



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**“İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI VE GEBELİK
YAŞINA GÖRE KÜÇÜK FETUS TANISI ALAN GEBELERDE
MATERNAL SERUM VAZOHİBİN-1 VE VAZOHİBİN-2
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI”**

Dr. Ayça Bozoklar

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**“İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI VE GEBELİK
YAŞINA GÖRE KÜÇÜK FETUS TANISI ALAN GEBELERDE
MATERNAL SERUM VAZOHİBİN-1 VE VAZOHİBİN-2
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI”**

Dr. Ayça Bozoklar

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Muhcu

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi sürecimde bilgi beceri ve tecrübelerini aktarma konusunda son derece özverili davranan, tez çalışmalarımında danışmanlığımı da yapan sayın hocam Prof. Dr. Murat MUHCU'ya,

Asistanlarına her daim eğitici ve koruyucu davranan, karakterleriyle bizlere örnek teşkil eden sayın hocalarım Prof. Dr. Erdal KAYA'ya ve Doç. Dr. Ayşegül ÖZEL'e,

Eğitim sürecimde poliklinik, servis, ameliyathane ve doğumhanede karşılaştığım her türlü zorlukta bilgilerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen ve her zaman daha iyi olmam için beni yüreklendiren başta Doç. Dr. Erkan ELÇİ, Op. Dr. Cem YALÇINKAYA, Op. Dr. Didem SOYSAL, Op. Dr. Eser Evrim YOĞURTÇUOĞLU, Op. Dr. Nuran Can GÜLEÇ, Op. Dr. Erdiç ŞİŞMAN, Op. Dr. Ezgi Ceren DALLI ALPER olmak üzere çok değerli uzmanlarıma,

Tez sürecimde her basamakta yardımcı olan ve saat fark etmeksizin her koşulda her soruma sabırla yanıt veren, dikkatli ve özenli yorumları ile tezime büyük katkıları olan, çalışkanlığını ve azmini örnek aldığım Op. Dr. İbrahim KALE'ye,

Hastanemizin birçok alanında beraber çalışma fırsatı bulduğum, uzun ve yorucu çalışma saatlerinde her türlü desteklerini hissettiğim ve her birinden farklı şeyler öğrendiğim çok sevgili ebe, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Çalışma sürecimizde tüm zorlukları beraber aştığımız, beraber eğitim aldığımız ve birbirimizin her anında yanında olduğumuz, bir nevi ailem gibi olan asistan arkadaşlarıma,

Bu dört yıllık zorlayıcı ve bir o kadar da kişinin kendini sorgulamasına sebep olan süreçte her daim yanımda olan sevgili babam Celal BOZOKLAR, annem Payende BOZOKLAR, biricik kardeşim Atakan BOZOKLAR'a

Oksitosin seviyemi sürekli en yüksek noktada tutan üç çocuğuma (kedilerim Tarçın, Badem ve Whiskey) sonsuz teşekkürler.

Dr. Ayça Bozoklar

İstanbul-2022

GİRİŞ VE İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLolar.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FETAL GELİŞME KISITLILIĞI	3
2.1.1.Tanımlama ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidansı	5
2.1.3. Sınıflandırılması	6
2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.1.4.1. Fetal Faktörler	9
2.1.4.2. Maternal Faktörler	11
2.1.4.3. Plasental Faktörler	13
2.1.5. Patofizyolojisi	14
2.1.6. Perinatal Morbidite ve Mortalite	18
2.1.7.Fetal Gelişme Kısıtlılığı Taranması ve Teşhisi	21
2.1.8. Fetal Gelişme Kısıtlılığı Ultrasonografik Teşhisi.....	24
2.1.9. Doppler USG Temel Bilgiler.....	29
2.1.10 Fetal Gelişme Kısıtlılığı ve Doppler USG	33
2.1.11. IUGR Klinik Yönetimi ve Takibi	40
2.2. VASOHİBİN PROTEİN AİLESİ VE GEBELİKLE OLAN İLİŞKİSİ.....	46
3. MATERYAL VE METOD	52
3.1. ARAŞTIRMA POPÜLASYONU	52
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	52
3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ.....	53
3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI.....	53
3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM	54

