



T.C.

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
HASTALARINDA SERUM 25-HİDROKSİ VİTAMİN
D VE 8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOSİN
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin SEVİNÇLER

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özcan BALAT

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI

Dr. Öğretim Üyesi Seyhun SUCU

Aralık-2018

**T.C.
GAZİANTEP
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
HASTALARINDA SERUM 25-HİDROKSİ VİTAMİN
D VE 8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOSİN
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin SEVİNÇLER

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM
DALI**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özcan BALAT

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI

Dr. Öğretim Üyesi Seyhun SUCU

Aralık-2018

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından
TF.17.41 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ HASTALARINDA SERUM 25-HİDROKSİ VİTAMİN D VE 8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOZİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

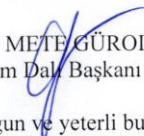
DR. EMİN SEVİNÇLER

12.12.2018

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


PROF. DR. Y. ZEKİ ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


DOÇ. DR. METE GÜROL UĞUR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.


PROF. DR. ÖZCAN BALAT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Özcan BALAT
2. Doç. Dr. Murat BAKACAK
3. Dr. Öğretim Üyesi Seyhun SUCU
4. Prof. Dr. A. İrfan KUTLAR
5. Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR



I-ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, tezimin bütün aşamalarında desteğini esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Seyhun SUCU' ya, yine bilgi ve tecrübeleri ile uzman olmamda büyük emekleri olan sayın hocalarım Prof. Dr. Özcan BALAT'a, Prof. Dr. İrfan KUTLAR'a, Doç. Dr. M. Gürol UĞUR' a, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Çağlayan ÖZCAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Özge KÖMÜRCÜ KARUSERCİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE'ye saygılarımı sunar, sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince ailemden çok kendileri ile vakit geçirdiğim iyi ve kötü günümde yanımda olan ve tezimin hazırlanmasında katkıları olan sevgili arkadaşlarım Arş.Gör.Dr. Hilmi TAŞDEMİR'e, Arş.Gör.Dr. Barış AĞAR'a, Arş.Gör.Dr. Serhat HASÜS'e, Arş.Gör.Dr. Furkan ÇETİN'e, Arş.Gör.Dr. Ali Kemal YAMAN'a, Arş.Gör.Dr. Mahmut SERTDEMİR'e, Arş.Gör.Dr. Gamze YILMAZ'a, Arş.Gör.Dr. Duygu ALMALI'ya, Arş.Gör.Dr. Erkan YERGIN'e, Arş.Gör.Dr. Fatma TULUCU'ya, Arş.Gör.Dr. Onur ÖZÇEREKÇİ'ye, Arş.Gör.Dr. Emel KEKLİKÇIOĞLU'na ve birlikte çalıştığım başta Birsen hemşire olmak üzere tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin biyokimyasal çalışmalarında katkılarından dolayı Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya ve Asistan Dr. Esra Çelik'e teşekkür ederim.

Zor şartlar altında beni büyüten, okutan ve günlere gelmemde çok büyük katkıları olan çok sevdiğim kıymetli annem Hacer SEVİNÇLER'e ve rahmetli babam Abdülkerim SEVİNÇLER'e, babam öldükten sonra bana hem abilik hem babalık yapan çok kıymetli abilerim Kemalettin ve Ahmet SEVİNÇLER'e sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği ilk günden itibaren beni yalnız bırakmayan, kendisini nöbetler nedeniyle yalnız bıraksamda anlayışla karşılayan ve özlemle beni bekleyen çok sevdiğim biricik eşim Sümeyra SEVİNÇLER'e ve yaşama sebeplerim olan canım oğlum Abdülkerim ve Nurbanu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Emin SEVİNÇLER

GAZİANTEP 2018

II-İÇİNDEKİLER

I-ÖNSÖZ.....	I
II-İÇİNDEKİLER.....	II
III-ÖZET.....	IV
IV-ABSTRACT.....	V
V-KISALTMALAR.....	VI
VI-TABLO LİSTESİ.....	VIII
VII-ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 İntrauterin Gelişme Geriliği.....	2
2.1.1. Tanımlamalar ve Standartlar.....	2
2.1.2 Etiyoloji.....	5
2.1.2.1. Fetal Faktörler.....	6
2.1.2.2. Maternal Faktörler.....	7
2.1.2.3 Plasental Faktörler.....	8
2.1.3. Klasifikasyon.....	9
2.1.3.1. Tip 1 Simetrik veya Düzenli Gelişme Geriliği.....	10
2.1.3.2. Tip 2 Asimetrik Gelişme Geriliği.....	11
2.1.4 Tanı.....	12
2.1.4.1. Uterus Fundus Yüksekliği.....	13
2.1.4.2. Sonografik Ölçümler.....	13
2.1.4.3. Dopler Velosimetri.....	15
2.1.5. Önleme	17
2.1.6. Yönetim.....	17

2.1.7. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekelleri.....	20
2.2. 8-hidroksi-2-Deoksiganosin.....	21
2.2.1. Oksidatif Stress ve Reaktif Oksijen Türleri.....	21
2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	22
2.2.3. DNA Hasarı, Nedenleri ve Önemi.....	22
2.2.4. 8-hidroksi-2-Deoksiganosin Oluşum Mekanizması.....	23
2.2.5. 8-hidroksi-2-Deoksiganosin Oluşum Nedenleri	27
2.2.6. 8-hidroksi-2-Deoksiganosin Düzeylerinin Klinik Önemi.....	27
2.3.D Vitamini.....	28
2.3.1. D Vitamin Sentezi, Etki Mekanizması ve Metabolizması.....	28
2.3.2. D Vitamin Durumunun Değerlendirilmesi.....	31
2.3.3. D Vitamin Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	32
2.3.4. Günlük D Vitamin Gereksinimleri	33
2.3.5. D Vitaminin Etkileri.....	34
2.3.5.1. İskelet Sistemine Etkileri.....	36
2.3.5.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri.....	37
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1 Hasta Seçimi.....	38
3.2 Kan Örneği.....	39
3.3 İstatistiksel Analiz.....	39
4- BULGULAR	40
5- TARTIŞMA.....	45
6- SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7- KAYNAKLAR	54

III-ÖZET

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ HASTALARINDA SERUM 25-HİDROKSİ VİTAMİN D VE 8-HİDROKSİ-2- DEOKSIGUANOSİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Dr. Emin SEVİNÇLER, Uzmanlık Tezi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Prof. Dr. Özcan BALAT , ARALIK 2018, 81 sayfa**

Amaç: Bu çalışmamızın amacı intrauterin gelişme geriliği saptanan gebelerin maternal serumunda 25-hidroksi vitamin d ve 8-hidroksi-2-deoksiganozin düzeylerine bakarak erken tanıdaki etkisini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, intrauterin gelişim geriliği olan gebelerle sağlıklı üçüncü trimester gebeler arasında maternal serumundan 25-hidroksi vitamin d ve 8-hidroksi-2-deoksiganozin düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmada Mart 2017 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 36 IUGG ile herhangi bir medikal problemi olmayan 36 sağlıklı üçüncü trimesterdeki gebe kullanıldı. İstatistiksel analizler Mann Whitney-U test, Shaphiro Wilk testi ve Kikare testi kullanılarak gerçekleştirildi. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında intrauterin gelişim geriliği olan hasta gruptan alınan maternal serumlarda bakılan 25-hidroksi vitamin d ve 8-hidroksi-2-deoksiganozin düzeyleri anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Maternal serumda bakılan 25-hidroksi vitamin d ve 8-hidroksi-2-deoksiganozin düzeyleri ile intrauterin gelişim geriliği öngörüsü ve erken tanısında uygun yöntem olmadığı anlaşılmaktadır. Gebelerde D vitamini eksikliği ve yetersizliği yaygındır. 8-hidroksi-2-deoksiganozin düzeyleri ile intrauterin gelişim geriliği erken tanısındaki yerini değerlendirmek için maternal serum dışında(örneğin;idrar) numuneler kullanılarak yapılacak yeni ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin gelişme geriliği, 25-hidroksi vitamin D , 8-Hidroksi-2-Deoksiganozin

IV-ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM 25-HYDROXY VITAMIN D AND 8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE LEVELS IN INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION PATIENTS

**Dr. Emin SEVİNÇLER, Expertise Thesis,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Prof. Dr. Özcan BALAT , DECEMBER 2018, 81 pages**

Objective: The aim of this study is to determine effects of 25-hydroxyvitamin d and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in the maternal serum of pregnant women with intrauterine growth restriction for early diagnosis.

Material and Methods: In this study, the levels of 25-hydroxyvitamin d and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine are compared in patients with intrauterine growth restriction and healthy third trimester pregnant. In this study, 36 IUGRs who administered to Gaziantep University Medical Faculty Şahinbey Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between the dates of March 2017 and September 2018 and 36 third trimester healthy pregnant women without any medical problems were observed. Statistical analyzes were performed by using Mann Whitney-U test, Shaphiro Wilk test and Kikare test. P value <0.05 was considered significant.

Findings: The levels of 25-hydroxy vitamin D and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in maternal serum from patients with intrauterine growth restriction were not significant when compared with the control group.

Conclusion: 25-hydroxy vitamin d and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in maternal serum are predictive of intrauterine growth restriction and are not suitable for early diagnosis. Vitamins D deficiency and inadequacy are common in pregnancies. There is a need for new and extensive studies using 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels and samples outside maternal serum (ex: urine) to assess early detection of intrauterine growth restriction.

Keywords: Intrauterin growth restriction, 25-hydroxyvitamin d, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine

V-KISALTMALAR

İUGG	: Intrauterin gelişme geriliği
ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists
25-OH D	: 25-hidroksi vitamin D
1,25-OH D	: 1,25 dihidroksi vitamin D
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
UVB	: Ultraviyole-B
DVBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DVR	: D vitamini reseptör
8- OHdG	: 8-hidroksi-2-deoksiguanozin
Hb	: Hemoglobin
cAMP	: Siklik AMP
PKA	: Protein kinaz A
PLC	: Fosfolipaz-C
PI-3	: Fosfotidilinositol 3
MAP	: Mitojen aktive protein
PTH	: Para tiroid hormonu
G	: Guanin
T	: Timin
Gr	: Gram
Kg	: Kilogram
Cm	: Santimetre
ml	: Mililitre
L	: Litre
Ng	: Nanogram
Nmol	: Nanomol
Mg	: Mikrogram
IU	: International Unit (uluslararası ünite)
IOM	: Institute of Medicine
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfat
ALP	: Alkalen fosfataz
DXA	: Dual energy x-ray absorptiometry
Nst	: Nonstress test
BPD	: Biparietal diameter, Biparietal çap
CRL	: Crown-rump length, baş popo mesafesi
HC	: Head circumference, baş çevresi
AC	: Abdominal circumference, abdominal çevre
FL	: Femur length, femur uzunluğu
EFW	: Estimated Fetal Weight, tahmini bebek ağırlığı
VKi	: Vücut kitle indeksi
DM	: Diabetes Mellitus
MS	: Multiple skleroz

MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
USG	: Ultrasonografi
TORCH	: T, Toksoplazmozisi, R, Rubellayı, C, Cytomegalovirusu ve H, Herpes Simplex virusu ifade eder. O (İngilizce'de "others") diğerleri anlamında kullanılmaktadır ve Hepatit B, Leptospirozis, Epstein Barr Virus (EBV), HIV ve Human Parvovirus B19'u içermektedir.
SGA	: Small for gestational age, gebelik haftasına göre küçük
S/D	: Sistolik-diastolik oranı
AFI	: Amniotic Fluid Index
NST	: Non stres test
H2O2	: Hidrojen peroksit
LPO	: Lipit peroksidasyonu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
HOCl	: Hipoklorik asit
O2-	: Süperoksit anyonu
OH	: Hidroksil radikalleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
CAT	: Katalaz
ROS	: Reaktif oksijen türleri
ROO	: Peroksil radikali

VI-TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Tekil canlı doğumu temel alan gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı (gr) persantilleri.....	4
Tablo 2. Simetrik ve asimetrik İUGG ‘nin karakteristik özellikleri.....	12
Tablo 3. Önerilen günlük D vitamini düzeyleri.....	34
Tablo 4. Anne için sayısal değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılması.....	40
Tablo 5. Bebek için sayısal değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılması.....	41
Tablo 6. İki grupta ikiz gebeliklerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	41
Tablo 7. İki grupta eşler arası akrabalıkların istatistiksel olarak karşılaştırılması	41
Tablo 8. İki grupta İUGG öyküsünün istatistiksel olarak karşılaştırılması	42
Tablo 9. İki grupta kan gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması	42
Tablo 10. İki grupta eğitim durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması	42
Tablo 11. İki grupta ev hanımlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması	42
Tablo 12. İki grupta gelir durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması	43
Tablo 13. İki grupta doktora gitme oranının istatistiksel olarak karşılaştırılması	43
Tablo 14. İki grupta bebeklerin cinsiyetlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	43

VII-ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1. Gebelik yaşına göre küçük 1560 fetüste doğum ağırlığı persantili ile perinatal mortalite ve morbidite arasındaki ilişki.....	2
Şekil 2. Fetal büyüme ve gelişme geriliğinin kompartmanlara göre sebepleri.....	5
Şekil 3. Gerçek doğum ağırlığıyla, AC kullanılarak hesaplanan sonografik fetal ağırlığın ilişkisi.....	14
Şekil 4. En derin vertikal amniyotik cep yöntemi ile belirlenen amniyotik sıvı indeksinin, perinatal mortalite ile ilişkisi.....	15
Şekil 5. Rezistans artışı ve diyastolik çentiklenme ile birlikte uterin arter dopler velosimetrisi.....	16
Şekil 6. Normalden belirgin derecede anormale doğru giden fetal umbilikal arter dopler velosimetrisi.....	16
Şekil 7. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin.....	24
Şekil 8. Oksijen radikalleri ile 8-OHdG oluşumu.....	25
Şekil 9. Ortak DNA lezyonları 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin.....	26
Şekil 10. D vitamini metabolizması.....	30
Şekil 11. D vitamini sentezi, metabolizması ve hedef dokuları.....	35

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Normal fetal büyüme; önceden genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyeli ile fetal, maternal, plasental ve eksternal faktörlere ilişkilidir. Bu faktörlerin herhangi birinde veya birçoğunda meydana gelebilecek bozukluk ile fetal büyüme olumsuz etkilenir (1,2).

The American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) intrauterin gelişme geriliğini (İUGG) tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması olarak tanımlar (2).

İUGG tüm gebeliklerin %5-10'unu etkilemektedir. bebeklerde artmış morbidite ve mortalite riski olduğu bilinmektedir. ilerleyen zamanlarda akut ve kronik pulmoner hastalıklar, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji ve prematür retinopatisi gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (3,4,5).

İUGG olan gebelikler riskli gebeliklerdir. morbidite ve mortaliteyi etkilemesiyle birlikte sağlık harcamalarının yüksek olması sebebiyle uygun şekilde takibinin yapılması çok önemlidir. Bu sebeplerden dolayı tanı ve tedavi amaçlı hala çalışmalar devam etmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda önceden İUGG tanısını koyabileceğimiz, tedavisini düzenleyebileceğimiz iyi bir endokrin test yada biyokimyasal marker bulunamamış olmasının bu konuda hala çalışmaların devam edeceğini göstermektedir.

Bu çalışmamızın amacı İUGG hastalarında ve normal gebelerde serum 25-hidroksi vitamin d ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyelerinin karşılaştırılarak İUGG ile ilişkisini belirlemek ve bu sayede riskli hasta grubunu saptayarak, bu gebelerin yakın takip altına alınmasını ve bu hastalıktan oluşan fetal mortalite ve morbiditenin azaltılmasını sağlamaktır

2-GENEL BİLGİLER

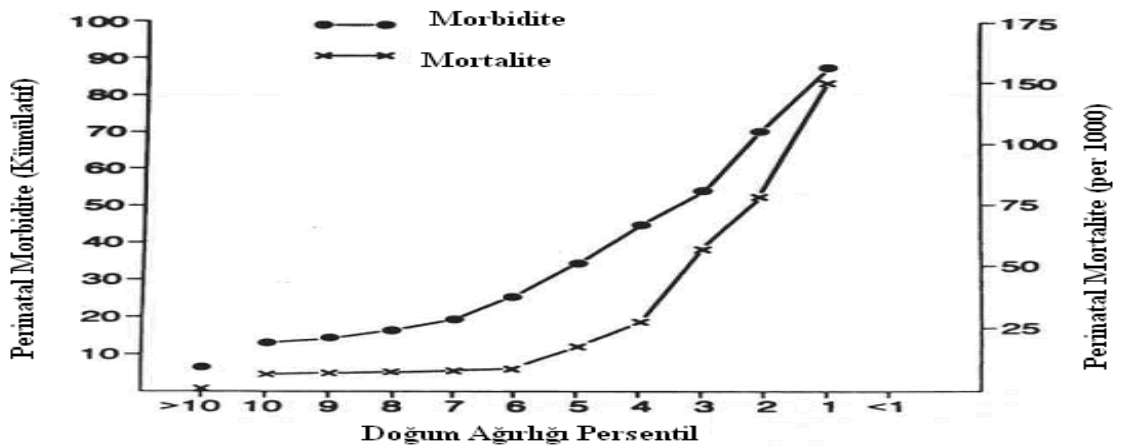
2.1 İntrauterin Gelişme Geriliği

2.1.1. Tanımlamalar ve Standartlar

İntrauterin gelişme geriliği, fetusun hesaplanan gestasyonel yaşına göre ulaşması gereken ağırlıktan geride kalmasıdır. Doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. persantil ve altında olması İUGG için en sık kullanılan tanımdır. Fakat başka persantil değerleride kullanılmaktadır. Örneğin 25. ve 5. veya 3. persantilin altında veya ortalamanın iki standart sapma altında olmasıdır (6,7).

Tanısı ultrason ile hesaplanmış tahmini fetal ağırlığın 10. Persentilin altında olması ile konur. ACOG intrauterin gelişme geriliğini tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması olarak tanımlar (2).

Gelişme bakımından persentil oranları düşürüldükçe, gerçek hastaların yakalanma oranı artmakla birlikte bu durum riskli pek çok infantın tanı alamamasına sebep olacaktır. Doğum ağırlığı 10. persantilin altında iken özellikle 3.persantilin altında ise perinatal morbidite ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir (8,9).



Şekil 1. Gebelik yaşına göre küçük 1560 fetüste doğum ağırlığı persantili ile perinatal mortalite ve morbidite arasındaki ilişki (Manning FA: Intrauterine growth retardation. In: Fetal Medicine. Principles and Practice. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317).

