N, Carboxypeptidase B (Activated Thrombin-activable Fibrinolysis Inhibitor), and Platelets. *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 284, NO. 2, pp. 751–758, January 9, **2009**
166. **Zabel BA, Zuniga L, Ohyama T, Allen SJ, Cichy J, Handel TM and Butcher EC.** Chemoattractants, extracellular proteases and the integrated host defense response. *Exp Hematol* **2006**, 34: 1021–1032.
167. **C. Benedetto, L. Marozio, A. M. Tavella, L. Salton, S. Grivon, and F. Di Giampaolo,** “Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1205, pp. 106– 117, **2010**.
168. **Du XY, Zabel BA, Myles T, Allen SJ, Handel TM, Lee PP and Butcher EC, et al.** Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets. *J Biol Chem* **2009**, 284: 751–758.
169. **S.G. Roh, S.H. Song, K.C. Choi, K. Katoh, V. Wittamer, M. Parmentier, S. Sasaki,** Chemerin – a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 362 (**2007**) 1013–1018.
170. **N.S. Lobato, K.B. Neves, F.P. Filgueira, Z.B. Fortes, M. H. C. Carvalho, R.C. Webb, A.M. Oliveira, R.C. Tostes.** The adipokine chemerin augments vascular reactivity to contractile stimuli via activation of the MEK-ERK1/2 pathway *Life Sciences* 91 (**2012**) 600–606
171. **Cash J.L. R. Hart, A. Russ, J.P. Dixon, W.H. Colledge, J. Doran, A.G. Hendrick, M.B. Carlton, and D.R. Greaves.** Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J. Exp. Med.* **2008**; 205:767– 775.
172. **R.J. Zhao, H. Wang.** Chemerin/ChemR23 signaling axis is involved in the endothelial protection by K(ATP) channel opener iptakalim *Acta Pharmacol Sin*, 32 (**2011**), pp. 573–580
173. **J. Kaur, R Adya, BK Tan, J Chen, HS Randeva:** Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391.1762–1768, **2010**
174. **Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, Morrison S, Carless M, Dyer TD, Cole SA, Goring HH, Moses EK, Walder K, Cawthorne MA, Blangero J, Jowett JB:** Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 2476–2485, **2010**
175. **Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, Luini W, Massardi L, Facchetti F, Communi D, Parmentier M, Majorana A, Sironi M, Tabellini G, Moretta A, Sozzani S** 2007 The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood* 109: 3625–3632
176. **Maheshwari A, Kurundkar AR, Shaik SS, Kelly DR, Hartman Y, Zhang Garces MF, W, et al.** Epithelial cells in fetal intestine produce chemerin to recruit macrophages. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2009**; 297: G1–G10.
177. **Forhead AJ, Fowden AL.** The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *J Physiol* **2009** Mar 15;587(Pt 6):1145e52.
178. **Valsamakis G, Kumar S, Creatsas G, Mastorakos G.** The effects of adipose tissue and adipocytokines in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* **2010** Sep;1205: 76e81 [Review].

179. **Ritterath C, Rad NT, Siegmund T, Heinze T, Siebert G, Buhling KJ.** Adiponectin during pregnancy: correlation with fat metabolism, but not with carbohydrate metabolism. *Arch Gynecol Obstet* **2010** Jan;281(1):91e6
180. **Pfau D, Stepan H, Kratzsch J, Verlohren M, et al.** Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* **2010**; 74: 56-
181. **Barker G, Lim R, Rice GE, Lappas M.** Increased chemerin concentrations in fetuses of obese mothers and correlation with maternal insulin sensitivity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* **2012** May 17
182. **Tarek M Elhawary, Aml S El-Bendary, Hala Demerdash:** Maternal serum endoglin as an early marker of pre-eclampsia in high-risk patients. *Int J Womens Health.* 2012; 4: 521–525. September 26. **2012**
183. **Shali Mazaki-Tovi, MD; Michal Kasher-Meron, MD; Rina Hemi, PhD; Jigal Haas, MD; Itai Gat, MD; Daniel Lantsberg, MD; Israel Hendler, MD; Hannah Kanety, PhD** Chemerin is present in human cord blood and is positively correlated with birthweight *Am J Obstet Gynecol* **2012**; 207:412.e1-10.
184. **Issa ME, Muruganandan S, Ernst MC, et al.** Chemokine-like receptor 1 regulates skeletal muscle cell myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* **2012**;302:C1621-31.
185. **Garces MF, Sanchez E, Acosta BJ, Angel E, Ruíz AI, Rubio-Romero JA, Dí'guez C, Nogueiras R, Caminos JE:** Expression and regulation of chemerin during rat pregnancy. *Placenta* 33: 373–378, **2012**
186. **Claudia Carlino, Eleonora Trotta, Helena Stabile, Stefania Morrone et al:** Chemerin Regulates NK Cell Accumulation and Endothelial Cell Morphogenesis in the Decidua during Early Pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab:* 97(10):3603–3612, October **2012**,
187. **Maria F. Garces, Elizabeth Sanchez, Ariel I. Ru'iz-Parra, Jorge Andrés Rubio- Romero, Edith Angel-M'uller, Miguel A. Suarez, Luisa F. Boh orquez, Susana B. Bravo, Rub' en Nogueiras, Carlos Dí'guez, Jorge E. Caminos** **2013** Serum chemerin levels during normal human pregnancy S0196-9781(13) 00004
188. **Duan DM, Niu JM, Lei Q, Lin XH, Chen X:** Serum levels of the adipokine chemerin in preeclampsia. *J Prinat Med* 40: 121-7, **2011**
189. **Xiaozhen Quan, Yanli Lan, Jinhai Ye, Qipeng Wei, Xiaofang Yin,** TAYLOR AND FRANCIS ONLINE Pages 770-773 | Received 02 Jan **2017**,
190. **Xiao-Zhen Quan 1, Jin-Hai Ye 1, Xue-Zhou Yang, Yue Xie** *Experimental Cell Research* Volume 408, Issue 2, 15 November **2021**, 112802
191. **Holger Stepan a 1, Anne Philipp b 1, Ingo Roth b, Susan Kralisch b c, Alexander Jank a, Wiebke Schaarschmidt a, Ulrike Lössner b c, Jürgen Kratzsch d, Matthias Blüher b, Michael Stumvoll b, Mathias Fasshauer** *Regulatory Peptides* Volume 168, Issues 1–3, 7 June **2011**, Pages 69-72
192. **Zhi-Song Ji, Hua Jiang, Yue Xie, Qi-Peng Wei, Xiao-Fang Yin, Jin-Hai Ye, Xiao-Zhen Quan, Yan-Li Lan, Meng Zhao, Xiao-Long Tian, Ya-Jun Zhang & Xue-Zhou Yang** *Cell Biology and Toxicology*
193. **Lunbo Tan; Zhilong Chen; Fen Sun; Zhuoqun Zhou; Baozhen Zhang; Baobei Wang; Jie Chen; Mengxia Li; Tianxia Xiao; Rugina I. Neuman; Jianmin Niu; Verdonk; Xifeng Lu; Jian V. Zhang; A.H. Jan Danser ; Qing Yang; Xiujun Fan** *Clin Sci (Lond)* (2022) 136 (4): 257–272.
194. **Shali Mazaki-Tovi, MD Michal Kasher-Meron, MD Rina Hemi, PhD Daniel Lantsberg, MD Israel Hendler, MD Hannah Kanety, PhD** *AJOG* :August 13, **2012** DOI:https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.008

## **EKLER**

### **Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı**