3.6. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	54
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ.....	74
7. REFERANSLAR	75



TABLolar

Tablo1: Tekil canlı doğumu temel alan gebelik yaşına göre düzeltilmiş yaklaşık doğum ağırlığı (gr) persentilleri.....	23
Tablo 2: Demografik Verilerin Karşılaştırma Tablosu.....	55
Tablo 3: Obstetrik Öykülerin Karşılaştırma Tablosu.....	55
Tablo 4: Ultrason Bulguları Karşılaştırma Tablosu.....	57
Tablo 5: Perinatal Sonuçların Karşılaştırma Tablosu.....	58
Tablo 6: Grup Arasında Örnek Alınan Gebelik Haftası, Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyleri Karşılaştırma Tablosu.....	60
Tablo 7: İki Grup Arasında Örnek Alınan Gebelik Haftası, Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyleri Karşılaştırma Tablosu.....	61
Tablo 8: IUGR Tanılı Hastalarda Vazohibin-1 Düzeyleri ile Klinik Parametreleri İlişki Tablosu.....	62
Tablo 9: IUGR Tanılı Hastalarda Vazohibin-2 Düzeyleri ile Klinik Parametreleri İlişki Tablosu.....	63
Tablo 10: IUGR+SGA - Kontrol Olan Hastalarda Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyi Roc Analiz Tablosu.....	64
Tablo 11: IUGR-Kontrol Olan Hastalarda Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyi Roc Analiz Tablosu.....	65
Tablo 12: SGA-Kontrol Olan Hastalarda Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyi Roc Analiz Tablosu.....	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Fetal büyüme bozukluklarına sebep olan maternal, fetal ve plasental kaynaklı risk faktörleri.....	9
Şekil 2: Hareketli bir alıcıdaki Doppler Etkisi.....	30
Şekil 3: Standart ultrasonik darbe-yankı (PE) görüntüleme.....	31
Şekil 4: Ultrason renkli akış görüntüleme (CFI) (Renkli Doppler Görüntüleme)	32
Şekil 5: (a) Normal dalga formu, (b) End Diastolik Akım Kaybı, (c) Diastol Sonu Ters Dalga.....	35
Şekil 6: Büyüme kısıtlı fetüste fetal Doppler anormalliklerinin görünen zamansal dizisi.....	36
Şekil 7: Normal orta serebral arter Doppler dalga formu.....	37
Şekil 8: (a) Üçüncü trimesterde normal duktus venozus; (b) Bir dalga inversiyonlu anormal dalga formu (ok).....	39
Şekil 9: Şekil, Doppler velosimetri ile değerlendirilebilen ve FGR şüphesi olan fetüslerin tanısında, gözetiminde ve/veya doğum zamanında rol oynayan ana uteroplental-fetal vasküler bileşenleri (A),(B),(C),(D).....	41
Şekil 10: Şekil, erken ve geç şüpheli IUGR'nin farklı klinik ve biyofizik özellikleri.....	43
Şekil 11: TRUFFLE Çalışması Dahil edilme kriterleri.....	45
Şekil 12: VASH1 ve VASH2 genleri ve transkriptleri.....	49

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Abdominal çevre
ACA	: Antikardiyolipin Antikor
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologist
ADA	: Adenozin Deaminaz
AFI (ASİ)	: Amniotik sıvı indeksi
AGA	: Gebelik yaşına göre uygun
ANG	: Anjiogenin
APGAR	: Appearance (cilt rengi), Pulse (kalp hızı), Grimace (uyarılara cevap), Activity (kas tonusu), Respiration (solunum)
APS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
BPD	: Biparyetal çap
BPP	: Biyofizik Profil
CAT	: Katalaz
cDNA	: Komplementer (tamamlayıcı) DNA
CFI	: Renkli akış görüntüleme(Renkli Doppler görüntüleme)
CMV	: Sitomegalovirüs
CPR	: Serebroplasental oran
CRL	: Baş-popo mesafesi
CTG	: Kardiyotokografi
CYP1A1	: Sitokrom P450 Family 1 Subfamily A Member 1
D&C	: Dilatasyon ve küretaj
DEGUM	: Alman Tıpta Ultrason Derneği
DV	: Duktus Venozus
DV-RF	: Duktus Venozus Ters Akım
EC	: Endotel hücreleri
EZH2	: Zeste homolog-2'nin güçlendiricisi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FGR	: Fetal gelişme kısıtlılığı