İUGG tüm gebeliklerin %5-10'unu etkilemektedir (3). İUGG insidansı anne yaşı, ırk, cinsiyet, yüksek irtifada yaşama, sosyokültürel düzey, parite gibi etkenlerle ilişkilidir. Adölesan veya çok yaşlı annelerin bebekleri küçük olmaya yatkındır. Erkeklerin bebeklerin doğum ağırlığı kız bebeklerden azdır. Deniz seviyesinden uzaklaştıkça, düşük oksijen basıncı sebebiyle doğan bebeklerin doğum ağırlığı daha azdır. Asya ırkının doğum ağırlığı daha düşüktür. Sosyo kültürel seviye düştükçe, yetersiz beslenme ile açıklanamayan azalmış doğum ağırlığı vardır. Primipar ve grandmultiparların bebekleri düşük ağırlıkta olmaya meyillidir (10,11).

Büyüme kısıtlılığı olan infant normal büyüyen infant ile karşılaştırıldığında asfiksi, mekonyum aspirasyonu, respiratuar distress sendromu, masif pulmoner hemoraji, kronik akciğer hastalığı, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi, hipervizkozite, sepsis, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, koagülasyon anormallikleri gelişimine daha yatkındır.

Gebeliğin ilk 16 haftası hücrel hiperplazi dönemidir. 16-32 hafta arasında fetusta hem hiperplazi hemde hipertrofi mevcuttur. Ardından doğuma kadar hücrel hipertrofi meydana gelir. Normal bir gebelikte fetal büyüme 14.-15. haftalarda 5gr/gün'den 20. haftada 10gr/gün'e 32.-34.haftalarda 30-35gr/gün'e kadar artmaktadır. Bu haftadan sonra ise büyüme hızı yavaşlamaktadır (1).

Simetrik ve asimetrik İUGG terimi 1977 yılında Campbell ve Thoms'un yapmış oldukları çalışma ile ortaya kondu ve iki durumu ayırmada kafa çevresi/abdominal çevreyi(hc/ac) oranını baz aldılar. İUGG tanısı konulan fetüslerin yaklaşık %20-30 'u simetrik (tıp1), %70-80 ise asimetrik (tıp2) olarak bulunur. Simetrik İUGG' nin daha erken başlangıçlı bir sebeple ilişkilidir ve kafa, abdomen ve iskelet gelişimleri orantılı olarak azalır. Asimetrik İUGG daha geç başlar ve kafa çevresine oranla karın çevresinde daha az gelişim izlenir. Bu duruma "baş koruyucu etki" denir. Simetrik İUGG 'de fetal büyüme, hücrel hiperplazinin hakim olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiştir. Bu sebepten bütün fetal organların büyümesinde azalma mevcuttur. Fetal hücrelerin sayısında azalmaya yol açan genetik hastalıklar, anöploidi, viral enfeksiyonlar ve teratojen ilaç maruziyeti gibi olaylar sonucunda oluşur. Asimetrik İUGG sıklıkla fetoplasental yetmezlik (preeklampsi, kronik hipertansiyon, ileri evre diabet) veya nutrisyonel yetmezlik ile ilişkilidir ve fetal kanın vital organlara

redistribüsyonu ve sayıdan ziyade fetal hücre büyümesinde(hücresel hipertrofi) azalma ile ilişkilidir. Bu bebekler perinatal hipoksi, neonatal hipoglisemi yönünden daha fazla risk altında olmalarına rağmen uygun takiple uzun süreli prognoz iyidir. Simetrik gelişme geriliği olanlarda perinatal hipoksi görülmezken beyin hücrelerinin toplam sayısında azalmaya bağlı sinirsel gelişmede bozukluk saptanabilir (12).

1996 yılında Alexander ve arkadaşları, tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantillerini göstermişlerdir (13) (Tablo 1).

Tablo 1. Tekil canlı doğumu temel alan gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı (gr)persantilleri

Yaş(hafta)	Persantil				
	5.	10.	50.	90.	95.
20	249	275	412	772	912
21	280	314	433	790	957
22	330	376	496	826	1023
23	385	440	582	882	1107
24	435	498	674	977	1223
25	480	558	779	1138	1397
26	529	625	899	1362	1640
27	591	702	1035	1635	1927
28	670	798	1196	1977	2237
29	772	925	1394	2361	2553
30	910	1085	1637	2710	2847
31	1088	1278	1918	2986	3108
32	1294	1495	2203	3200	3338
33	1513	1725	2458	3370	3536
34	1735	1950	2667	3502	3697
35	1950	2159	2831	3596	3812
36	2156	2354	2974	3668	3888
37	2357	2541	3117	3755	3956
38	2543	2714	3263	3867	4027
39	2685	2852	3400	3980	4107
40	2761	2929	3495	4060	4185
41	2777	2948	3527	4094	4217
42	2764	2935	3522	4098	4213
43	2741	2907	3505	4096	4178
44	2724	2885	3491	4096	4122

(Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol. 1996; 87:163)

Günümüzde İUGG'li fetüslerin yönetiminde 4 anahtar husus söz konusu:

1-İUGG tanısının doğrulanması

2-Müdahaleden yarar görmesi olası olmayan fetüsleri saptamak

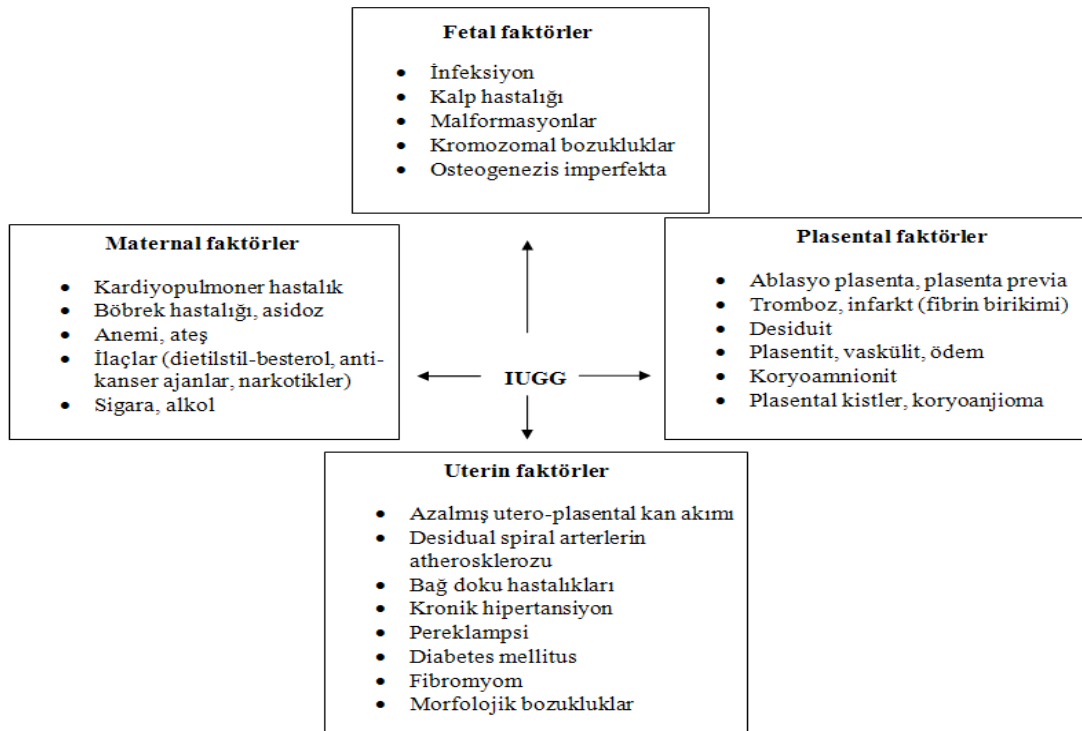
3-Uygun fetal gözlem modalitesinin seçimi

4-Özellikle erken başlangıçlı İUGG'li (< 34 hafta) fetüslerde müdahale zamanının optimize edilmesi (14).

2.1.2 Etiyoloji

İntrauterin gelişme geriliği etyolojisi multifaktöryeldir. Utero-plasental yetersizliğin sonucu olarak maternal ve fetal sebeplere bölünebilir ve etyolojik faktörlerin birbiriyle örtüşmesi nadir değildir (15).

İntrauterin gelişme geriliği nedenleri aşağıda şekil 2'de genel olarak gösterilmiştir(16).



Şekil 2. Fetal büyüme ve gelişme geriliğinin kompartmanlara göre sebepleri (James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy: Management options. 3rd ed. Elsevier Saunders, 2006; p:242)

2.1.2.1. Fetal Faktörler

Genetik nedenler İUGG'nin önemli sebeplerindendir. İUGG olan fetusde majör konjenital anomali riski yaklaşık %8'dir (17). En sık karşılaşılan karyotip anomalisi otozomal trizomilerdir. Trizomi 21'lerde %30 oranında gelişme geriliği görülürken bu oran trizomi 18'de %90'dır. Erken başlangıçlı gelişme geriliği olanlarda trizomi 13 ve 18 olma riski yüksektir (18). Krantz ve arkadaşları, normal kromozom sayısına sahip bebeklerde, serbest-human koryonik gonadotropin ve gebelikle ilişkili plazma protein-A düzeylerinin çok düşük olduğu olgularda gelişme geriliği riskinin arttığını saptamışlardır (19).

İUGG'nde görülme sıklığı artan konjenital malformasyonlar; merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve kas iskelet sistemidir. Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, konjenital malformasyonlu bebeklerin %22'sinde gelişme geriliği saptanmıştır (20).

Fetal enfeksiyonlar İUGG etyolojisinde hastaların %10'unda görülür (21). En çok sebep olan ajanlar sitomegalo virüs, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toxoplazmadır. Bakteriyel enfeksiyonların gelişme geriliği yaptığı yönünde bir kanıt yoktur, ancak subklinik enfeksiyon ve inflamasyonların koryoamnionite neden olarak fetal gelişimi etkileyebileceği gösterilmiştir. Sadece genital enfeksiyonlar değil vücudun diğer yerlerindeki enfeksiyonlarda gelişme geriliğine sebep olabilir. Offenbacher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada annedeki periodontal enfeksiyonların preterm eyleme ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı gösterilmiştir (22).

Bukowski ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 35. haftadan önce doğanların %30'unun 10. persentilin altında olduğu, 37. hafta ve sonrasında doğanların ise sadece %4.5'inin 10. persentilin altında olduğu gösterilmiştir (23).

Çoğul gebeliklerin yaklaşık % 15-30 'unda gelişme geriliği vardır. Bunların çoğunluğunu ikizden ikize transfüzyon sendromu nedeniyle monokoryonik ikizler oluşturur. Fetus sayısı arttıkça, fetusun normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmaması nedeniyle daha sık IUGG görülür (24).

Osteogenezis imperfekta gibi birçok kalıtsal sendrom fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidir (25).

Nadir olmasına rağmen,metabolizma bozuklukları da gelişme geriliği etiyojisine katılmaktadır (26).

2.1.2.2. Maternal Faktörler

Fetusun intrauterin dönemde sağlıklı gelişim olması için fetus, plasenta ve anne arasındaki dengeye bağlıdır. Maternal vasküler yapılar fetuse besin taşınmasında rol oynadığı için önemlidir. Hipertansif hastalıklar fetuse besin desteğini kısıtlar ve İUGG'ye neden olur. Fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerin %30-40'ında annede hipertansiyon vardır. Annenin herhangi bir vasküler hastalığı fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir (Preeklampsi, otoimmün hastalıklar, kronik nefropati, diyabetes mellitus(DM) gibi). Preeklampside, 20-22. gebelik haftasında annenin spiral arteriollerinde, intimal kalınlaşma ile bu arteriollerin media tabakasında fibrinoid dejenerasyon, lümende daralma ve plasental yatakta daralma ile karakterize, değişiklikler olur (27). Bu vakalarda genelde asimetrik fetal büyüme kısıtlılığı vardır. Ward ve ark. anjiotensinojen geninde olan mutasyonun, hem preeklampsi gelişiminde etkin olduğunu hem de fetal büyüme kısıtlılığıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (28).

Gebelikte maternal otoimmün hastalıkların özellikle de vasküler yapıları tutan tiplerinin perinatal sonuçları kötüdür. Antifosfolipid antikor sendromu, fetal büyümeyi negatif etkilemektedir. Antifosfolipid sendromlu annelerde ölü doğum riski artmıştır. Yasuda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada doğum kilosu 10. persantilin altında olan bebeklerin annelerinin %24'ünde APA pozitif çıkmıştır (29).

Annenin kullandığı bağımlılık yapan bazı maddelerin de fetal gelişme geriliği yaptığı bulunmuştur. Annenin sigara kullanımı fetal kilonun düşük olmasına neden olur (30). Gebelikte alkol tüketimi fetal alkol sendromu veya fetal alkol spektrum hastalıklarına yol açabilir (31). Bu fetuslerde dismorfik özellikler ve mental retardasyonla birlikte fetal gelişme geriliği olduğu görülmüştür. Kokain kullanan annelerin bebeklerinin büyümesinin yavaşladığı gözlenmiştir (32). Gebenin kullandığı bir çok terapötik ajanın fetal gelişme geriliğine sebep olduğu gösterilmiştir. Bunların arasında antineoplastik ajanlar, antikonvülzanlar, beta blokerler ve steroidler sayılabilir. Günlük hayatta bu ilaçları kullanırken fayda/zarar durumu ve diğer tedaviler unutulmamalıdır. Annenin beslenmesindeki yetersizlik, fetal büyümeyi bulundugu

gestasyonel haftaya ve malnutrisyonun derecesine göre etkilediği gösterilmiştir (33). Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan ve gebeliğinde yeterli kilo almayanlarda IUGG olabilir (34). Fetal kurtarma hipotezine göre, glikoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği meydana gelir (35).

Vaskülopatiyle birlikte olan insülin bağlı DM, siyanotik kardiyopatiler, restriktif pnömopatiler, ağır renal hastalıklar, otoimmün hastalıklar (kollajen hastalıkları, antifosfolipid antikor sendromu), herediter veya kazanılmış trombofili, hiperhomosistenemi ve ciddi anemi de gelişme geriliğine yol açabilir (36,37).

Maternal anemide çoğu zaman gelişme geriliği olmaz, fakat orak hücreli anemide arkuat arterlerde oluşan oraklaşma ve diğer kalıtsal anemilerde IUGG görülür (38).

DM'li gebelerde, konjenital malformasyonlara veya ilerlemiş damar hastalığına bağlı IUGG gelişebilir(39).

Ayrıca, infertilite öyküsü olan kadınlar, infertilite tedavisi uygulansın veya uygulanmasın gebe kaldıklarında, gebelik yaşına göre küçük bebeğe sahip olma riskleri artmıştır (40).

MTHFR C677T'nin, büyüme kısıtlılığı için bir belirteç olabileceği saptanmıştır (41). Gebedeki uterin myom veya uterusun morfolojik bozukluklarında da, plasentanin dolaşımının bozulmasına bağlı olarak IUGG gelişebilir.

2.1.2.3 Plasental Faktörler

Plasenta, kompleks yapılı, kısa biyolojik ömürlü, besinlerin , gazların ve metabolizma ürünlerinin eliminasyonunda hayati öneme sahip olan organdır. (42). Büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlarının sentez ve salınımında etkin olan bir endokrin organ gibi işlev görmesiyle birlikte, fetusu patojenlerden koruyan bir bariyer gibi fonksiyonu da vardır (43). Plasentada anne ve fetal dolaşım arasındaki etkileşimler, uygun besin ve oksijen transferinde temeldir. Bu adaptasyonun, trofoblastik dalga migrasyonu olarak adlandırılan fizyolojik sürecin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin 6 ve 12.haftaları arasında, spiral arterlerin intradesidual segmentleri de dahil olmak üzere, sitotrofoblastlar desidual dokuları invaze eder. Endovasküler invazyonun spiral arterlerin intramyometrial bölümüne kadar ilerlerleyip musküler ve elastik bariyerin kaybedildiği (fibrin matriks ile yer değiştirilir) ikinci dalga 16 ve 18.haftalar

arasında ortaya çıkar ve lokal vazokonstrüktör ajanlara düşük duyarlılığın yanında, akışa karşı dirençte bir azalma belirlenir (44,45).

Plasentanın yapı ve fonksiyonundaki bozukluklar İUGG'nin nedenlerindendir. Anatomik, vasküler, kromozomal ve morfolojik anomalileri İUGG'e yol açabilir. Anormal kord insersiyonu-velamentöz insersiyon, plasental infarktlar, plasenta previa, sirkumvalette plasenta, çoğul gebelik ve koryoanjioma İUGG'ne neden olabilir.

Çoğul gebelikler, 30-32. haftaya kadar tekiz gebeliklerdeki fetuslarla aynı büyüme eğrisine sahipken, sonradan ikizlerin büyümesi geri kalmakta ve fetus sayısı arttıkça da gelişme geriliği daha erken başlamaktadır (46). Tekiz gebeliklerdeki gelişme geriliği sebeplerinin yanında, çoğul gebeliklerde koryonisiteyle ilişkili olarak gelişme geriliği riski artar. Monokoryoniklerde gelişme geriliği %30 oranında iken, dikoryoniklerde %20 oranındadır (47).

Gelişme geriliği olan bazı vakalarda ise plasental mosaizm, tek umbilikal arter gibi intrinsik faktörler tespit edilmiştir. Bunların normal plasental alışveriş mekanizmasını bozduğu ileri sürülmüştür (48). Gelişme geriliği plasental yerleşimin de önemli olduğu tespit edilmiştir. Kanama yapmayan plasenta previa da bile riskin arttığı çünkü plasentanın aşağı yerleşimli olmasıyla besin transferinin yetersiz kaldığı gösterilmiştir.

2.1.3. Klasifikasyon

Campbell ve Thoms baş/abdomen çevresi oranını kullanarak IUGG olan fetusları tanımlamışlardır. HC /AC oranı %95'in üzerinde olan fetusların, %70'ini asimetric olarak tanımlamışlardır. Sonuç olarak fetusları, simetrik veya orantılı küçük ve abdominal çevrenin orantısız küçük büyümesinden dolayı asimetric olarak ayırt etmişlerdir (49).

İUGG'ı olan fetusların yaklaşık %20-30' unda fetuslar simetrik olarak küçüktür. Geriye kalan %70-80' inde asimetric olarak küçüktür (50).

İUGG 2 tip olarak sınıflandırılır:

2.1.3.1. Tip 1 Simetrik veya Düzenli Gelişme Geriliği

Ultrasonografik (USG) olarak fetal biyometri yapıldığında, biparietal çapın, kafa çevresinin, abdominal çevrenin ve ayrıca femur uzunluğunun orantılı olarak azalmasıyla karakterize durumdur. Bu fetuslar, büyüme paternlerinin hücrel hiperplazi fazında, yani gebeliğin erken döneminde meydana gelen etyolojik bir nedenden etkilenmiştir (15). En sık nedenler ise gebeliğin erken dönemlerinden itibaren (32. haftaya kadar) maruz kalınan kimyasal ajanlar, bazı viral hastalıklar, anöploidi, annede uzun süren malnütrisyon ve sigara içimi sayılabilir. Simetrik İUGG de büyüme potansiyeli zayıftır. Preeklampsi ve ilişkili utero-plasental yetmezliğe bağlı çoğu preterm bebeğin, düşünülenin aksine simetrik büyüme bozukluğuna sahip olduğu saptanmıştır (51). Beyin gelişimi bu tip gelişme geriliğinde kötü olduğu için, santral sinir sistemi anomalisi gelişme riski yüksek olmaktadır. Bu bebeklerde postnatal gelişim (catch up) daha kötüdür.