FL	: Femur uzunluğu
GA	: Gestasyonel yaş
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GRIT	: Büyüme Kısıtlama Müdahale Çalışması
HAMSC	: İnsan amniyotik mezenkimal kök hücreleri
HC	: Baş çevresi
HCG	: Human Koryonik Gonodotropin
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HIF-1a	: Hipoksiyle indüklenen faktör 1 alfa
IUGR	: İntrauterin gelişim kısıtlılığı
ISUOG	: Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Ultrason Derneği
IVF	: İn vitro fertilizasyon
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LGA	: Gebelik yaşına göre büyük fetus
LRP8	: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 8
MCA	: Orta Serebral Arter
MDA	: Malondialdehit
MMP-2	: Matriks metallo-peptidaz-2
MMP-9	: Matriks metallo-peptidaz-9
mtDNA	: Mitokondrial DNA
NICE	: Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
NICU	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
NSD	: Normal spontan doğum
NST	: Non stres test
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PE	: Darbe-yankı
PI	: Pulsatilite Endeksi
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PORTO	: IUGR'da Pediatrik Sağlığı Optimize Etmek İçin Prospektif Gözlem Çalışması
PSV	: Pik sistolik velosite
PW	: Darbe dalgası
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologist
RI	: Rezistans indeksi

SAT(LMP)	: Son Adet Tarihi
SD	: Standart sapma
SFH	: Simfizis Fundal Yükseklik
SGA	: Gestasyonel yaşa göre küçük bebek
SMFM	: Maternal Fetal Tıp Derneği
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPP	: Pediatrik Patoloji Derneği
STV	: Kısa dönem varyasyon
S-to-D	: Sistolik-diyastolik
TERC	: Telomeraz RNA komponenti
TFA	: Tahmini fetal ağırlık
TNFα	: Tümör nekroz faktörü alfa
TORCH	: Toksoplazmozisi, Rubella, Sitomegalovirusu, Herpes Simpleks virusu
TRUFFLE	: Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europa
UA	: Umbilikal Arter
UAD	: Umbilikal Arter Doppler
UA-PI	: Umbilikal arter pulsatilite indeksi
UPCS	: Uteroplasental dolaşım boşluğu
USG	: Ultrasonografi
VASH-1	: Vazohibin-1
VASH-2	: Vazohibin-2
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü
VEGFA	: Vasküler endotel büyüme faktörü A
VKİ (BMI)	: Vücut kitle indeksi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
XO	: Ksantin oksidaz

ÖZET

Amaç: IUGR çeşitli perinatal sonuçları olan ve fetusun fetal yaşam süresinde ulaşması gereken yeterli gelişimi gösterememesi durumuna verilen isimdir. Çeşitli hastalıklara (gestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi vb.) sekonder gelişebilir veya daha sık izole halde de görülebilir.

Fetal büyüme kısıtlaması için klinisyenler tanı koymada, izlemde ve terminolojide sıklıkla ayrılıklara düşmektedirler. Bu nedenle kadın doğum uzmanları tanı ve izlem ve doğum zamanlaması aşamasında belli başlı sorunlar yaşamaktadır. Vazohibin protein ailesi anjiogenezle ilişkili bir protein ilesidir. Literatürde vazohibin ve gebelik arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışma olmasına rağmen IUGR tanılı gebelerde rolü henüz tam olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmada, üçüncü trimesterde preeklampsi veya diğer hastalıkların eşlik etmediği izole fetal büyüme kısıtlılığı ile maternal serum Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Kesitsel tipteki bu çalışma, İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Nisan 2022-Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran 81 gebe ile yapıldı. Üçüncü trimesterde gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA) tanısı almış 28 gebe, intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) tanısı alan 26 gebe ve aynı yaştaki 27 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmada birincil sonuç olarak maternal serum Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 düzeyleri açısından IUGR, SGA ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldı.

Bulgular: En yüksek ortalama maternal serum Vazohibin-1 düzeyi 1391,38 ng/ml ile kontrol grubunda bulunurken, IUGR grubunda 1227,41 ng/ml ve SGA grubunda 1311,15 ng/ml olarak belirlendi. Üçüncü trimester maternal serum Vazohibin-1 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,139$). En yüksek ortalama maternal serum Vazohibin-2 düzeyi 14.34 ng/ml ile kontrol grubunda bulunurken, IUGR grubunda 11,24 ng/ml ve SGA grubunda 11,86 ng/ml olarak belirlendi. Üçüncü trimester maternal serum Vazohibin-2 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,198$).

Sonuç: Sonuç olarak, maternal serum Vazohibin düzeyleri IUGR ve SGA'lı grupta sağlıklı kontrol grubuna göre IUGR şiddeti veya doğum ağırlığı ile maternal serum Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Henüz plasenta dokusunda yeterli sayıda araştırma olmamakla birlikte Vazohibin yolunun IUGR olgularında preeklampsi olgularından farklı olarak etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelime: İntrauterin gelişme kısıtlılığı, gebelik yaşına göre küçük fetuslar, Vazohibin-1, Vazohibin-2



SUMMARY

Objective: IUGR is the name given to the condition that has various perinatal consequences and the fetus does not show the adequate development that it should reach during fetal life. It may develop secondary to various diseases (gestational diabetes mellitus, preeclampsia, etc.) or more often in isolated form. Clinicians often differ in diagnosis, follow-up, and terminology for fetal growth restriction. For this reason, obstetricians experience certain problems during diagnosis and follow-up and delivery timing. The vasohibin protein family is a protein associated with angiogenesis. Although there are few studies in the literature examining the relationship between vasohibin and pregnancy, its role in pregnant women with IUGR has not been fully investigated yet. In this study, we aimed to investigate the relationship between isolated fetal growth restriction without preeclampsia or other diseases in the third trimester and maternal serum Vasohibin-1 and Vasohibin-2 levels.

Methods: This cross-sectional study was conducted with 81 pregnant women who applied to the Gynecology and Obstetrics Clinic of Istanbul Ümraniye Training and Research Hospital between April 2022 and June 2022. 28 pregnant women diagnosed as small for gestational age (SGA) in the third trimester, 26 pregnant women diagnosed with intrauterine growth restriction (IUGR) and 27 healthy pregnant women of the same age were included in the study. In the study, IUGR, SGA and healthy control groups were compared in terms of maternal serum Vasohibin-1 and Vasohibin-2 levels as the primary outcome.

Results: While the highest mean maternal serum Vasohibin-1 level was found in the control group with 1391.38 ng/ml, it was determined as 1227.41 ng/ml in the IUGR group and 1311.15 ng/ml in the SGA group. There was no statistical difference between the groups in terms of third trimester maternal serum Vasohibin-1 levels ($p=0.139$). While the highest mean maternal serum Vasohibin-2 level was found in the control group with 14.34 ng/ml, it was determined as 11.24 ng/ml in the IUGR group and 11.86 ng/ml in the SGA group. There was no statistical difference between the groups in terms of third trimester maternal serum Vasohibin-2 levels ($p=0.198$).

Conclusion: In conclusion, no correlation was found between maternal serum Vasohibin levels and IUGR severity or birth weight in the IUGR and SGA group compared to the healthy control group, and maternal serum Vasohibin-1 and Vasohibin-2 levels. Although there is not enough research in placental tissue yet, we think that the Vasohibin pathway may be effective in IUGR cases, unlike preeclampsia cases.

Keywords: Intrauterine growth restriction, small for gestational age fetuses, Vasohibin-1, Vasohibin-2





1.GİRİŞ ve AMAÇ

İntrauterin gelişme kısıtlılığı neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olan ve gebeliklerin %8-10 kadarında görülebilen anormal fetal büyüme paternidir (1).