Bu tipin 2 subtipi vardır:

1. Normal küçük fetuslar: Büyümedeki azalma 30-32.haftalardan önce başlar ve bunlar ayrıca normal beslenmeyle birlikte simetrik veya orantılı harmonik (uyumlu) olarak da sınıflandırılır. Baş çevresi doğum kilosuna uyar, fakat gebelik yaşına uymaz. Bu neonataller, kesinlikle normaldir ve ayrıca konstitusyonel (yapısal) küçük fetuslar olarak bilinirler, gelişimlerinde 2-3 haftalık bir gecikme vardır ve genel olarak, gelişme geriliğinin bu tipi komplikasyonlarla ilişkili değildir (15).

2. Konjenital anomalili fetuslar: Kromozomal veya genetik değişimlerle birlikte embriyonik veya fetal büyümede erken bir azalma olur. Sıklıkla ciddi erken gelişme geriliğine ilerler ve hayatta kalan fetuslarda kötü perinatal sonuçlarla birlikte nöronların sayısında azalma olur (15). Malformasyonlarla birlikte , fetusta gelişme geriliği olma riski artmaktadır. Bu durum, özellikle kromozom anomalisi veya ciddi kardiyovasküler malformasyonu olan fetuslarda geçerlidir (25). 2 anomalide sıklık %20 iken, 9 anomalide sıklık %60'a kadar çıkmaktadır (52).1991 yılında Van Vugt ve arkadaşları, 13704 anomalili fetusda yaptıkları çalışmalarında, IUGG sıklığını bu fetuslarda %22 olarak tespit etmişlerdir (53).

2.1.3.2. Tip 2 Asimetrik Gelişme Geriliği

Büyüme potansiyeli normaldir. Gestasyonel haftaya göre beklenen vücut ağırlığı ve AC 10. Persantilin altında iken BPD ve uzun kemikler 10.persaltilin üzerindedir. Baş çevresinin etkilenmesine göre merkezi sinir sistemi anomalileri olabilir. Postnatal gelişim bu grupta daha iyidir. Gebeliğin geç dönemde gelişen İUGG tipidir. Hipertansiyon veya ilerlemiş diabetes mellitus gibi uteroplental perfüzyonun bozulduğu bir plasental yetmezliğin varlığı söz konusudur. Etiyolojik faktörler 28. gebelik haftasından sonra yani hipertrofi döneminde etki göstermiştir. Bu İUGG tipinde plasental yetmezlik, azalmış glukoz transferi ve hepatik depolanma ile sonuçlanabileceğinden, karaciğer boyutunun yansıması olarak abdomen çevresi azalır. Baş-beyin gelişimi ise normale yakındır. Çünkü fetus refleks olarak 'beyin koruma etkisi' olarak bilinen çeşitli hemodinamik değişiklikler göstermektedir. Bu etkide karaciğer, beyin ve kalbe giden kan artarken, periferde kan akımı azalır. En son etkilenen ölçüm baş büyüklüğüdür (54).

Tablo2. Simetrik ve asimetrik İUGG ‘nin karakteristik özellikleri

	Simetrik	Asimetrik
Nedenler	Genetik, TORCH, alkol	Uteroplasental yetmezlik
Etkilenme zamanı	28. haftadan önce	28. haftadan sonra
Hücre sayısı	azalmış (hipoplazi)	normal
Hücre büyüklüğü	Normal	azalmış (hipotrofi)
Baş çevresi	küçük	normal
Karaciğer, timus boyutu	Azalmış	azalmış
Beyin/ kc ağırlık oranı	Normal	artmış
Plasental büyüklük	Normal	azalmış
Konjenital anomaliler	sık	nadir
Sonografik BPD ölçümü	Küçük	normal
Sonografik AC ölçümü	Küçük	küçük
Sonografik HC/AC oranı	Normal	artmış
Doppler indeksleri	Artmış	artmış
Gelişimi yakalama hızı	kötü	iyi

2.1.4 Tanı

İUGG diyebilmek için gestasyonel yaşın belirlenmesi zorunludur. Özellikle 1.trimesterde ultrasonografik parametreler kullanarak gestasyonel yaşın belirlenmesindeki doğruluk daha güvenilirdir. CRL, ilk trimesterde gebelik yaşının belirlenmesinde 5-7 günlük bir hata verebilir, diğer taraftan, temelde son adet tarihi günü ile bilgilendirilmiş mükemmel bir klinik öykü 14-28 günlük hata verebilir (55).

Erken dönemde yapılan başlangıç muayenesi ile birlikte 32 ila 34.haftalarda yada klinik olarak gereksinim duyulduğunda yapılacak ikinci bir muayene, birçok gelişme geriliği olgusunu saptayacaktır. Fakat kesin tanı, genellikle doğuma kadar konulamamaktadır (25).

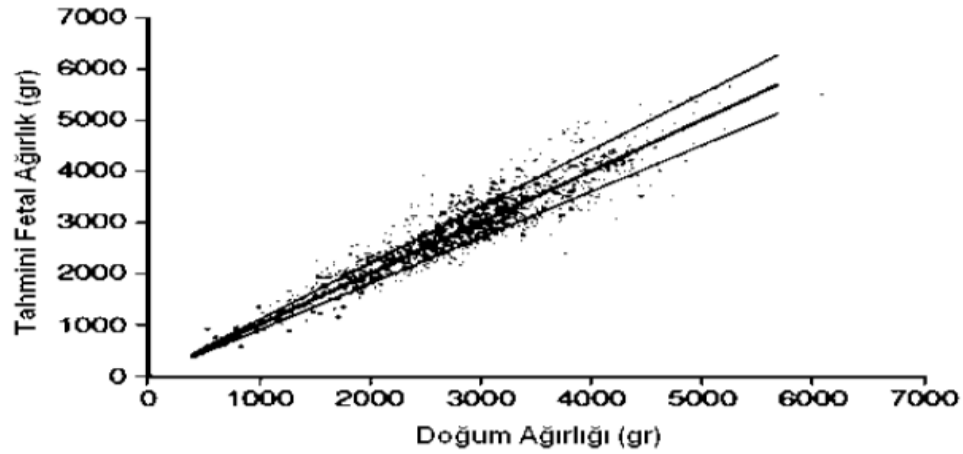
2.1.4.1. Uterus Fundus Yüksekliği

Dikkatlice yapılmış seri fundus ölçümleri SGA fetusları belirleyen basit, güvenilir, ucuz ve hata payı az bir tarama yöntemidir (56). Yöntemin en belirgin dezavantajı kesin olmamasıdır (57). Bu yöntem, böyle bebeklerin yalnızca %40 kadarını doğru olarak saptayabilir. Yöntem olarak; santimetrelerle bölünmüş bir bant, simfizinin üst kenarından, palpasyon ve perküsyon ile belirlenmiş uterus fundusunun abdominal eğriliği boyunca üst sınırına kadar uygulanır. 18 ve 30. haftalar arası, uterus fundus yüksekliğinin santimetre olarak ölçümü, gebelik haftasına karşılık gelir. Bu nedenle, ölçülen değer beklenen değerden 2 ila 3 cm farklıysa, uygunsuz fetal büyümeden kuşkulandırılabilir (58,59).

2.1.4.2. Sonografik Ölçümler

IUGG şüphesi varlığında, USG tanıyı doğrulama veya dışlamada kullanılmalıdır (60). Normal gebelik süresince, en az 3 kere USG ile değerlendirilmesi önerilmektedir. İlk olarak, 11 ve 14.haftalar arasında toplam fetus sayısını saptamak, gestasyonel yaşı belirlemek ve bununla birlikte anöploidi taraması için yapılır. 2.trimesterin ortalarında (20-24.haftalar), ikinci test uygulanır. Bu dönemde, fetal büyümenin objektif morfolojik değerlendirilmesi, plasental lokasyon, amniyotik sıvı miktarı ve servikal kanal değerlendirilmesi (transvajinal olarak) yapılır. 3.trimester başlarında (30-32.haftalar), fetal büyüme eğrisini tekrar kontrol etmek, ayrıca amniyotik sıvı miktarı ve fetal canlılığı biyofizik parametreler (hareket, solunum ve tonus) kullanılarak gözlemlemek amacıyla USG yapılır (15).

Sonografiyle IUGG tanısı koymak amacıyla en sık kullanılan yöntem, çok sayıda fetal biyometrik ölçümler kullanılarak fetal ağırlığın belirlenmesidir. Baş, karın ve femur boyutlarının kombinasyonuna, diğer biyometrik ölçümlerin ilavesinin çok az düzeltmeyle doğruluğu optimize ettiği gösterilmiştir (61). Bunlar ayrı ayrı dikkate alınmalıdır. Femur uzunluğu (FL) ölçümü, teknik olarak en kolay ve tekrarlanabilir ölçümdür. Biparietal çap (BPD) ve baş çevresi (HC) ölçümleri kesit planına bağlıdır ve kafatası üzerine uygulanan deformatif basınçlardan etkilenebilir. AC ölçümü oldukça değişkendir, fakat gelişme geriliği olgularında sıklıkla anormaldir, çünkü çoğunlukla yumuşak dokudan oluşmaktadır.



Şekil 3'te gerçek doğum ağırlığıyla AC kullanılarak hesaplanan sonografik fetal ağırlığın ilişkisi gösterilmektedir (8).

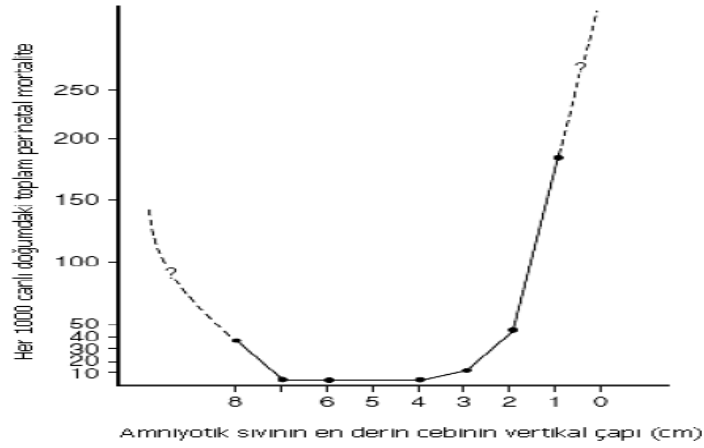
AC, karaciğer boyutunun, glikojen depolarının ve abdominal bölgedeki yağ dokusunun azalmasından dolayı IUGG mevcut olduğunda küçüktür. Tek başına AC boyutu IUGG tespit edilmesinde en duyarlı ölçümdür (62,63). Gebelik yaşına göre normal sınırlar içinde bir karın çevresi güvenilir bir şekilde büyüme kısıtlılığını dışlarken, 5. persantilin altındaki bir ölçüm ise büyüme kısıtlılığı için oldukça anlamlıdır. AC'nin IUGG tespit edilmesinde spesifitesi (%89.8) ve negatif prediktif değeri (%90.7) tahmini fetal ağırlık değerinden daha fazladır (55).

AC, HC, BPD ve FL ölçüm birlikteliğinin kullanıldığı tahmini doğum ağırlığı (EFW) değerlendirmeleri, daha doğrudur (64-67). Ayrıca, tanıda biyometrik oranlar da önemlidir. HC/AC oranı ve FL/AC oranı plasental yetersizlikle ilişkili ve asimetrik tipte IUGG tespit edilmesinde daha doğrudur (68).

Duyarlılığına rağmen, IUGG belirlenmesinde kullanılan sonografi yalancı negatif sonuçlara sahiptir(69). Büyüme kısıtlılığı olan fetusların yaklaşık %30 kadarı USG ile saptanamamaktadır (70).

Patolojik fetal büyüme kısıtlılığı ile oligohidroamniyos arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (71). **Şekil 5**'te gösterildiği gibi, amniyotik sıvı cebi küçüldükçe perinatal mortalite oranı artmaktadır (8). Oligohidroamniyos için olası bir açıklama,

hipoksi ve azalmış böbrek kan akımının neden olduğu azalmış fetal idrar üretimidir (72).

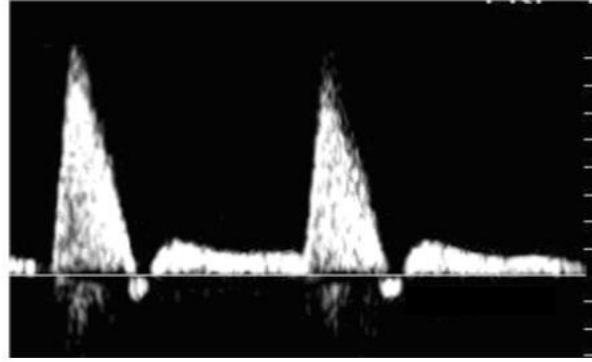


Şekil 4. En derin vertikal amniyotik cep yöntemi ile belirlenen amniyotik sıvı indeksinin, perinatal mortalite ile ilişkisi (En büyük cep 2 cm'nin altına düştüğünde mortalite anlamlı olarak artar)(8)

2.1.4.3. Dopler Velosimetri

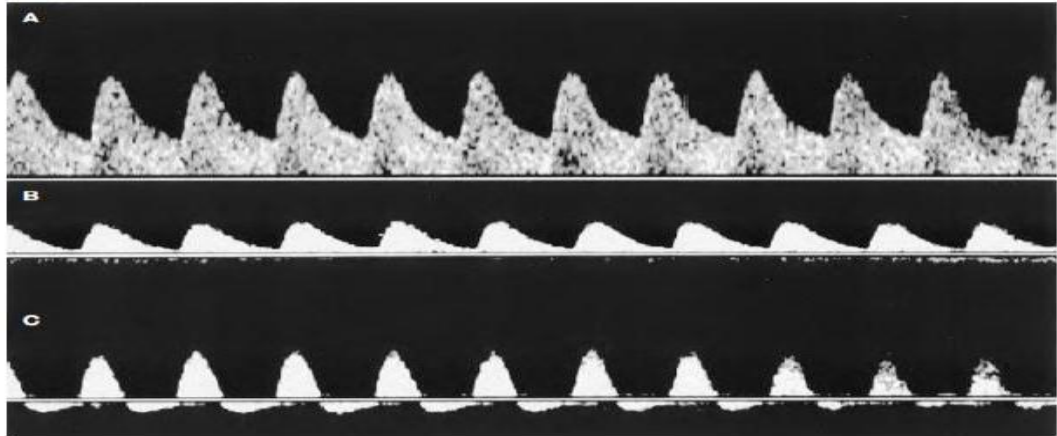
IUGG tanısı ve yönetiminde büyük öneme sahip bir diğer yöntem dopler velosimetrisidir. Dopler kullanımıyla, hastaların yaklaşık %40 kadarına uyan hipoksi riskindeki büyümesi kısıtlanmış fetuslar saptanabilir. Maternal (uterin arterler), fetal-plasental (umbilikal arterler), ve fetal (orta serebral arter, abdominal aorta, renal arterler, duktus venozus, transvers sinüs) sirkülasyonun dopler ile non-invaziv olarak değerlendirilmesi, plasental yetersizliğin tespiti ve oksijen yetersizliğine cevap olarak ortaya çıkan fetal hemodinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. (73).

Uterin arter dopler velosimetrisi, anormal plasentasyonun tanısında temel role sahiptir. Genellikle 2.trimester sırasında uygulanır ve sıklıkla IUGG ile ilişkili olan plasental yetersizlik ve preeklampsi gibi kondisyonlar, unilateral veya bilateral bulunan diastolik çentiklerle birlikte olan veya olmayan rezistans artışı sayesinde belirlenebilir (73) (Şekil 5).



Şekil 5. Rezistans artışı ve diastolik çentiklenme ile birlikte uterin arter dopler velosimetrisi(73)

Umbilikal arter değerlendirmesi plasental vasküler rezistansı yansıtır ve plasental yetersizlikle sıkı bir korelasyonu vardır (73). Diastol sonu akım kaybı veya ters akım ile karakterize olan anormal umbilikal arter dopler velosimetrisi IUGG ile ilişkilidir. Bu durum, şekil 7’de, normalden anormale doğru giden umbilikal arter dopler velosimetrisi ile gösterilmiştir (25).



Şekil 6. Normalden belirgin derecede anormale doğru giden fetal umbilikal arter dopler velosimetrisi (25). **A.** Sistolün dastole oranı normal olan velosimetre paterni. **B.** Plasental vasküler direncin arttığını gösteren, diastolik hızın sıfıra doğru yaklaştığı velosimetre paterni. **C.** Diastol boyunca arteryel akımın terse döndüğü (negatif S/D oranı) velosimetre paterni. Bu patern, fetal ölüme ilerleyecek kötü bir işarettir

2007 yılında Baschat ve arkadaşları, yenidoğan sonuçlarını öngörmeye duktus venozus Doppler parametrelerinin primer kardiyovasküler faktör olduğunu bulmuşlardır. Bu geç değişikliklerin, kötü perinatal ve nörolojik sonucun majör nedeni olan myokardiyal bozulma ve asidemiye gösterdiği kabul edilmektedir (74).

2.1.5. Önleme

Fetal gelişme geriliğinin önlenmesi ideal olarak; gebelik öncesi maternal tıbbi hastalıkların, kullanılan ilaçların ve beslenmenin uygun hale getirilmesiyle başlar. Sigaranın bırakılması önemlidir. Sigaranın fetal büyümeyi doz bağımlı olarak artırdığı iyi bilinmektedir (75). İlk trimesterde, gestasyonel yaş doğru bir şekilde belirlenmelidir. Fetal büyüme kısıtlılığı ihtimali olan gebelerde; örneğin, hipertansiyon veya IUGG öyküsü olanlarda, gebeliğin erken dönemlerinde düşük doz aspirin tedavisinin, gelişme geriliğini yalnızca %10 oranında azalttığı gösterilmiştir (76).

2.1.6. Yönetim

Fetusda gelişme geriliğinden kuşkulandığında, tanıyı doğrulamak, fetal koşulları değerlendirmek ve anomaliler yönünden incelemek gerekmektedir. Miada yaklaştıkça gelişme geriliğinin yönetimi daha kolaydır, fakat sıklıkla gözden kaçırılır. 34.haftadan önce gelişme geriliği kolay tanınsa da, yönetiminde sorunlar vardır. Yönetimi basitleştirebilen ölümcül bir anöploidinin tanısının konulması için, kordosentez hızlı bir karyotip analizi sağlar (77). Bu durumda rutin kordon kanı örneklemesinin gerekli olduğunu gösteren yeterli veri yoktur (11).