Hipoksemiye bağlı olarak oksijenin azaldığı ve nutrisyonel eksikliklerin olduğu, kardiyovasküler sorunlara yol açan ve kan akışında aşırı dirence ve düşük fetal büyüme hızına sebep olan; fetal, maternal ve plasental sebeplerle (kromozomal anomaliler, enfeksiyonlar, vasküler hastalıklar vb.) olan azalmış fetal büyümeyi ifade eder (1).

İntrauterin gelişme kısıtlılığı gelişen fetus, büyümesini yavaşlatarak ve gebelik süresini kısaltarak hasarı engellemeye çalışır fakat; in utero malnütrisyon ile başa çıkarken verilen bu adaptif tepkinin olumsuz gelişimsel ve sağlıkla ilişkili uzun dönem sonuçları mevcuttur (1).

Fetal malnütrisyon olarak da bilinen intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR), fetusun in utero genetik büyüme potansiyeline ulaşmasında başarısızlık olarak da tanımlanabilir(2)

Plasenta, fetus gelişimi için gerekli besin alışverişi, atık eliminasyonu ve gaz değişimine olanak sağlayan büyük ölçüde vaskülarize bir organdır. Fetoplasental damar sistemi, çok sayıda düzenleyici sistem tarafından regüle edilen, anjiyogenez ve vaskülogenez ile oluşturulur (3).

İntrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı koyarken gestasyonel yaş kritik rol oynar. Gestasyonel periyot hesaplandıktan sonra intrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı koymak için uygun yöntem Doppler ultrasondur. Ultrason biyometrisi, fetal büyümeyi değerlendirmek için standart yöntem olarak kullanılır. Amniyotik sıvı indeksi, biparietal çap, baş çevresi, abdominal çevre ve femur uzunluğu intrauterin gelişme kısıtlılığının tanısının konulmasında uygun bazı parametrelerdir (4).

Anjiyogenez, pro-anjiyogenik faktörler ve anyijogenez inhibitörleri olarak iki grup arasındaki denge ile düzenlenir. Anjiyogenez inhibitörlerinin çoğu vasküler sistemin dışındadır. Bununla birlikte, endotel hücrelerinin; vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) tarafından indüksiyon yoluyla Vazohibin-1 (VASH-1) gibi intrinsik anjiyogenez inhibitörleri ürettiği bulundu. Vazohibin-1'in, kültürlerde endotelyal hücrelerin migrasyon ve proliferasyonunu engellediği, in vivo ortamda anti-anjiyogenik aktivitede feedback rolü oynadığı bulundu. Son zamanlarda, Vazohibin-1'in yaşlanma ile ilişkili endotelyal hücrelerde down regüle olduğu bulundu (5).

Vazohibin-1, VEGF ve FGF-2 gibi anjiyogenez stimülatörleri tarafından endotelyal hücrelerde indüklenen anjiyogenezin negatif feedback düzenleyicisi olarak izole edildi. Daha sonra Vazohibin-1 homoloğu olan bir gen daha tanımlandı ve Vazohibin-2 (VASH-2) olarak adlandırıldı. Vazohibin ailesi, anti-anjiyogenik Vazohibin-1 ve pro-anjiyogenik Vazohibin-2 olmak üzere iki protein içerir (3)

Bu çalışmanın amacı; Vazohibin ailesinin anjiyogenezdeki etkilerinden yola çıkarak üçüncü trimesterdeki sağlıklı gebeler ile gebelik yaşına göre küçük fetus (SGA) ve intrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı almış gebelerde bu proteinlerin maternal kandaki düzeylerinin karşılaştırılmasıdır. Ayrıca fetal biyometri ve Doppler ultrason bulgularına ek olarak maternal serumda bu proteinlerin düzeylerinin, SGA ve IUGR tanısı almış gebelerde ayırıcı tanıda kullanılabilecek ek bir yöntem olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu çalışma ile SGA ve IUGR tanıları alan gebelerin tanı almasına yardımcı olarak diğer parametreler ile birlikte bu moleküllerin kullanılabilirliği ve böylece perinatal morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL GELİŞME KISITLILIĞI

2.1.1. Tarihçesi ve Tanımlaması

Fetal intrauterin büyüme kısıtlılığı klinisyen için yönetimi kompleks bir durumdur. Fetusun, büyüme potansiyeline ulaşmasındaki başarısızlık; perinatal morbidite ve mortalite açısından önemli ölçüde artmış riske işaret eder. Obstetrisyen, yetersiz fetal gelişmeyi fark etmeli, tanısını doğru şekilde koymalı ve sebeplerini belirlemeye çalışmalıdır.