İlerleyici plasental yetersizliği geri döndürecek veya durdurabilecek etkili bir terapötik müdahale henüz bulunmamaktadır. İntrauterin devamlılığın kilo alımını gerektirmesi ve prematürite veya ilişkili asideminin risklerinden kaynaklanan ölüm veya çoklu organ hasarlarının olabilmesi nedeniyle, dikkati artırmak ve uygun doğum zamanına karar vermek oldukça kompleks bir iştir (73). Bu karar; gestasyonel yaş, etyoloji, fetal canlılığın bozulma derecesi, tecrübe ve tercihen üçüncü basamak hastanede gerçekleştirilebilecek tedavi için uygun teknolojik kaynaklar göz önünde bulundurularak verilmelidir.

38 haftanın üzerinde İUGG'de en kısa sürede doğum planlanmalıdır. 34-37 haftalar arasında ise eşlik eden risk faktörleri (oligohidramniyos, anormal umbilikal dopler, maternal risk faktörleri) varsa doğum planlanmalı, amniyon mayi miktarı ve fetal izlemler normalse izleme devam edilmelidir. 34 haftadan küçük ise akciğer maturasyonu için steroid uygulanmalı ve yenidoğan yoğun bakım şartları sağlanmalıdır (78).

Terme yakın gelişme geriliğinde, oligohidroamniyoz ile birlikte akut fetal distres bulguları izleniyorsa, gestasyonel yaş 36-37 hafta üzeri veya 34 haftadan sonra ise doğum endikasyonu vardır. Bu durumda maternal koşullar da tümüyle değerlendirilmeli ve olasılıkla gelişme geriliği ile ilişkili olabilecek, özellikle arteriyel hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisi de planlanmalıdır (15). Doğumun hızlandırılması, terme yakın ve gelişme geriliği gösteren fetuslar için muhtemelen en iyisidir. Güven verici fetal kalp hızı mevcudiyetinde, vajinal doğum düşünülebilir. Fakat bu fetusların bir kısmı, vajinal doğumu tolere edemez ve sezaryen gerekir. Tanıyla ilgili bir belirsizlik mevcutsa, fetal akciğer matürasyonundan emin oluncaya kadar girişim yapılmamalıdır (79).

Anatomik olarak normal bir fetusta 34.haftadan önce gelişme geriliği tanısı konulursa, amniyotik sıvı hacmi ve fetal izlemler normal ise gözlem önerilir. Fetus büyüme devam eder ve fetal izlemler normal seyrederse, fetal matürite sağlanana kadar gebeliğin devam etmesine izin verilir. Bazı vakalarda amniyosentez, akciğer matürasyonun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Oligohidroamniyoz mevcudiyeti, fetal gelişme geriliğini düşündürse, amniyotik sıvı hacminin normal sınırlarda olması gelişme geriliğini kesin bir şekilde dışlamaz. Gelişme geriliği tanılı hastaların takiplerinde 2 hafta ara ile yapılan değerlendirmelerin, 4 ila 6 hafta ara ile yapılanlara kıyasla daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (80). Durumu iyileştirecek spesifik bir tedavi yoktur. Örneğin, yatak istirahatinin büyümeyi hızlandıracağına dair kanıt olmamasına rağmen bir çok klinisyen bunu tavsiye etmektedir. Besin desteği, plazma volüm ekspansiyonu, oksijen tedavisi, antihipertansif ilaçlar, heparin ve aspirinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (11). Antenatal kortikosteroid tedavisi akciğer matüritesini hızlandırmak ve intrakranial hemorajileri azaltmak için verilmelidir. Ancak bu tedaviden kısa süre sonra, Doppler indeksleri gelişmiş olsa da, tedavinin geçici olduğu düşünülmeli ve gebeliğin sonlandırılmasına karar verilmelidir (15). Termden önce tanı

konulan vakalarda yönetim kararındaki en önemli kısım, izlem sonucunda fetal ölümün relatif riski ile, preterm doğumun riskleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine bağlıdır. Devam eden matürasyon ile birlikte güven veren fetal testler gözleme izin verebilse de, uzun dönem nörolojik sonuçlarla ilgili kaygılar mevcuttur (81,82).

Fetal iyilik halini değerlendiren çeşitli testlerin (nonstres test, biyofizik profil, umblikal arter velosimetrisi), uzun dönem nörolojik defisit riskini azalttığıyla ilgili bilgi bulunmamaktadır (83). Gelişme geriliği olan fetusların 2.yıldaki nörolojik gelişimlerinin en iyi doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre tahmin edildiği gösterilmiştir (84).

2004 yılında Baschat ve arkadaşları tarafından yapılan ve doğum zamanının hesaplanmasında doppler velosimetrisinin katkısının değerlendirildiği derlemede, Doppler akımındaki seri değişikliklerin, gelişme geriliğiyle komplike gebeliklerin yönetiminde yeni ve umut veren sınırlar gösterdiği ifade edilmiştir (85).

Doppler incelemesindeki diastolik akım kaybı veya ters akım, ciddi plasental yetmezlik işaretleridir. Günümüzde diastolik akım kaybı tespit edildiğinde, gebeliğin hemen sonlandırılmasının gerekmediği konusunda ortak görüşler mevcuttur. Bu sonuçla, iyatrojenik prematürite ve onun komplikasyonları azalabilir. Fakat bu gebelikler, uygun doğum zamanı için yakın takip edilmelidir (15).

Uteroplasental yetmezliğe bağlı IUGG olgularında gözlem amacıyla gebenin hastaneye yatırılması ve daha sık biyofizik monitorizasyon yapılması sağlanmalıdır. Eğer antepartum testler olumsuz veya şiddetli oligohidroamniyoz (en geçiş cep <2 cm) varsa doğum endikedir. 2-3 haftalık takipte fetal büyümenin duraksaması erken doğum gereksinimini gündeme getirmelidir (86).

Doğum şekli, fetal zararın şiddetine , maternal klinik ve obstetrik durumlara bağlıdır. Yaşamla bağdaşmayan malformasyonlar varsa vajinal doğum seçilebilir. Diğer durumlarda hastanın kliniğine göre karar verilmelidir. IUGG olan fetusun yüksek hipoksi, asidoz, mekonyum aspirasyonu ve intrapartum ölüm riskiyle birlikte, uteroplasental akımdaki ani değişimlere oldukça duyarlı olduğu düşünülmelidir. Ayrıca oligohidroamniyoz mevcudiyetinde, doğum sırasında kordon basısı nedeniyle ciddi ve sık deselerasyonlar olabilir, bu sebepten kimi vakalarda amniyoinfüzyon uygulamanın yararlı olduğu literatürde belirtilmiştir (87). Yukarıda bahsedilenler ve diğer

nedenlerden dolayı, fetal gelişme geriliğinde sezaryen insidansında artış izlenmektedir (88). IUGG tanı şüphesi olan gebeye vaginal doğum kararı alınırsa, devamlı kardiyotokografi ile intrapartum monitörizasyon yapılmalıdır. Ekspulsiyon esnasında forceps kullanılacaksa, intrakranial hemoraji riski sebebiyle temkinli yaklaşılmalıdır. Analjezikler, trankilizanlar ve sedatiflerin solunum depresyonu yapabilmeleri nedeniyle kullanılmamalıdır. Eylem öncesinde fetal asidoz geliştiği düşünülüyorsa veya dilatasyon periyodu esnasında kalın mekonyum izlenirse masif aspirasyon riski sebebiyle acil sezaryen yapılmalıdır. Fakat serebral hemoraji sezaryen sırasında da olabileceği unutulmamalı ve fetal ekstraksiyon sırasında çok dikkatli hareket edilmelidir. Doğum şekli ne olursa olsun, ekspulsiyon evresinde spinal anestezi tercih edilmelidir ve postnatal hiperviskoziteden korumak için kord hemen klemplenmelidir (15).

2.1.7. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekelleri

Gelişme geriliği mevcut olan fetusların mekonyum aspirasyonlu ve hipoksik doğma ihtimali artmıştır. Bu yenidoğanlar, hipotermiye ve hipoglisemiye çok duyarlıdır, polisitemi ve hiperviskozite gibi metabolik bozukluklar da gelişebilir. Doğum ağırlığı ile ters orantılı olmak üzere motor ve diğer nörolojik yetersizlik riski de artmıştır (74,89). Bu yenidoğanlarda, neonatal dönemde nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, periventriküler lökomalazi, intraventriküler hemoraji, konvülsiyon ve asfiksi de görülebilen, uzun dönemdeki gelişimleri, yüksek orandaki nörolojik bozukluk ve büyüme gecikmesiyle komplikedir. Uzun dönemde, serebral palsi olabilir ve görme, duyma, konuşma, motor ve kognitif fonksiyonlarda gerileme gelişebilir (15,90).

Gelişme geriliği olan fetusların nörogelişimsel hasarın asıl belirleyicilerinin, birbirinden bağımsız faktörler olan doğumdaki gestasyonel yaş, vücut boyutu, baş çevresi ve anormal umbilikal ve orta serebral arter Doppler akımlarının olduğu gösterilmiştir (84,91).

Postnatal dönemde, bu bebeklerdeki insülin fonksiyon değişikliklerine bağlı olarak aşırı hızlı büyüme gözlenmektedir. Bu durum çocukların erişkin yaşamlarında tip 2 diyabet, obezite ve koroner kalp hastalıkları, hipertansiyona yakalanma riskini artırmaktadır (92-94).

2.2. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin

2.2.1. Oksidatif Stress ve Reaktif Oksijen Türleri

Canlı organizmalarda, normal metabolizma esnasında veya patolojik yolla oluşan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması “oksidatif stres” olarak adlandırılır (95).

Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasında peroksidasyona neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliktir (96). Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Oksidatif stres sıklıkla protein, lipid ,karbonhidrat ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara sebep olduğu düşünülmektedir (97).

Lipitlerin üzerine etkileri olduğunda membran akışkanlığında azalma ve permeabilitede değişikliğe yol açarlar. Lipitler üzerindeki bu hasara lipit peroksidasyonu denir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu neticesinde hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksitler ve okzaldehitler oluşur. DNA üzerine serbest radikal (özellikle hidroksil) saldırısı gerçekleşirse sarmal ayrılması, yıkımı ile baz ve deoksiriboz fragmentasyonu sonucunda sitotoksikite, mutasyon ve malign değişim potansiyeline sebebiyet verir (98).

Serbest radikaller dış orbitallerinde eşlenmemiş elektron içeren kısa ömürlü, oldukça kararsız ve etkin moleküller olarak tanımlanır. Bu moleküller gen instabilitesi, yaşlanma, dejeneratif hastalıklar ve kanser gibi oluşumlarda rol oynamaktadır. Oksijenden oluşan radikaller, metabolizmadaki en önemli serbest radikallerdir. Yaşayan hücrelerde hem endojen hem de ekzojen reaksiyonlarda devamlı reaktif oksijen türleri (ROT) oluşur (99). ROT aşırı miktarda üretildiğinde veya antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında zincirleme tepkimelerle hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilir (100).

Biyolojik sistemdeki ROT' lar; hidroksil radikalleri ($OH\bullet$), süperoksit anyonu(O_2^-), singlet O_2 , H_2O_2 ve hipoklorik asit ($HOCl$) ile nitrik oksit ve peroksil radikali (ROO) oksidatif strese rol oynayan en önemli serbest radikallerdir (101,102).

2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Hücre ve organ sistemlerini ROT' lara karşı koruyabilmek için organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem endojen ve eksojen orjinli, etkileşimli ve birlikte çalışan çeşitli bileşenler içerir (103).

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılardır. Oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunmada; albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin gibi çeşitli moleküller bulunmaktadır. Ayrıca süpürücü antioksidanlar da denilen vitamin C (Askorbik asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E (α -Tokoferol), ürik asit, flavanoidler ve ko-enzim Q gibi maddelerde bulunmaktadır. Asıl antioksidan savunmayı sağlayanlar hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimlerdir (101). Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz, katalaz (CAT) ve mitokondrial sitokrom oksidazdır. Bu enzimlerin fonksiyonları için bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler gereklidir (104). Birincil antioksidanlar olarak adlandırılan bu enzimler; serbest radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu engellemektedir. Hücre dışı savunmayı yapan ikincil antioksidanlar ise; direk reaksiyona girerek onları daha az zararlı ve daha kararlı türevlerine dönüştürürler (98,105).

2.2.3. DNA Hasarı, Nedenleri ve Önemi

Radyasyon ve kimyasallar gibi dış faktörler DNA'nın kimyasal ve fiziksel yapısında değişikliklere sebep olabilir. Bu değişiklikler replikasyonu ve transkripsiyonu durdurabilir ve bu nedenle mutasyonlar oluşturabilir veya ölümcül olabilir. Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde endojen veya eksojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak adlandırılır. DNA'da oluşan başlıca hasarlar; kromatin yapısının bozulması, DNA bazlarının oksidasyonu, yanlış eşleşmesi ve tubulin polimerizasyonun baskılanması, bazların kimyasal olarak değişmesi, kromatin yapısındaki anomaliler, DNA zincirinin kırılması, DNA-DNA ve DNA-protein çaprazlaşmaları, DNA da mutasyonlar gibi bir takım yapısal bozulmalardır (106,107).

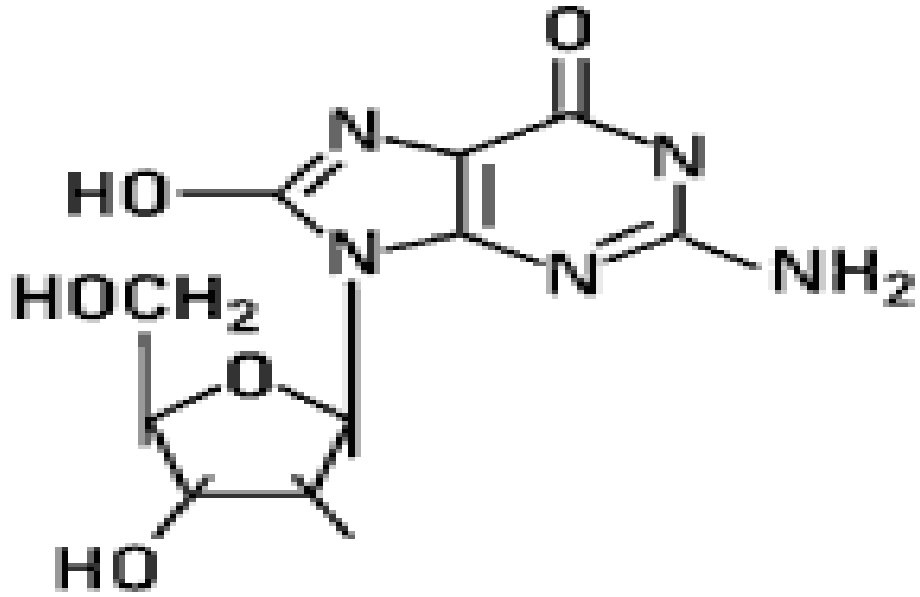
İnsan vücudundaki hücreler, hücresel enerji üretiminin doğal ürünleri olarak çevredeki kimyasal ajanlarla ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından sürekli saldırıya uğrar. Bununla birlikte, inflamatuvar hastalıklar da, patofizyolojik mekanizmanın parçası olarak ROS üretirler (108).

Süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri de, 8-oksiguanin içeren çeşitli lezyonlar oluşturur. Bu tip hasar kendiliğinden gelişebileceği gibi farklı iç ve dış etkenlere bağlı da gelişebilir. Çevresel faktörler gibi ekzojen ve DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücresel olaylar sırasında da endojen olarak genomik DNA'nın bütünlüğünde değişikliklere sebep verebilir(106,107).

Oksidatif stresin, mutagenesis ve karsinogenesis ile seyredebilen DNA hasarını indüklediği bilinmektedir (109). Normal aerobik solunumun yan ürünleri olan aktif oksijen türleri, süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH), oksidatif hasarlara ve bunların sonucunda çeşitli hastalıklara neden olurlar. Oksidatif stresin, farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonlara neden olarak hasara yol açtığı bilinmektedir (106, 110, 111, 112).

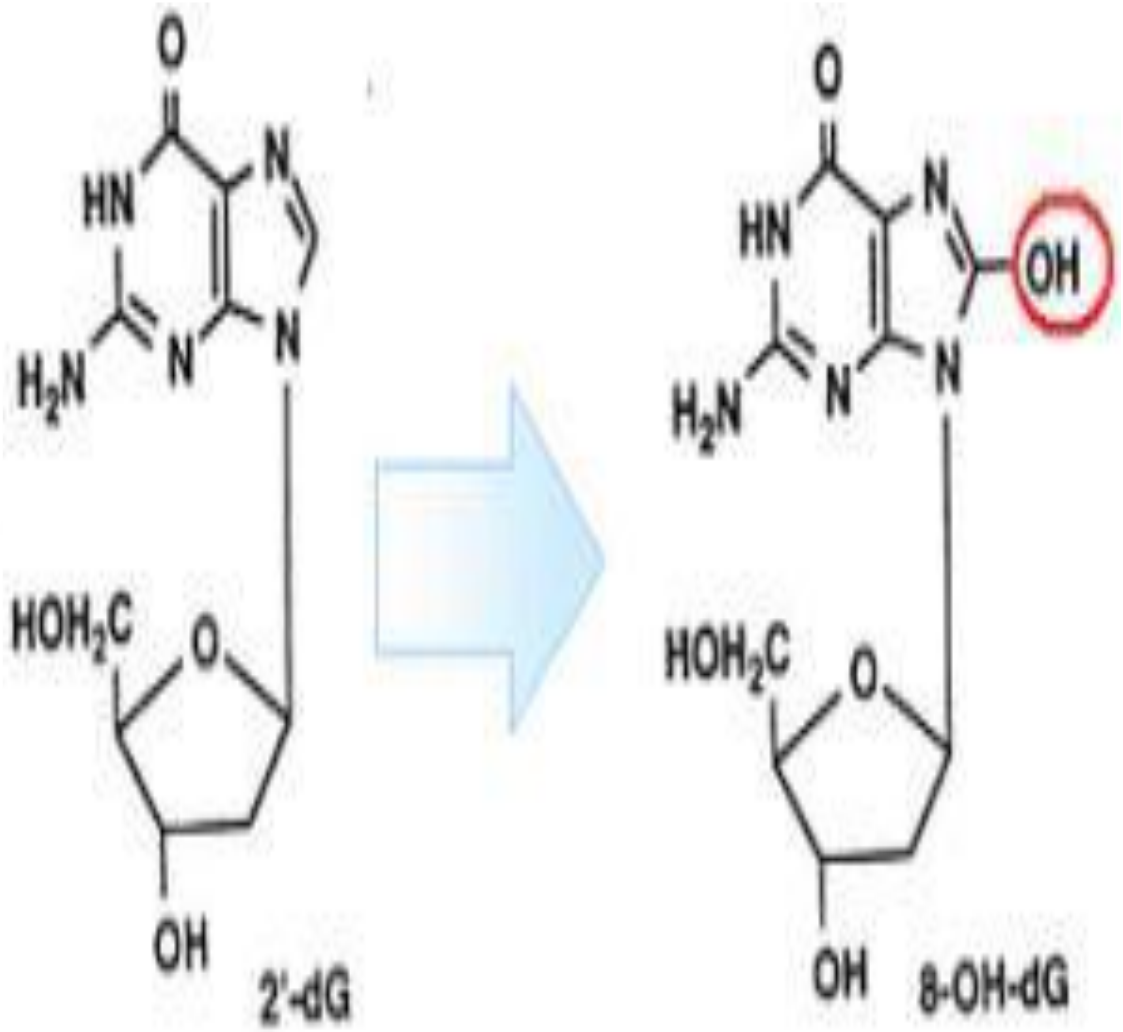
2.2.4. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin ve Oluşum Mekanizması

Reaktif oksijen türleri DNA'da 100'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşumuna neden olmakla birlikte, en sık bozukluk guanozin biriminde gözlenmektedir. 8-OHdG oldukça duyarlı ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı göstergesidir (Şekil 2). 8-OHdG, adenin ile yanlış eşleşir ve yüksek sıklıkta G-T transversiyonuna neden olur (106, 111-114).

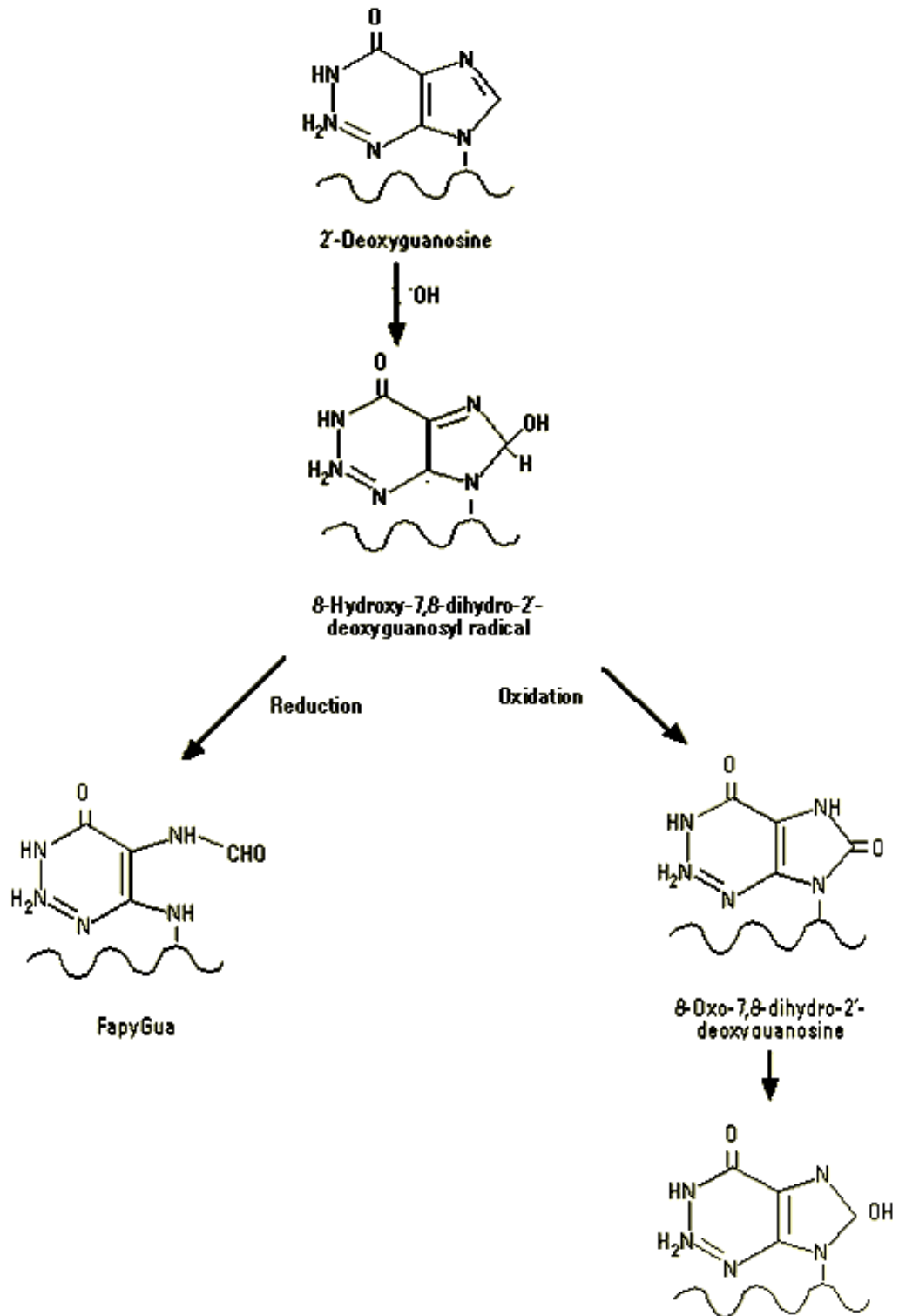


Şekil 7. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (91).

8-OHdG modifiye bir bazdır. Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır. Oksidatif yıkım sonucu deoksi guanozin oluşur, dG (deoksiguanozin) dört doğal nükleotid içinde en kolay okside olandır. Belirlenen bölgelerde lezyonlar içeren oligonükleotidlerin biyokimyasal, biyofiziksel ve biyolojik incelenmesi, DNA lezyonlarının etkileri için bir moleküler temel oluşturmaktadır (116, 117). Guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşur (Şekil 8).



Şekil 8. Oksijen radikalleri ile 8-OHdG oluşumu (115).



Şekil 9. Ortak DNA lezyonları 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin (FapyGua) ve (8-OHdG)'in oluşum mekanizması (118).

2.2.5. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin Oluşum Nedenleri

8-OHdG oksidatif stres ve oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olarak önemi artmaktadır. DNA ekzojen ve endojen kaynaklı oksidanlardan gelen oksidatif hasara maruz kalmaktadır. Oksidatif hasara yolaçabilen her tür maddenin DNA hasarına ve dolayısı ile 8-OHdG oluşumunda rol oynaması beklenen bir durumdur. Bilinmektedir ki çeşitli kimyasal maddeler 8-OHdG düzeyinde artışa neden olmaktadır. Etil alkol, 3-metil alkol-4 dimetilaminoazobenzen, demir nitrilotriasetat (Fe-NTA), asbestos gibi kimyasal maddelerin yapılan deneylerden sonra, yemek borusu, karaciğer, böbrek ve akciğerde, 8-OHdG düzeylerinde artış olduğu gözlemlendi. Karsinogenezisin oluşum mekanizmalarından biri de doku DNA'sında 8- OHdG oluşumunun kaynaklandığı düşünülmektedir (115).

Ek olarak sigara, kadmiyum, mazot (dizel) gibi hergün maruz kaldığımız kimyasal maddelerin deneysel olarak uygulandığı çalışmalarda da 8-OHdG düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (115).

2.2.6. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin Düzeylerinin Klinik Önemi

DNA'nın kimyasal bütünlüğünü korumak, genetik bilgi taşıması nedeniyle çok önemlidir. DNA biyopolimerler ile reaksiyona giren endojen ve eksojen etkenlere maruz kalmaktadır. DNA hasarı, yaşlanma ve kanser gibi pek çok farklı hastalıkların oluşmasında sebeptir (116). Kolon kanseri, diyabet, hipertansiyon, alzheimer hastalarında, 8-OHdG düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (119,120).

DNA oksidasyonu bir ölçüsü olarak 8-OHdG ortaya çıkışı, genellikle şeker hastalığı, kalp damar hastalıkları ve kanserde sıklıkla gözlemlendiği üzere oksidatif DNA hasarının takibinde yeni bir metod olmuştur. Guanin, molekülün 8. pozisyonuna bir hidroksil grubunun katılmasıyla oksidasyona en meyilli nükleik asittir. 8-OHdG artışı nedenleri arasında ateroskleroz ve hiperglisemi de vardır (121).

Süperoksit anyon ve nitrik oksit gibi ROS, antioksidan sistemlerini etkisiz hale getirirler ve vücutta oksidatif stres gelişmesine neden olurlar. ROS'nin başlıca hücrel hedefleri, membran lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlardır.

Oksidatif stresin çeşitli hastalıkların ve yaşlanma sürecinin gelişmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. 8-OHdG, DNA reaktif oksijen türleriyle yıkımlandığı zaman

meydana gelir. 8- OHdG insan ve hayvanlarda idrar, serum ve dokuda belirlenebilir ve oksidatif stresin en hassas biomarkırlarından biridir. Ayrıca dokudaki 8-OHdG düzeyleri de, organlardaki oksidatif stresi gösterir (121-123).

Oksidatif stres ve oksidatif DNA hasarının bir belirtici olan 8-OHdG'in miktarı arttıkça idrarla da atıldığı bilinmektedir. Okside DNA devamlı onarılır ve okside bazlar idrarla devamlı olarak atılır. Üriner 8-OHdG ölçümü oksidatif hasarın bir indikatörü olarak yararlı olabilir (124,125).

Tip-1 diyabeti olan hastalarda, tanı alındığında yapılan idrardaki 8-OHdG ölçümü baz alınarak, artan oksidatif stres ve veziküler komplikasyon riskinin hesaplanabileceği bildirilmiştir (126).

Diyabetik hastalardaki idrar 8-OHdG seviyesi sağlıklı nesnelerin idrarından daha yüksek bulunmuştur. 8-OHdG'in idrarla atılımı, mikroalbüminüri atışı ile birlikte (127).

Oksidatif doku yıkımının göstergeleri olan lipit peroksitleri ve 8-OHdG albüminüri ile birlikte diyabetik ratların böbreklerinde de artmıştır (128).

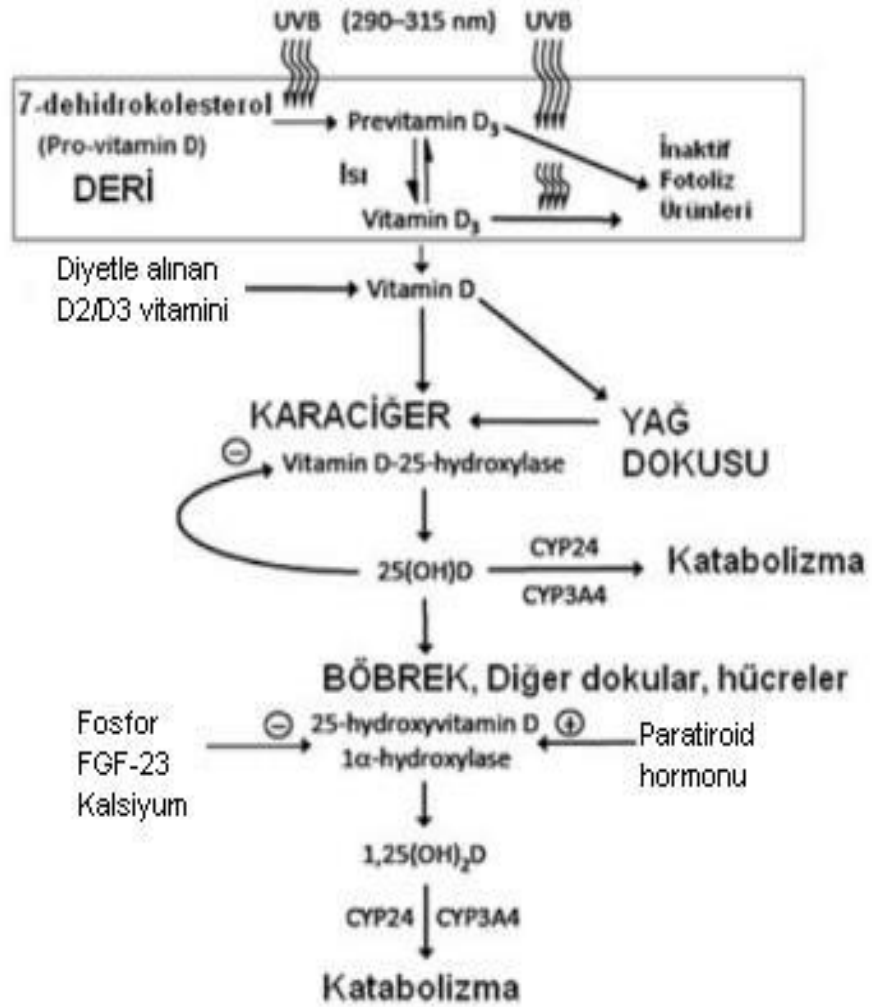
2.3. D VİTAMİNİ

D vitamini antiproliferatif, prodiferansiyatif, immünomodülatör ve proapoptotik fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur (129,130).

2.3.1. D Vitamin Sentezi, Etki Mekanizması ve Metabolizması

D vitamini steroid yapıda bir hormon olup vücutta kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynamaktadır. Gıdalarla alınan ergokalsiferol (D2) ve deride sentezlenen kolekalsiferol (D3) olan iki kaynağı vardır ve ortak yolakta metabolizmaları ilerlediği için D vitamini olarak anılırlar. Epidermiste 290-315 nm dalga boyundaki ışınlar 7-dehidrokolesterolün (provitamin D3) nonenzimatik fotolizasyonu ile önce previtamin D3'e sonra da ısıya duyarlı izomerizasyon ile vitamin D3 oluşur. Güneşin ultraviyole-B (UVB) ışınlarının katkısıyla D vitaminin %90-95'i bu yolla üretilmektedir. Güneş ışığından yeterli düzeyde faydalananların ayrıca D vitaminini almalarına gerek yoktur. Deride previtamin D3 oluşunca, vitamin D3 veya nötr şekil

olan takisterol ve lumisterol gibi yan ürünlere dönüşür. Bu mekanizma kişiyi vitamin D fazlalığından korur. Sentez edilen D vitaminin çoğunluğu serumda D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) ile taşınmakta iken %1-3 'lük bölümü serbest halde olarak dolaşımda bulunmaktadır. Hedef doku reseptörlerine D vitamininin etki edebilmesi için karaciğerde sitokrom p450-25 hidroksilaz (CYP27A1) ile 25-OH D daha sonrasında böbrekte 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) ile 1,25-OH D (1,25 dihidroksi vitamin D-aktif vitamin D)'ye dönüşmesi gerekmektedir. Yağda eriyen vitaminlerden olan D vitamini yağ dokusunda depolanmaktadır. Bu sayede yarı ömrü çok daha uzun olmaktadır. 25-hidroksilaz enzimi D vitamini sentezindeki en önemli enzimlerdendir ve dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25-OH D oluşturur. Aktif vitamin D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 3,5-21 saat arası değişmektedir. DVBP olmayan farelerde serum kalsiyum, parathormon (PTH) değerleri normal olmasına rağmen, dolaşımdaki 25-OH D ve 1,25-OH D'nin düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu durum DVBP'nin hücre içine girerek hedef organ etkisi gösterecek olan 1,25-OH D düzeyleri hakkında tam bilgi veremediğini göstermektedir. Bu sebepten D vitamini hakkında en iyi bilgi veren parametre yarılanma ömrü 15-20 gün olan 25-OH D düzeyleridir (129-133). Şekil 10'da D vitaminin metabolizması gösterilmiştir (129).



Şekil 10. D vitamini metabolizması (129)

1-alfa hidroksilaz ve D vitamini reseptör (DVR) geni renal hücre haricinde deri, prostat, akciğer, meme, paratiroid, kemik doku, kolon, monosit ve makrofajlarda da mevcuttur. Üretilen D vitamininin intakrin veya parakrin faktör ile etki gösterdiği ve sarkoidoz, granülamatöz hastalık, gebelik, tüberküloz, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar haricinde dolaşımdaki aktif D vitamin düzeylerini etkilemediği söylenmektedir. Aktif D vitamini, hücre çekirdeğinde bulunan VDR ile ilgili hücre içindeki etkisini gerçekleştirmektedir. VDR; tiroid hormon, retinoik asit, steroid hormon reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Reseptör

düzeylerindeki etki direkt olarak gen transkripsiyonunun regüle edildiği, saatler veya günler içinde gerçekleşen genomik etki ile veya dakikalar içinde gerçekleşen iyonların membran geçişini değiştiren (kalsiyum, klor) ya da hücre içi iletim yollarını siklik AMP (cAMP), protein kinaz A (PKA), fosfolipaz-C (PLC), fosfatidilinositol 3(PI-3) kinaz, mitojen aktive protein (MAP) kinaz aktive eden nongenomik yol ile olmaktadır. VDR geninde protein sekansındaki değişiklikler sonucunda kalsiyum metabolizması yanı sıra, hücre proliferasyonu ve immün fonksiyonların etkileneceği değişiklikler ortaya çıkabilir (129,130).

Aktif vitamin D'nin total genomun %0,8-5'ini regüle ettiği anlatılarak, D vitaminin hücre büyümesi, farklılaşması, transport, apoptozu, adezyon ve oksidatif stres gibi pek çok olayda görev alması açıklanmaktadır (134). Aktif D vitaminin ana görevi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırmak ve PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor homeostazisini sağlayarak kemik mineral dansitesini en optimal düzeyde tutmaktır. D vitamini yetersizliği/eksikliğinde kalsiyum emilimi %10-15 civarlarında iken, D vitamini varlığında bu oran %30-80'ler arasında olmaktadır(131,133).

2.3.2. D Vitamin Durumunun Değerlendirilmesi

Normal D vitamini düzeyi; rikets, osteomalazi gibi hastalıkları engelleyen, alınan kalsiyumun optimal şekilde emilimini sağlayarak serum PTH düzeylerini normal aralıkta tutan değer olarak bilinmektedir. Çocukluk çağında D vitamin eksikliği için kesin belirlenmiş bir 25-OH D düzeyleri henüz bilinmektedir. D vitamini eksikliğinde bağırsaklardan kalsiyum emilimi azaldığında serum PTH düzeylerinde artış olup, PTH 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak 1,25-OH D düzeylerini yükseltir ve vücuttaki kalsiyum dengesini kemiklerden mobilize edilerek sağlamaya çalışmaktadır. Bundan dolayı serum PTH düzeylerinin yükselmesine neden olmayacak en düşük D vitamini düzeyleri eksiklik için eşik kabul edilmektedir (129-133).

'Endocrine Society' 2011 yılında vitamin D eksikliğini tanımlamak için eşik değeri <20 ng/ml (<50 nmol/L) olarak belirlemiş, 21-29 ng/ml (52,5-72,5 nmol/L) arasını yetersizlik, >30 ng/ml (>75 nmol/L) düzeylerini ise optimal düzey olarak kabul etmiştir (135,136).

Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği tarafından ise 25-OH D düzeyleri; <15 ng/ml (<37,5 nmol/L) ise eksiklik, 15-20 ng/ml (37,5-50 nmol/L) yetersizlik, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli kabul edilmiştir (137).