1960'ların başlarından önce, 2.500 gram doğum ağırlığının altındaki yenidoğanlar “prematüre” olarak kabul ediliyordu. Lubchenco ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya göre; gelişme potansiyeline ulaşamayan yenidoğan grubunda, perinatal morbidite ve kısa-uzun dönem çocuklukta morbidite açısından artmış bir risk mevcut olduğu gözlemlendi. Lubchenco ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; doğumda gebelik haftası fark etmeksizin ağırlığın 10. Persentil altında olmasının mortalite riskini dramatik olarak arttırdığını gözlemlediler. Bu çalışmaya göre, risk altındaki bu bebeklerin sonuçlarını optimize etmek kadın doğum uzmanının görevi haline gelir. Gelişme kısıtlılığının ne zaman meydana geldiğini belirlemek, nedenini ve şiddetini belirlemek, ebeveynlere danışmanlık yapmak, yenidoğan doktoru meslektaşlarına danışmak ve doğum şekli ve zamanı için doğru zamanı seçmek bunların arasındadır (6).

Fetal gelişme kısıtlılığı (FGR) gebeliklerin %5-10'unu etkileyen bir durumdur ve ölü doğumların %30'undan sorumlu olan prematüre doğum ve intrapartum asfiksisinin yanı sıra perinatal mortalitenin ikinci en sık nedenidir. Klinik pratikte FGR, gestasyonel yaşa göre ağırlık persentilleri ile ilişkilendirilir. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)'a göre FGR fetusun gebelik yaşına göre ağırlığının on persentil altında olmasıdır şeklinde tanımlandı (7).

Delphi konsensus kriterleri 2016 yılında yayınlanmadan önce FGR, fetal boyutun gelişimi (tahmini fetal ağırlık ve abdominal çevre) ve bunun spesifik referans aralığındaki popülasyonun standart sapmasına göre tanımlanırdı. Fetal boyutu 10 persentil altında olanlar çoğunlukla gebelik yaşına göre küçük fetus olarak tanımlanır ve bu çoğunlukla klasik Hadlock formülü kullanılarak yapılır. Bu tanım Battaglia ve Lubchenco'nun 1967'de önerdiği tanımdan türetilmiştir. Bu tanıma göre; yenidoğanlar, doğum ağırlığı 10. persentil altında kalanlar SGA fetuslar, 90 persentil üstünde kalanlar gebelik yaşına göre

büyük (LGA) fetuslar ve bunların arasında kalanlar ise gebelik yaşına göre uygun (AGA) fetuslar olarak adlandırılır. Onların bu tanımı doğum ağırlığı 10. persentil altında kalan fetusları SGA olarak tanımlamakta fakat patolojik ve normal (konstitüsyonel) olan yenidoğanları ayırt edememekteydi. SGA olarak tanımlanan doğum ağırlığı şüphesiz artmış olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. FGR ile ilişkili olarak Maternal-Fetal Tıp Derneği ve Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği olmak üzere pek çok kuruluş tarafından kılavuzlar yayınlandı. Özellikle Duktus Venozus ile Orta Serebral Arter Doppler velosimetresi konusundaki bazı farklılıklar, klinisyenlerin kafasını karıştırmaktaydı. Lees ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FGR'nin klinik yönetimi ile ilgili eldeki kanıtları netleştirmeyi ve bunları vurgulamayı amaçladılar. Gestasyonel yaşa göre küçük bir fetus sıklıkla tahmini fetal ağırlığı 10. Persentil altında olan fetus olarak tanımlanmaktadır. Fetal büyüme kısıtlılığına sıklıkla yapısal olarak küçük fetusun, konjenital enfeksiyonların, kromozomal anormalliklerin veya genetik koşulların neden olduğu düşünülmektedir. Gestasyonel yaşa göre küçük fetus, fetal büyüme hızındaki herhangi bir değişiklik tarafından belirlenen, fetal büyümenin yavaşlamasıyla tanımlanan, fetal büyüme kısıtlılığının eş anlamlısı değildir.