‘Institute of Medicine’ (IOM) komitesi tarafından kalsiyum ve D vitamini alımı konusunda 2011 yılında yayınlanan uzlaşısı raporunda 20 ng/ml'nin üzerindeki 25- OH D düzeylerini tüm bireyler açısından kemik sağlığı için yeterli kabul etmiştir (138).

‘British Paediatric and Adolescent Bone Group’ tarafından 2012 yılında yayınlanan çalışmada D vitamininin iskelet sistemi üzerine olan etkisine değinilerek, 25-OH D düzeyleri <10 ng/ml (25 nmol/L) olduğunda kemik mineralizasyonunun bozulduğu bildirilmiş ve 25-OH D; <10 ng/ml (25 nmol/L) ise eksik D vitamini, 10- 20 ng / ml (25-50 nmol/L) ise yetersiz D vitamini, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli D vitamini olarak sınıflandırılmıştır (139).

‘Endocrine Society’ tarafından 2016 yılında yayınlanan son uzlaşısı raporuna göre ise 25-OH D düzeyleri; <12 ng/ml (30 nmol/L) ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L) ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli D vitamini olarak belirlenmiştir (140).

Ömür yıldız ve arkadaşlarının Türkiye’de yapmış oldukları ‘kış aylarında gebelerde anne-bebek D vitamini korelasyonu’ adlı çalışmada annelerin D vitamini ortalamasını $11,5 \pm 5,9$ ng/mL, kordon kanında ise $10,9 \pm 5,9$ buldular.(141)

2.3.3. D Vitamin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Ultraviyole-B ışınları D vitamini sentezi için en önemli bileşendir. Ozon tabakasını etkileyen ve UVB ışınlarının etkisinin azaldığı herhangi bir durumda (aerosoller, hava kirliliği, nitrojen artıkları vb) vitamin D sentezi de önemli ölçüde azalır. D vitamini sentezi için en önemli çevresel faktör mevsimdir. UVB ışınlarının dünyaya ulaştığı açı (zenith açısı) dikleştikçe güneş ışınları oblikleşir. Bu nedenle 35 derece kuzey enlemin üzerinde kalan ülkelerde güneş ışınları D vitamini sentezi için yeterli olmamaktadır. Güneş ışınlarının yeryüzüne en yoğun ulaştığı zaman havanın açık olduğu yaz aylarında gün ortasıdır. Kış ayları sentezin en az görüldüğü aylardır. Güneşlenme zamanı, süresi, güneşe maruz kalan deri yüzeyi de D vitamini sentez miktarı için değerlidir. Koyu renkli giysiler ve giyinme tipi UVB’nin deriye ulaşmasını engelleyerek deriden D

vitamini sentezini azaltır. Koyu tenli olan kişilerde melanin pigmenti UVB fotonlarını absorbe edebilmek için provitamin D3 ile yarışa girdiği için koyu tenli olanların aynı miktarda D vitamini sentez edebilmeleri için 10 kat kadar daha uzun süre güneşte kalmaları gerekmektedir. Koruma faktörlü kremler UVB ışınlarını yüksek oranda absorbe ederek D vitamin sentezini engeller. Kistik fibrozis, çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı, karaciğer hastalığı gibi biyoyararlanımın düştüğü durumlarda D vitamini eksikliği görülmektedir. Bu faktörler dışında prematürite, uzun süre anne sütü verilmesi, besinlerle yetersiz D vitamini alınması, obezite, gebelik ve laktasyon dönemleri, D vitamini metabolizmasını artıran ilaç kullanımı (antiepileptikler, steroidler, antifungal ilaçlar), granüloamatöz hastalıklar, böbrek hastalıkları da vitamin D düzeylerini etkilemektedir (129-133).

Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre D vitamin eksikliği prevalansı %8-61 olarak bulunmuştur (150). Dünyada farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda sağlıklı pediatrik yaş grubunda %7-68 oranında vitamin D eksikliği, %19-61 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir (139).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda vitamin D yetersizliğinin Tip 1 ve Tip 2 DM, multiple skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve 16 farklı kanser ile ilişkisi bildirilmiştir. Ancak araştırmalar daha çok vitamin D eksikliği olan bölgelerde ilişki gösterirken, vitamin D düzeylerinin normal olduğu yerlerde kanser gelişimi üzerine etkisi belirsizdir. Özellikle buzdağının görünmeyen kısmı olan subklinik D vitamini yetersizliği (PTH eşik değerin üstünde, D vitamini yetersizlik dozunda) sıklığı artmaktadır. Risk faktörlerinin bilinmesi, önlenmeye yönelik tedbir alınması gerekir(131-134).

2.3.4. Günlük D Vitamin Gereksinimleri

Vücudumuzda bulunan D vitaminin %90-95’i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilmektedir. Bu sebepten D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Diyetle alınması gereken günlük D vitamini gereksinimi bireyin bulunduğu coğrafyaya, hava kirliliğine, güneşlenme durumuna, güneşlenme saatine, ten rengine, genetik yapıya, beslenme durumuna, yaşam tarzına, açık havadaki giysi durumuna bağlı olarak değişebilmektedir (131,142,143).

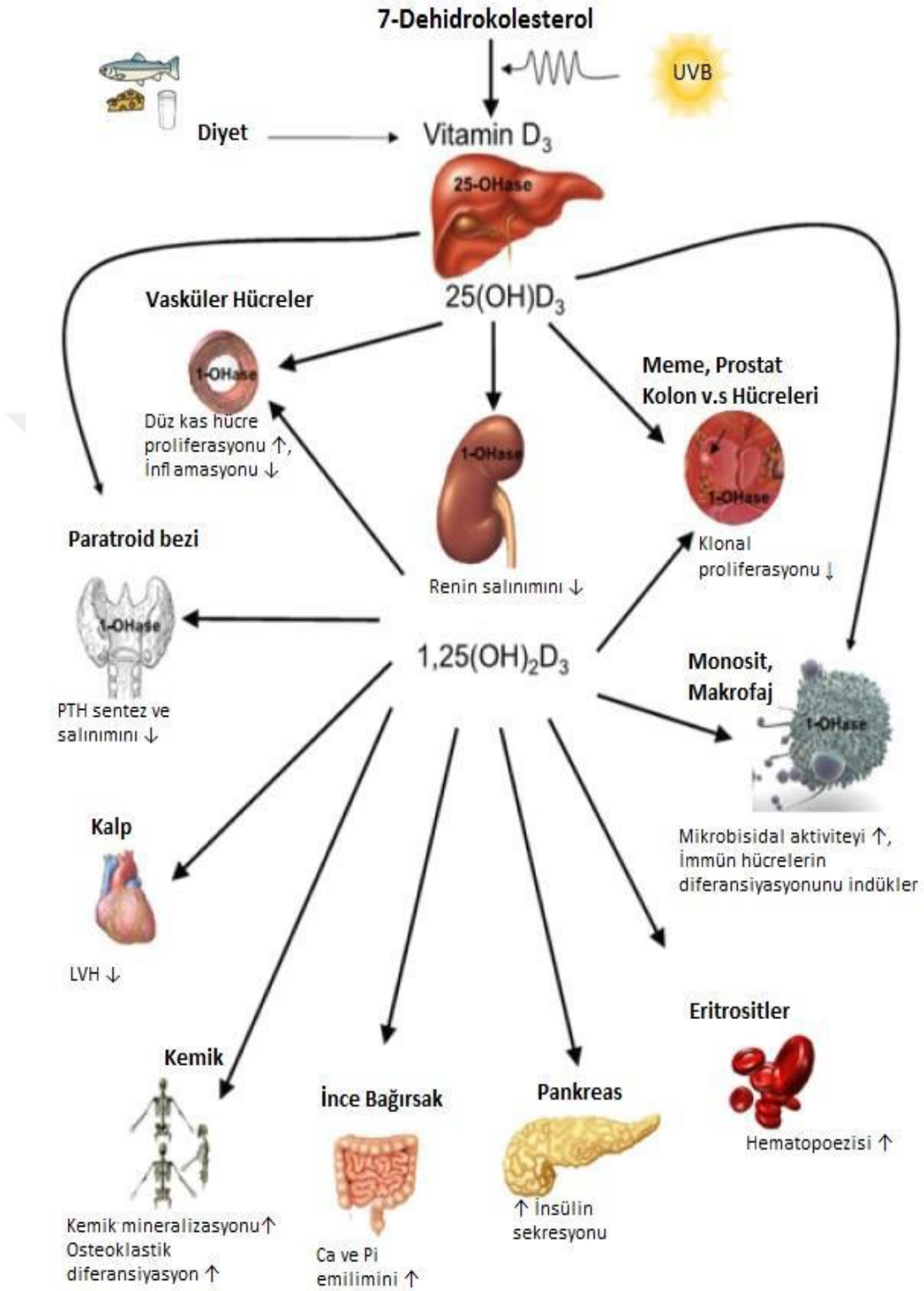
D vitamini eksikliğini önlemek için, Institute of Medicine(IOM) ve Endocrine Society'ye göre, günlük alınması önerilen D vitamini düzeyleri aşağıdaki Tablo 3'de listelenmiştir ($1\mu\text{g} = 40\text{IU}$)(144,135).

Tablo 3: Önerilen günlük D vitamini düzeyleri

	IOM önerileri (günlük)	Endocrine Society önerileri (günlük) (D vitamini eksikliği riski olanlar için)
0-12 ay	400 IU (10 μg)	400-1000 IU
1 – 18 yaş	400 IU (10 μg)	600-1000 IU
19-70 yaş	400 IU (10 μg)	1500-2000 IU
Gebelik 14-18 yaş	400 IU (10 μg)	600-1000 IU
Gebelik 19-50 yaş	400 IU (10 μg)	1500-2000 IU
Laktasyon 14-18 yaş	400 IU (10 μg)	600-1000 IU
Laktasyon 19-50 yaş	400 IU (10 μg)	1500-2000 IU

2.3.5. D Vitaminin Etkileri

D vitamininin etkileri genel olarak iki başlık altında toplanabilir. Şekil 11'de iskelet sistemine olan etkileri ve iskelet sistemi dışındaki etkileri gösterilmiştir (145).



Şekil 11: D vitamini sentezi, metabolizması ve hedef dokuları (145).

2.3.5.1. İskelet Sistemine Etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan Ca'nın sadece %10-15'i, Pi'nin %60'ı emilmektedir. Aktif D vitamininin, DVR ile etkileşimi sonucu Ca emilimi %30-40'a, Pi emilimi %80'e çıkmaktadır (146,147). D Vitamininin osteoblastik ve osteoklastik hücre tiplerinin farklılaşmasında rolü vardır.

Organizmada D vitamini düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaklardan Ca emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1-alfa hidroksilaz enzimi aktiflenmekte ve 1,25(OH)₂D düzeyi yükselmektedir (148-151). Bu durumda D vitamininin kemiklerden Ca salınımını arttırıcı etkisi devreye girmektedir. Organizma için serum Ca düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)₂D ve PTH'nın ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden Ca salınımı artarak serum Ca düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır. İşte nutrisyonel raşitizm şekli D vitamini veya Ca yetersizliği sonucu organizmanın Ca dengesinin barsak emilimi yerine, kemiklerden Ca salınımı ile sağlandığı bu süreç sonunda gelişmektedir.

Yetersiz Ca alımı ve/veya Ca emilimini bozan beslenme şekli nedeniyle oluşan negatif Ca bilançosunun serum 25(OH)D düzeyi normal olan çocuklarda raşitizme neden olması ve raşitizm bulgularının yalnızca yeterli Ca verilmesi ile düzelmesi raşitizm gelişimi için D vitamini yetersizliğinin şart olmadığını göstermektedir (131). PTH normal veya düşük serum Pi düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktifler, kemikte bir denge sağlamaya çalışmaktadır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür, osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini arttırmaktadır. Bütün bu nedenlerle, organizma açısından en ideal durum, serum 25(OH)D düzeyinin, PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan/emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır. Aksi durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25(OH)₂D düzeyi nedeniyle kemik yapım/yıkımı (turnover) artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir.

Osteomalazi

Raşitizm, gelişmesini tamamlamamış (epifizlerin açık olduğu dönemde) kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır ve bu durumdan hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir. Osteomalazi ise, epifizler kapandıktan sonra, eskimiş kemik dokusunun tamiri sırasındaki mineralizasyon yetersizliği ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır (131,152,153).

Osteomalazi çoğu zaman bulgu vermez. Başlıca semptomları yaygın kemik ağrısı, kemik hassasiyeti (geceleri ve baskı ile artan), proksimal kas güçsüzlüğü ve kas dokusu kaybıdır.

Laboratuvar Tanısı

Hipokalsemi, hipofosfatemi, artmış ALP ve artmış PTH düzeyi osteomalazinin klasik laboratuvar bulgularıdır (152,153).

Etyolojiye ve osteomalazinin derecesine göre serum değerleri değişebilir. Osteomalazi şüphesi olan hastalarda serum Ca, Pi, PTH, alkalen fosfataz (ALP), kreatinin, ve 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümü yapılmalıdır.

- ✓ Kırık düşündürecek semptomların varlığında radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.
- ✓ DXA (Dual energy x-ray absorptiometry) ölçümünün tanıda yeri yoktur.
- ✓ Kesin tanı biyopsi ile konulur (152).

2.3.5.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Yapılan çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında birçok işlevi olduğunu göstermektedir. D vitamininin böbrek dışında sentez edildiğine dair ilk bulgular, 1980'li yıllarda hiperkalsemisi olan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde aktif D vitamini yüksekliği saptanması sonucunda bildirilmiştir. Ardından bu özelliğin deri, meme, kolon, bağışıklık hücreleri, prostat, akciğer, beyin gibi dokularında da olduğu bulunmuş ve bu dokuların, D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D vitaminine yanıt verdiği gösterilmiştir (145,154-157).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamıza 01.03.2017-01.09.2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine İUGG nedeniyle başvuran 36 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak üçüncü trimesterde sağlıklı gebeliği olan 36 gebe dahil edildi. Hastaların tamamının ultrasonografik verileri, doppler parametirleri, demografik verileri kaydedildi ve prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm gebelerden hasta bilgilendirilmiş onam formu alındı. Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu ‘nun 10.04.2017 tarih ve 2017/142 sayılı onayı ile çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya alınan fetuslarda ; fetal anomali , fetal kromozomal anomalisi , fetal enfeksiyon, erken membran rüptürü , doğum ağırlığı 10. Persentilin üzerinde olan hastalar, doppler parametrelerinin eksik ölçüldüğü vakalar,çoğul gebelikler ve annede kronik hastalık (akut ve kronik karaciğer hastalıkları, hipotiroidi, hipertiroidi, trombofililer, gestasyonel diyaber, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus ,preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon ,konnektif doku hastalıkları) , sigara kullanan gebeler ve serumda bulunan enzimlerin düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hastalarda; ultrasonografik olarak kafa çevresi, biparyetal çap, abdominal çevre, femur uzunluğu ölçüleri kullanılarak fetal ağırlık saptandı ve amniyotik sıvı hacmi hesaplandı. Doğduktan sonra tüm bebekler tartıldı ve ağırlıkları 10. persentilin altında olanların intrauterin gelişme geriliği tanısı teyit edildi.

Çalışmaya katılan hastalardan detaylı bir anamnez alındı. Hastaların özgeçmişleri, soygeçmişleri ve demografik özellikleri sorgulandı. Gebelerin yaşı(yıl), boyu(cm), ağırlığı(kg) ,gravida (adet), abortus(adet), parite(adet), yaşayan(adet), son adet tarihi bilmiyorsa erken haftalardaki ultrasonuna göre hesaplanarak düzeltilmiş son adet tarihi tespit edildi, kan basıncı(mm hg) ölçüldü ve kayıtları tutuldu.

Fetal monitör aracılığıyla yapılan 20 dakikalık bir izlemde fetal kalp atımında en az 15 atımlık 15 saniye süren iki yükselme izlendiğinde nst reaktif olarak kabul edildi. Nonreaktif hastalarda nst 40 dakikaya uzatıldı.

Bebek doğduğunda ilk solunumunu yapmadan kordon kelimplendi ve plasenta ayrılmadan vakalardan umbilikal arter belirlenerek heparinli enjektöre yaklaşık 2-3 cc kan alındı ve hemen kan gazı cihazı ile değerlendirildi. Ph 7.20'nin altında ise asidoz kabul edildi.

3.2 Kan Örneği

Hasta ve kontrol grubundan serum analizi için ön kol antekübital venden alkollü pamuk ile silindikten sonra yaklaşık 5 cc periferik kan alındı ve jelli tüpe konuldu. Alınan örneklerin oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra en geç 15 dakika içerisinde 4000 dv/dk'de 10 dk santrifüj edildi. Ependorf tüplere konularak -80 santigrat dercede muhafaza edildi. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmadı.

Alınan örnekler, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Yöntem:

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Kikare testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearmanrank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler için tanıtıcı istatistikler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için tanıtıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0version kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4-BULGULAR

Çalışmamıza 01.03.2017-01.09.2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine İUGG nedeniyle başvuran 36 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak üçüncü trimesterde sağlıklı gebeliği olan 36 gebe dahil edildi.

Tablo 4: Anne için sayısal değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılması

Değişkenler	IUGG(n=36) Ort±SD	Kontrol(n=36) Ort±SD	P
Yaş	26,7500±6,20311	29,1944±5,77591	0,067
Gravida sayısı	3,2778±2,15951	4,3333±2,77746	0,070
Abort sayısı	,6111±1,02198	,8333±1,84391	0,777
Vücut Kitle İndeksi	28,4194±5,61873	31,0500±5,65875	0,149
Hemoglobin	12,3758±1,38114	11,6250±1,39230	0,012
25-OH D	10,6925±6,41295	12,7597±12,73476	0,787
8-OHdG	1,8798±0,61002	1,8058±0,42276	0,581

*: p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunun anne yaşı, gravida sayısı, abort sayısı, vücut kitle indeksi, d vitamin ve 8-OHdG değeri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır.

Kontrol grubunun hemoglobin değeri hasta grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Tablo 5: Bebek için sayısal değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılması

Değişkenler	IUGG(n=36) Ort±SD	Kontrol(n=36) Ort±SD	P
Gebelik haftası(gün)	256,1667±17,69342	265,9722±7,51945	0,045
Bebeğin boyu (cm)	42,9167±4,45533	49,5833±1,18019	0,001
Bebeğin ağırlığı (gram)	2073,6111±525,06409	3278,3333±349,32179	0,001
Apgar 1. Dakika	6,8611±1,53349	7,4167±,84092	0,060
Apgar 5. dakika	8,3611±1,26836	8,6944±,70991	0,115
Kan gazı(ph)	7,3052±,08676	7,3461±,06006	0,026
Afi*	6,3333±5,13809	9,4167±2,47704	0,001

*: p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. Amniotic fluid index

Hasta grubunun gebelik haftası, bebeğin boyu ve bebeğin kilosu kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Hasta grubunun 1. Dakikadaki apgar skoru ve 5. Dakikadaki apgar skoru kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır.

Hasta grubunun kan gazı ve amniyon su miktarı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Tablo 6: İki grupta ikiz gebeliklerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	IUGG(n=36)		Kontrol(n=36)		P
	yok	var	yok	var	
İkizgebelik %	0	100	0	100	-

*: p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 7: İki grupta eşler arası akrabalıkların istatistiksel olarak karşılaştırılması

	IUGG(n=36)		Kontrol(n=36)		P
	yok	var	yok	var	
Akrabalık %	58,3	41,7	72,2	27,8	0,216

*: p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 8: İki grupta İUGG öyküsünün istatistiksel olarak karşılaştırılması

	IUGG(n=36)		Kontrol(n=36)		P
	yok	var	yok	var	
İUGR Öyküsü %	66,7	33,3	97,2	2,8	0,001

- *: $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 9: İki grupta kan gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

		IUGG(n=36)	Kontrol(n=36)	P
		%	%	
Kan grubu %	Or h+	19,4	27,8	0,321
	Or h-	2,8	2,8	
	Ar h+	55,6	36,1	
	Ar h-	0,0	0,0	
	Br h+	19,4	19,4	
	Br h-	0,0	5,6	
	Ab rh+	2,8	8,3	
	Ab rh-	0,0	0,0	

*: $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 10: İki grupta eğitim durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması

		IUGG(n=36)	Kontrol(n=36)	P
		%	%	
Eğitim durumu %	Okur yazar değil	2,8	11,1	0,536
	İlkokul	44,4	47,2	
	Ortaokul	33,3	25,0	
	Lise	16,7	11,1	
	Üniversite	2,8	5,6	

*: $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 11: İki grupta ev hanımlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

		IUGG(n=36)	Kontrol(n=36)	P
		%	%	
Çalışıyor mu %	Ev hanımı	100	100	-
	Çalışıyor	0,0	0,0	

*: $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 12: İki grupta gelir durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması

		IUGG(n=36)	Kontrol(n=36)	
		%	%	P
Gelir durumu %	Düşük	44,4	41,7	0,468
	Orta	52,8	58,3	
	Yüksek	2,8	0,0	

*: p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 13: İki grupta doktora gitme oranının istatistiksel olarak karşılaştırılması

		IUGG(n=36)	Kontrol(n=36)	
		%	%	P
Takipli mi %	Hayır	13,9	2,8	0,076
	Evet	86,1	97,2	

*: p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 14: İki grupta bebeklerin cinsiyetlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

		IUGG(n=36)	Kontrol(n=36)	
		%	%	P
Cinsiyeti %	Erkek	41,7	55,6	0,238
	Kız	58,3	44,4	

*: p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, hasta grubunda; annenin yaşı ile gravida arasında ($r=0,539, p=0,001$), annenin yaşı ile hemoglobin değeri arasında ($r=0,332, p=0,048$), gebelik haftası ile bebeğin boyu arasında ($r=0,752, p=0,000$), gebelik haftası ile bebeğin kilosu arasında ($r=0,779, p=0,000$), gebelik haftası ile bebeğin 5. Dakika apgar skoru arasında ($r=0,367, p=0,028$), gebelik haftası ile annenin hemoglobin değeri arasında ($r=-0,343, p=0,041$), gravida sayısı ile abort sayısı arasında ($r=0,707, p=0,000$), bebeğin boyu ile bebeğin kilosu arasında ($r=0,854, p=0,000$), bebeğin kilosu ile 5. Dakika apgar skoru ($r=0,334, p=0,046$), bebeğin kilosu ile bebeğin bakılan kan gazı ph değeri arasında ($r=0,381, p=0,022$), bebeğin kilosu ile annenin hemoglobin değeri arasında ($r=-0,351, p=0,036$), bebeğin 1.dakika apgar skoru ile 5.dakika apgar skoru arasında ($r=0,772, p=0,000$), bebeğin 1.dakika apgar skoru ile bebeğin bakılan kan gazı ph değeri arasında ($r=0,428, p=0,009$), bebeğin

5.dakika apgar skoru ile bebeğin bakılan kan gazı ph değeri arasında ($r=0,383, p=0,021$), annenin hemoglobin değeri ile annenin d vitamini değeri arasında ($r=0,454, p=0,005$) ilişki bulunmuştur.

Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, kontrol grubunda; annenin yaşı ile gravid sayısı arasında ($r=0,604, p=0,000$), annenin yaşı ile abort sayısı arasında ($r=0,338, p=0,044$), gebelik haftası ile bebeğin kilosu arasında ($r=0,461, p=0,005$), gravida sayısı ile abort sayısı arasında ($r=0,597, p=0,000$), gravida sayısı ile vki arasında ($r=0,333, p=0,047$), abort sayısı ile amniyon mai miktarı arasında ($r=-0,336, p=0,045$), bebeğin boyu ile bebeğin kilosu arasında ($r=0,539, p=0,001$), bebeğin kilosu ile 5.dakika apgar skoru arasında ($r=-0,469, p=0,004$), bebeğin kilosu ile annenin hemoglobin değeri arasında ($r=0,351, p=0,036$), 1. Dakika apgar skoru ile 5. Dakika apgar skoru arasında ($r=0,779, p=0,000$) ilişki bulunmuştur.

5-TARTIŞMA

İntrauterin gelişme geriliği, fetusun hesaplanan gestasyonel yaşına göre ulaşması gereken ağırlıktan geride kalmasıdır. ACOG intrauterin gelişme geriliğini tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması olarak tanımlar (2).

İUGG tüm gebeliklerin %5-10'unu etkilemektedir (3). İUGG insidansı anne yaşı, ırk, cinsiyet, yüksek irtifada yaşama, sosyokültürel düzey, parite gibi etkenlerle ilişkilidir. Adölesan veya ileri yaştaki annelerin bebekleri küçük olmaya yatkındır. Erkeklerin bebeklerin doğum ağırlığı kız bebeklerden azdır. Deniz seviyesinden uzaklaştıkça, düşük oksijen basıncı sebebiyle doğan bebeklerin doğum ağırlığı daha azdır. Asya ırkının doğum ağırlığı daha düşüktür. Sosyo kültürel seviye düştükçe, yetersiz beslenme ile açıklanamayan azalmış doğum ağırlığı vardır. Primipar ve grandmultiparların bebekleri düşük ağırlıkta olmaya meyillidir (10,11).

Büyüme kısıtlılığı olan infant normal büyüyen infant ile karşılaştırıldığında asfiksi, mekonyum aspirasyonu, respiratuar distress sendromu, masif pulmoner hemoraji, kronik akciğer hastalığı, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi, hipervizkozite, sepsis, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, koagulasyon anormallikleri gelişimine daha yatkındır.

İUGG olan gebelikler riskli gebeliklerdir. Morbidite ve mortaliteyi etkilemesiyle birlikte sağlık harcamalarının yüksek olması sebebiyle uygun şekilde takibinin yapılması çok önemlidir. Bu sebeplerden dolayı tanı ve tedavi amaçlı çalışmalar hala devam etmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda önceden İUGG tanısını koyabileceğimiz, tedavisini düzenleyebileceğimiz iyi bir endokrin test yada biyokimyasal marker bulunamamış olmasının bu konuda hala çalışmaların devam edeceğini göstermektedir.

Bu çalışmamızın amacı İUGG hastalarında ve normal gebelerde serum 25-hidroksi vitamin d ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyelerinin karşılaştırılarak İUGG ile

ilişkinini belirlemek ve bu sayede riskli hasta grubunu saptayarak, bu gebelerin yakın takip altına alınmasını ve bu hastalıktan oluşan fetal mortalite ve morbiditenin azaltılmasını sağlamaktır.

Süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri de, 8-oksiguanin içeren çeşitli lezyonlar oluşturur. Bu tip hasar kendiliğinden gelişebileceği gibi farklı iç ve dış etkenlere bağlı da gelişebilir. Çevresel faktörler gibi ekzojen ve DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücresel olaylar sırasında da endojen olarak genomik DNA'nın bütünlüğünde değişikliklere sebep verebilir (106,107).

Oksidatif stresin, mutagenesis ve karsinogenesis ile seyredebilen DNA hasarını indüklediği bilinmektedir (109). Normal aerobik solunumun yan ürünleri olan aktif oksijen türleri, süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH), oksidatif hasarlara ve bunların sonucunda çeşitli hastalıklara neden olurlar. Oksidatif stresin, farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonlara neden olarak hasara yol açtığı bilinmektedir (110, 106, 111, 112).

DNA'nın kimyasal bütünlüğünü korumak, genetik bilgi taşınması nedeniyle çok önemlidir. DNA biyopolimerler ile reaksiyona giren endojen ve eksojen etkenlere maruz kalmaktadır. DNA hasarı, yaşlanma ve kanser gibi pek çok farklı hastalıkların oluşmasında sebeptir (116). Kolon kanseri, diyabet, hipertansiyon, alzheimer hastalarında, 8-OHdG düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (119,120).

DNA oksidasyonu bir ölçüsü olarak 8-OHdG ortaya çıkışı, genellikle şeker hastalığı, kalp damar hastalıkları ve kanserde sıklıkla gözlendiği üzere oksidatif DNA hasarının takibinde yeni bir metod olmuştur. Guanin, molekülün 8. pozisyonuna bir hidroksil grubunun katılmasıyla oksidasyona en meyilli nükleik asittir. 8-OHdG artışı nedenleri arasında ateroskleroz ve hiperglisemi de vardır (121).

D vitamini antiproliferatif, prodiferansiyatif, immünomodülatör ve proapoptotik fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur (129,130).

Aktif vitamin D'nin total genomun %0,8-5'ini regüle ettiği anlatılarak, D vitaminin hücre büyümesi, farklılaşması, transport, apoptozu, adezyon ve oksidatif stres gibi pek çok olayda görev alması açıklanmaktadır (134). Aktif D vitaminin ana görevi

bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırmak ve PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor homeostazisini sağlayarak kemik mineral dansitesini en optimal düzeyde tutmaktır . D vitamini yetersizliği/eksikliğinde kalsiyum emilimi %10-15 civarlarında iken, D vitamini varlığında bu oran %30-80'ler arasında olmaktadır(131,133).

Endocrine Society' tarafından 2016 yılında yayınlanan son uzlaşi raporuna göre ise 25-OH D düzeyleri; <12 ng/ml (30 nmol/L) ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L) ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli D vitamini olarak belirlenmiştir (140).

ABD Hastalıkları Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention CDC) Tarafından belirtilen D vitamini düzeyleri ise 12 µg/L altında eksiklik, 12-20 µg/L arasında yetersizlik, ≥20 µg/L üzerini ise yeterli olarak kabul etmektedir (158).

T. C. Sağlık Bakanlığı D vitamini düzeyleri konusunda 2011 yılında yayınladığı genelgede 30 µg/L'nin altında olmasını yetersizlik, 10 µg/L'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir (159).

Ömür yıldız ve arkadaşlarının Türkiye'de yapmış oldukları 'kış aylarında gebelerde anne-bebek D vitamini korelasyonu' adlı çalışmada annelerin D vitamini ortalamasını $11,5 \pm 5,9$ ng/mL , kordon kanında ise $10,9 \pm 5,9$ buldular.(141)

Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre D vitamin eksikliği prevalansı %8-61 olarak bulunmuştur (150). Dünyada farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda sağlıklı pediatrik yaş grubunda %7-68 oranında vitamin D eksikliği, %19-61 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir (139).

Yaptığımız çalışmada İUGG olan gebe grubunda 25-hidroksi vitamin d değeri $10,6925 \pm 6,41295$ ng/ml iken kontrol grubundaki gebelerde ise $12,7597 \pm 12,73476$ ng/ml ve p:0,787 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun 25-hidroksi vitamin d değeri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır.

Yaptığımız çalışmada İUGG olan gebe grubunda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyesi $1,8798 \pm 0,61002$ ng/ml iken kontrol grubundaki gebelerde ise $1,8058 \pm 0,42276$ ng/ml ve p:0,581 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun 8-hidroksi-2-deoksiguanozin değeri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır.

Takagi Y. ve arkadaşlarının (160) Temmuz 2003'te yaptığı çalışmada 23 sağlıklı, 13 preeklampitik, 17 IUGR ve 11 preeklampsi + IUGR olan gebelerde plasental dokuda immunohistokimyasal ve Western blot yöntemleri kullanılarak 8-OH-dG, 4-hidroksinonenal, tiroredoksin ve redox faktör-1 sağlıklı gebelere göre; preeklampsi, IUGR, preeklampsi + IUGR gruplarında daha yüksek bulunmuştur.

Wiktor H. ve arkadaşlarının (161) Şubat 2004'te yaptığı çalışmada 18 sağlıklı, 17 şiddetli preeklampsi, 18 IUGR ile komplike şiddetli preeklampsili gebelerde plasental dokulardan plasental sellüler DNA izole edilip 8-OH-dG düzeyi karşılaştırılmış. Sağlıklı ve IUGR ile komplike olmamış preeklampsili grup arasında fark bulunmazken; IUGR ile komplike olmuş şiddetli preeklampsi grubunda 8-OH-dG düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Amnios sıvısı miktarı fetusun iyilik halini belirleyen bir parametredir. Plasenta yetmezliğinde, fetal böbreklere giden kan akımı azalır ve dolayısıyla da fetusun idrar miktarını yansıtan amnion sıvısı azalır. IUGG tanısı konulan olgularda oligohidramniyos, tanıyı destekleyen ve dolayısıyla da plasenta yetmezliğini düşündüren bir bulgudur. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda amniyon sıvı miktarı $6,3333 \pm 5,13809$ iken kontrol grubunda $9,4167 \pm 2,47704$ olarak bulunmuştur. Hasta grubunun amniyon sıvı miktarı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p=0,001$).

Çalışmamızda hasta grubunda gebelik süresi $256,1667 \pm 17,69342$ gün iken kontrol grubunda $265,9722 \pm 7,51945$ gündür. Hasta grubunun gebelik haftası kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p=0,045$).

Çalışmamızda hasta grubunda bebeğin boyu $42,9167 \pm 4,45533$ cm iken kontrol grubunda $49,5833 \pm 1,18019$ cm dir. Hasta grubunun bebeğin boyu kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p=0,001$).

Çalışmamızda hasta grubunda bebeğin kilosu $2073,6111 \pm 525,06409$ gram iken kontrol grubunda $3278,3333 \pm 349,32179$ gramdı. Hasta grubunun bebeğin kilosu kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p=0,001$).

Baschat ve ark. yaptığı bir çalışmada, 26. haftadan önce ve 600 gr altında doğan IUGR' lı yenidoğanın hayatta kalım şansının %50' den az olduğu ve 28. haftaya kadar

fetüsün anne karnında durduğu her gün için yaşam şansının %2 arttığı göstermiştir (162).

İUGG sahip fetüsde doğum zamanı gestasyonel yaş, büyüme kısıtlılığının derecesi, tekrarlayan ultrasonlarda büyüme derecesi, amniotik sıvı volümü, doppler ultrason bulguları, nst ve maternal hastalığın durumuna göre değişir.

Çok prematür İUGG durumunda perinatal mortaliteyi dominant olarak tanı ve doğum esnasındaki gebelik haftası belirler.

Baschat ve arkadaşları(163) 32. haftadan önce doğan 300'ün üzerinde İUGG sahip fetüs de hayatta kalımı %80 olarak saptamış ve kişisel deneyimine göre müdahale eşiğini 29. hafta olarak belirlemiştir.

Negi R. ve arkadaşlarının (164) yaptığı çalışmada prematürite ve doğum ağırlığının derecesi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi anlamak için umbilikal kord kanında oksidatif stres biyobelirteçlerinden MDA ve 8-OHdG'e bakılmış ve preterm düşük doğum ağırlıklı bebeklerin kordon kanlarında 8-OHdG ve MDA seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Fujimaki A. ve arkadaşlarının (165) preeklampitik gebelerde gelişen IUGG ile plasental oksidatif stresin ilişkisini incelediği çalışmada; maternal ve umbilikal serumda reaktif oksijen metabolitleri, uterin arter ve umbilikal arterde pulsatilite indeksi, immunohistokimyasal olarak plasental trofoblastların nükleosunda oksidatif DNA hasarının göstergesi olan 8-OHdG pozitif boyanma oranları ve oksidatif DNA hasarına karşı tamir mekanizması göstergesi olan redox factor-1 'i araştırmışlardır. Çalışmada; 11 sağlıklı, 13 IUGG ile komplike preeklampsi, 10 IUGG ile komplike olmamış preeklampsili gebede sağlıklı gebelere göre hem preeklampitik hem de IUGG ile komplike olmuş preeklampsi grubunda 8-OHdG pozitif boyanma oranı daha yüksek bulunmuştur.

Peter Stein T. ve arkadaşlarının (166) yaptığı çalışmada erken gebelikte idrarda bakılan oksidatif stres biyobelirteçlerinin gebeliğin gidişatı ile ilişkisine bakılmış ve 8-OHdG' in düşük olmasının düşük doğum ağırlığına ve gebelik süresinin kısa olmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

İUGG sadece gebelik dönemini değil bebek doğumundan ölümüne kadar olan süreçteki hayatını etkilemektedir. Fetal morbidite ve mortalitenin azaltılmasını

sağlamak için günümüze kadar binlerce araştırma yapılmış. Tanı ve tedavi metodu olarak yüzlerce marker ve tedavi protokolü önerilmiş fakat tanısını önceden koyan tanı yöntemi henüz yoktur ve oluşabilecek morbiditeleri önleyebilecek bir tedavi protokolü de bulunmamaktadır. Bu belirsizlikler ülkelerin sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmasına neden olmaktadır. Daha önce plasentada oksidatif hasara bağlı plasentadaki 8-OH-dG seviyelerinin hastalığın etyopatogenezinde ve IUGR gelişiminde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda maternal serum 8-OH-dG'in ölçülmesinin İUGG öngörüsü veya erken tanısında uygun yöntem olmadığı anlaşılmaktadır. Maternal D vitamini eksikliği hem annede hem de yenidoğanda bir çok morbiditenin sebebi olabilmektedir. D vitamini antiproliferatif, prodiferansiyatif, immünomodülatör ve proapoptotik fonksiyonları olması nedeni ile İUGG olan gebelerde bir marker olarak kullanabilir miyiz yönündeki sorularımızın cevabı maternal D vitamini ölçülmesinin İUGG öngörüsü veya erken tanısında uygun yöntem olmadığı anlaşılmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız sonucunda intrauterin gelişme geriliği tanısı almış gebeler ile sağlıklı üçüncü trimester gebeler maternal kanda bakılan 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin ve 25-hidroksi vitamin D karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır.
2. Çalışmamıza katılan hasta grubunun yaş, gravida sayısı, abort sayısı, vücut kitle indeksi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır.
3. Kontrol grubunun hemoglobin değeri hasta grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.
4. Hasta grubunun gebelik süresi, doğan bebeklerin boyu, ağırlığı, kan gazı ph değeri, amniyon sıvı miktarı ve gebelik süresi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.
5. Doğan bebeklerin 1. ve 5. dakikada bakılan APGAR skoru arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
6. Hasta grubundakilerin %33,3 oranında İUGG öyküsü varken , kontrol grubunda bu oran %2,8 olarak hesaplandı ve İUGG öyküsünün bulunması ile IUGG arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
7. İki grup arasında eşler arasında akrabalık, bebeklerin cinsiyetleri, kan grubu, annelerin eğitim durumu, çalışıp-çalışmadıkları, gelir durumu ve takiplerine düzenli gidip gitmedikleri karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
8. Hasta grubunda bebeğin kilosu ile boyu arasında pozitif yönde çok güçlü bir ilişki bulunmuştur.
9. Hasta grubunda gebelik süresi ile bebeğin boyu ve bebeğin ağırlığı arasında, gravida sayısı ile abort sayısı arasında, bebeğin 1.dakika apgar skoru ile 5.dakika apgar skoru arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki bulunmuştur.

10. Hasta grubunda annenin yaşı ile gravida arasında, bebeğin 1.dakika apgar skoru ile bebeğin bakılan kan gazı ph değeri arasında, annenin hemogloblin değeri ile annenin D vitamini değeri arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur.
11. Hasta grubunda annenin yaşı ile hemogloblin değeri arasında, gebelik haftası ile 5. Dakika APGAR skoru arasında, bebeğin kilosu ile 5. Dakika APGAR skoru arasında, bebeğin kilosu ile kan gazı ph değeri arasında, bebeğin 5.dakika apgar skoru ile bebeğin bakılan kan gazı ph değeri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur.
12. Hasta grubunda gebelik haftası ile annenin hemogloblin değeri arasında, bebeğin kilosu ile annenin hemogloblin değeri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur.
13. Kontrol grubunda annenin yaşı ile gravida sayısı arasında, 1. Dakika apgar skoru ile 5. Dakika apgar skoru arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki bulunmuştur.
14. Kontrol grubunda gebelik haftası ile bebeğin kilosu arasında, gravida sayısı ile abort sayısı arasında, bebeğin boyu ile bebeğin kilosu arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur.
15. Kontrol grubunda annenin yaşı ile abort sayısı arasında, gravida sayısı ile vki arasında, bebeğin kilosu ile annenin hemogloblin değeri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur.
16. Kontrol grubunda abort sayısı ile amniyon mai miktarı arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur.
17. Kontrol grubunda bebeğin kilosu ile 5.dakika apgar skoru arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur.
18. Çalışmaya katılan gebelerin ortalama D vitamin değeri hasta grubunda $10,6925 \pm 6,41295$, kontrol grubunda ise $12,7597 \pm 12,73476$ bulundu. Her iki grup içinde bir kısmında D vitamin eksikliği ve geri kalan gebelerde de D vitamin yetersizliği tanısını koyabiliriz. Bu konuda hem gebelerimizi hangi besinleri tüketmeleri yönünde detaylı bilgilendirmeliyiz hem de almaları gereken takviye vitaminler konusunda daha kararlı olarak reçetelerimize yazmalı ve kullanıp kullanmadıklarını her vizitte kontrol etmeliyiz.

19. Maternal serum 8-OH-dG'in ölçülmesinin İUGG öngörüsü ve erken tanısında uygun yöntem olmadığı anlaşılmaktadır. 8-OH-dG'in İUGG erken tanısındaki yerini değerlendirmek için maternal serum dışında (örneğin; idrar) numuneler kullanılarak yapılacak yeni ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.



7- KAYNAKLAR

1. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al: Customised antenatal growth charts. Lancet 1992; 339:283-287
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG Practice Bulletin no. 12. Washington DC, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000
3. Garite TJ, Clark R & Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 481-487
4. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol 2002; 99: 490-496.
5. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: 137-148.
6. Cunningham GMP, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Larry CG, Clark S, et al. Fetal growth restriction. Willms Obstetrics. Yirminci baskı. Appleton, Lange Connecticut 1997: 839-851.
7. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. Obstet Gynecol 1984; 64: 303-310.
8. Manning FA. Intrauterine growth retardation. Fetal Medicine. Principles and Practice. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317.
9. Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, Trumble A, Klebanoff MA. Birthweight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. Obstet Gynecol. 1999; 93:943-7.
10. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterin growth restriction. Practise Bulletin No:134. May 2013.
11. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine Growth Restriction. Practice Bulletin No:12, January, 2000

12. Lin CC, Su SJ, River LP: Comparison of associated high risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1535-1542.

13. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996; 87:163

14. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Human Development* 2005;81: 877-887.

15. Nardoza LM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286 :1-13.

16. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy: Management options. 3rd ed. Elsevier Saunders. 2006; 242

17. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82 : 83-90.

18. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroiti R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 976-980.

19. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:1452-1458.

20. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1773-1778.

21. Knox GE. Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 1978; 21: 352-358.

22. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164-174.
23. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 463-467.
24. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:700-7.
25. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; 847
26. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*. 2003; 349:2211–2222.
27. De Wolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 678-685.
28. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993; 4: 59-61.
29. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555-559.
30. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987; 80: 502-511.
31. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *Jama* 2003; 290: 2996-2999.
32. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 916-924.

33. Caruso A, Paradisi G, Ferrazzani S, Lucchese A, Moretti S, Fulghesu AM. Effect of maternal carbohydrate metabolism on fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 8-12.
34. Rode L, Hegaard HK, Kjoergaard H, Lars F, Tabor A, Ottesen B. Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol*. 2007; 109:1309-1315.
35. Stellato TA, Danziegr LH, Burkans D. Fetal salvage with maternal TPN: the pregnant mother as her own control. *J Parenteral Enteral Nutr* 1988; 12: 412–413.
36. Infant-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Ge nin E, Guiguet M, Weinberg C et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002; 347:19–25.
37. McCowan LM, Craige S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in idiopathic“ small-for- gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188:981–985.
38. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 104 :206-208.
39. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: General principles. *Am J Perinatol*. 2008; 25:385-397.
40. Zhu JL, Obel C, Bech BH, Hammer B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007; 110:1326-1334.
41. Stonek F, Hafner E, Philipp K, Heffler LA, Bentz EK, Tempfer CB. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. 2007; 110:363-368.
42. Khong TY, Pearce JM. The placenta in perinatal pathology. In: *Clinical perspectives*. Aspen, Rockville, 1987; 25–45
43. Regnault TL, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies—a review. 2002;119–129

44. Fleisher A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 154: 806–813
45. Carrera JM, Malafre' J, Otero F, Rubio R, Carrera M. Síndrome de mal adaptación circulatoria materna: bases etiopatogénicas y terapéuticas. In: Carrera JM (ed) *Doppler en obstetricia.* Masson-Salvat, Barcelona, 1992; 335–336
46. Gruenwald P. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 1120-1132.
47. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alfafetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 968-974.
48. Cowles T, Tatlor S, Zneimer S. Association of confined placental mosaicism with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 273.
49. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84: 165-74.
50. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol.* 2009;587:3453-8.
51. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, et al. Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks' gestation: Associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:1049
52. Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67 :617-24
53. Van Vugt JM, Kardorp VH, Van Zalen-sprock RM, Van Gejin HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 42:79-83
54. Crane JP, Kopta MM. Comparative newborn anthropometric data in symmetric versus asymmetric intrauterine redartation : *Am J Obstet Gynecol* 1980 Nov 1 ;138 :518 –2

55. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49:295–307.
56. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customized antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106:309-17.
57. Jelks A, Cifuentes R, Ross MG. Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:892
58. Jensen OH, Larsen S. Evaluation of symphysis fundus measurements and weighing during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991; 70:13-16.
59. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch J. Clinical measurements of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1983; 61:438-443.
60. Harding K, Evans S, Newnham J. Screening for the small fetus: a study of the relative efficacies of ultrasound biometry and symphysiofundal height. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995; 35:160–164.
61. Platz E, Newman R: Diagnosis of IUGR: Traditional biometry. *Semin Perinatol.* 2008; 32:140
62. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4:34–48.
63. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol.* 1992; 80:1030–1038.
64. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evolution of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142:47–54
65. Ott WJ, Doyle S, Flamm S, Wittman J. Accurate ultrasonic estimation of fetal weight: prospective analysis of new ultrasonic formulas. *Am J Perinatol.* 1986; 3:307–310
66. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Bors-Koefoed R, Nochimson DJ. Fetal weight estimation formulas with head, abdominal, femur, and thigh circumference measurements. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157:410–414

67. Hadlock FP (1986) Evolution of fetal weight estimation procedures. In: Deter RL (ed) Quantitative obstetrical ultrasonography. Wiley Medical, New York
68. Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M. Predictive value of the femur length to abdominal circumference ratio in diagnosis of intrauterine growth retardation. *Isr J Med.* 1991; 27:131–133.
69. Verburg BO, Steegers EAP, Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hoffman A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: Longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31:388-396.
70. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Impact of asymmetric versus symmetric fetal growth restriction on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2000; 96:321-327.
71. Peipert JF, Donnerfeld AE. Oligohydramnios: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991; 46:325-339.
72. Nicolaidis KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162:387-391.
73. Botosis D, Vrachnis N, Christodoulakos G. Doppler assessment of the intrauterine growth-restricted fetus. *Ann N Y Acad.* 2006; 1092:297–303.
74. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:253
75. American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion 2005; No. 316
76. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:904
77. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008; 32:274
78. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23:171-89.

79. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; 852
80. Owen P, Maharaj S, Khan KS, et al. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001; 97:499
81. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy, 2. The association with morphology at birth. *Early Hum Dev.* 1992; 28:91
82. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al, GRIT study group: Infant well-being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): Multicentred randomized controlled trial. *Lancet.* 2004; 364:483
83. American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal macrosomia. Practice Bulletin No. 22, November 2000a
84. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: Relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33 :44
85. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: Another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23:111
86. Maulik D: Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Clin Obstet Gynecol* 2006,49:320-334.
87. Butt FT, Ahmed B. The role of antepartum transabdominal amnioinfusion in the management of oligohydramnios in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24:453–457
88. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; 853
89. Nelson KB, Grether JK. Cerebral palsy in low-birthweight infants: Etiology and strategies for prevention. *Men Ret Dev Dis Res Rev.* 1997; 3:112

90. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208 :130.e1-6
91. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 501-14
92. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001; 60:5–20
93. Morrison JL, Duffield JA, Muhlhausler BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:669–677
94. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol.* 2010; 34:207–210
95. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical biochemistry.* 1993 ;26: 351-357.
96. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg.* 2004;15(1-2):91-96.
97. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry.* 2007;31:697-702.
98. Erenel G, Erbaş D, Aricioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Medical Journal.* 1992; 3: 243-250.
99. Emerce E. DNA onarım enzimi OGG1 SER326CYS polimorfizmi ile akciğer kanseri ilişkisinin Türk popülasyonunda araştırılması ve oksidatif hasarın biyogöstergesi 8-OHdG ölçümü. ankara: Gazi ÜniversitesiSağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2007.
100. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992; 257: 1220-1224

101. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Turk J Biochem. 2006;31: 41–45.
102. Bulut M: İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler, Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi; 2009.
103. Percival M. Antioxidants. Clinical Nutrition Insights 1998; 98 :1-4.
104. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. Biochemical pharmacology. 1995; 49: 1341-8.
105. Ermiş B. İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi, Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
106. Turner PC, Mc Lannan AG, Bates AD, White MRH. Moleküler Biyoloji. 2. baskıdan çeviri, çeviri editörü: 2004, Prof. Dr. M. Konuk, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
107. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. Turk J Biochem,2007; 32:04-111.
108. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. Free Radic Res, 1996; 25: 57–74.
109. Matos HR, Capellozzi VL, Gomes OF, Di Mascio P, Medeiros MHG. Lycopene İnhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate. Arch Biochem Biophys, 2001; 396: 171–177.
110. Cooke MS, Evans MD, Herbent KE, Lunec J Urinary 8-oxo-20- deoxyguanosine source, significance and supplements. Free Radic Res, 2000; 32: 381–397.
111. Dizdaroglu M. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. Free Radic Res, 1998; 29: 551-563.
112. Williams GM, Jeffrey AM. Oxidative DNA damage: Endogenous and chemically induced. Regul Toxicol Pharmacol, 2000; 32: 283-292.

113. De Martinis BS, De Lourdes-Pires Bianchi M. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by hplc with electrochemical detection. *Pharmacol Res*, 2002; 46 : 129-131.
114. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanism, mutation and disease. *FASEB J*, 2003; 17: 1195-1214.
115. Kasai H. Serial review: oxidative DNA damage and repair: Chemistry-based studies on oxidative DNA damage: formation, repair, and mutagenesis. *Free Radical Biol Med*, 2002; 33: 450-456.
116. Greenberg MM: In vitro and in vivo effects of oxidative damage to deoxyguanosine. *Biochem Soc Trans*, 2004; 32: 46-50.
117. Mc Dorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact*, 2005; 152: 107-117.
118. Cadet J, Berger M, Morin B, Raoul S, Wagner JR. Oxidative damage to DNA. In: *Analysis of Free Radicals in Biological Systems* (Favier AE, Cadet J, Kalyanaraman B, Fontecave M, Pierre J-L, eds). Boston, MA: Birkauser Verlag, 1995; 51-64.
119. Kasai H. A new automated method to analyze urinary 8-hydroxydeoxyguanosine by a high-performance liquid chromatography-electrochemical detector system. *J Radiat Res*, 2003; 44: 185-189.
120. Nakano M, Kawanishi Y, Kamohara S, Uchida Y, Shiota M, Inatomi Y, Komori T, Miyazawa K, Gondo K, Yamasawa I. Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status: a study on 2507 healthy people. *Free Radic Biol Med*, 2003; 35: 826-832.
121. Prabhakar S, Starnes J, Shi S, Lonis B, Tran R. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 2945-2952.
122. Kasai H, Crain PF, Kuchino Y, Nishimura S, Ootsuyama A, Tanooka H: Formation of 8-hydroxyguanine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. *Carcinogenesis*, 1986; 7: 1849-1851.

123. Tsukahara H. Biomarkers for oxidative stress: clinical application in pediatric medicine. *Curr Med Chem*, 2007; 14: 339-351.
124. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci*, 1989; 86: 9697- 9701.
125. Chiou CC, Chang PY, Chan EC, Wu TL, Tsao KC, Wu JT. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and easurement in both bladder and prostate cancers. *Clin Chim Acta*, 2003; 334: 87-94.
126. Hatat I, Kaji M, Hirano S, Shigematsu Y, Tsukahara H, Mayumi M. Urinary oxidative stress markers in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Int*, 2006; 48: 58–61.
127. Tsukahara H, Sekine K, Uchiyama M, Kawakami H, Hata I, Todoroki Y, Hiraoka M, Kaji M, Yorifuji T, Momoi T, Yoshihara K, Beppu M, Mayumi M. Formation of advanced glycosylation end products and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Res*, 2003; 4: 419–424.
128. Ha H, Kim KH. Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stres and protein kinase C. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999; 45: 147-151.
129. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
130. Özkan B. In: Cinaz P. editör. *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 2014; 541-561.
131. Hatun Ş, Bereket A. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-241.
132. Demiral M, Başar S, Kirel B. Endokrin Polikliniğine Başvuran Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri. *Güncel Pediatri Dergisi* 2016;14:60-66.
133. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri Dergisi* 2006; 14: 34-41.
134. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: Multiple Sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-64.

135. Holick MF, Binkley NC, Bischoff, Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911–1930.
136. Holick MF. Vitamin D: Extraskkeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38:141-160.
137. Özkan B, Karagüzel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma. Saka N, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisiinde Uzlaş* 2014; 183-189.
138. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–58.
139. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 565-576.
140. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394-415
141. Ömür Yıldız, Ayfer Aydoğdu Çolak, Işıl Çoker, Hakan Türkön. Vitamin D korrelation between mother and baby during pregnancy in the winter. *Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem* 2012; 37: 146–149.
142. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern. Med. Rev.* 2005 Jun;10:94–111.
143. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009 ;19:73–8.
144. Bender DA, Mayes PA. Vitamins & Minerals. In: Murray R, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ, editors. *Harper’s Illus. Biochem.* 26th ed. {McGraw-Hill} Medical; 2009; 481–497.
145. Valdivielso JM, Cannata-Andía J, Coll B, Fernández E. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009 ;297:1502–1509.

146. Holick MF, Simhan HN, Caritis SN, Bouillon R, Norman AW. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007 19;357:266–281.
147. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:1689–1696.
148. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2062–2072.
149. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81:353–373.
150. Barrett KE, Ganong WF. Ganong's review of medical physiology. New York: {McGraw-Hill} Medical; 2010.
151. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010 ;9:941–955.
152. Sözen T, Gündoğdu S. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2012; 19–26.
153. Melmed S, Williams RH. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia, Elsevier/Saunders; 2011.
154. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2010; 39: 381–400.
155. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D. *Semin. Dial.* 2007; 20: 316-324.
156. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, et al. 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet.* 2001 26; 357:1673–1674.
157. Cross HS, Bareis P, Hofer H, Bischof MG, Bajna E, Kriwanek S, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3)-1 α -hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids.* 2001; 66: 287–292.

158. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. NCHS Data Brief. {US} Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 2011; 59: 1–8.

159. Gebelere D Vitamini Destek Programı [Internet]. T.C. SAĞLIK Bakanl. 2011. Available from: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>

160. Yasushi Takagi · Toshio Nikaido · Toshihiko Toki · Naoko Kita · Makoto Kanai Takashi Ashida · Satoshi Ohira · Ikuo Konishi Levels of oxidative stress and redoxrelated molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction

161. Henryk Wiktor · Marta Kankofer · Ivo Schmerold · Agnes Dadak · Maciej Lopucki · Hans Niederm_ller Oxidative DNA damage in placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies

- 162- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 253-261.

163. Alexander Baschat ,Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction Review, *Early Human Development* 2005; 81: 877-887

164. Negi R, Pande D, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. In vivo oxidative DNA damage and lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress in preterm lowbirthweight infants. *Journal of tropical pediatrics.* 2012; 58: 326-328.

165. Fujimaki A, Watanabe K, Mori T, Kimura C, Shinohara K, Wakatsuki A. Placental oxidative DNA damage and its repair in preeclamptic women with fetal growth restriction. *Placenta.* 2011; 32: 367-372.

166. Peter Stein T, Scholl TO, Schluter MD, Leskiw MJ, Chen X, Spur BW, et al. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free radical research.* 2008; 42: 841-848.