Yapılan bazı klinik incelemeler, tanı sırasındaki gestasyonel yaşın, fetal büyüme kısıtlaması için, 32. gebelik haftası öncesi veya sonrası tanı alıp almadığına bağlı olarak erken ve geç olarak sınıflandırılabilceğini gösterdi. Erken tip FGR umbilikal arter Doppler anormallikleri ile ilişkilendirilirken, geç tip FGR çoğunlukla orta serebral arterdeki düşük pulsatilite indeksiyle ilişkilidir. Yapılan başka randomize klinik bir çalışma, erken fetal büyüme kısıtlaması ile ilgili, kardiyotokografinin fetusun Duktus Venozus Doppler'i ile kombinasyonunun sonuçları iyileştirdiği, böylece bebeklerin hayatta kalanlarının %95'inin 2 yaşındayken normal nörogelişimsel sonuçlara sahip olduğunu gösterdi. Orta serebral arter pulsatilite indeksinin düşük olması, geç FGR'nin olumsuz perinatal sonuçları ile ilişkilidir; ancak doğum zamanı belirlenmesinde kullanımını destekleyen kanıtlar yoktur. Ayrıca, orta serebral arter Doppler'indeki anormal akımın riskli fetusun takibi açısından önemli olabileceği düşünüldü. Fetus boyutu, fetusun büyüme hızı, uteroplasental Doppler indeksi, kardiyotokografi ve ayrıca gebelik haftasına göre maternal etkenlerin (hipertansiyon vb.) FGR'nin sonuçlarını öngörmeye önemli faktörler olduğu öne sürüldü.

Fetal SGA ile ilgili İrlanda'da yapılan çok merkezli PORTO çalışmasına göre; olumsuz sonuçlar beklenen fetal ağırlığı 3. persentil altında olanlarla yakından ilişkiliydi, fakat bu diğer biyometrik sınır değerleri için doğru değildi (tahmini fetal ağırlık 5. persentil altında ve AC 3. persentil altında, AC 5.p altında veya AC 10. persentil altında iken). Benzer

şekilde, her gebelik haftası için fetal ölüm riski doğum ağırlığı 3. percentil altında ise en yüksektir; bu da doğum ağırlığı 3. percentil ve 5. percentil arasında olanlara göre 3 kat, 5. percentil ve 10. percentil arasında kalanlardan ise 4-7 kat daha yüksek demektir (8).

Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) rehberi 2017 yılında şu önerilerde bulundu; intrauterin gelişme kısıtlılığı, gestasyonel yaşın hesabının doğru yapılması halinde, beklenen doğum ağırlığının 10. percentilden küçük olması, Oligohidramnios ve umbilikal arter doppler parametresinde anormalliklerin eşlik etmesi veya beklenen doğum ağırlığının 3. percentilden küçük olması şeklinde tanımlandı. SGA kavramı ise beklenen doğum ağırlığının 10. percentil altında olması ve fetusta herhangi bir patolojinin olmaması durumunda kullanılır (9).

2.1.2.Epidemiyoloji ve İnsidans

Günümüzde, yaklaşık 20 milyon çocuk düşük doğum ağırlıklı (TFA<2500gr) olarak doğmaktadır. Tüm düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %95'i ise gelişmekte olan ülkelerde doğmaktadır. İnsidans olarak en sık Güney-Orta Asya'da (%27), ikinci en sık da Afrika'da (%13-15) görülür. Düşük doğum ağırlıklı doğumun iki ana nedeni erken doğum (<37 hafta) ve intrauterin büyüme kısıtlılığıdır. Bunlar yenidoğan bebeklerde artan morbidite ve mortalite için risk faktörleridir. Genel olarak, tüm düşük doğum ağırlıklı doğumların %70 kadarı Asya kıtasında gerçekleşmektedir. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlığı nedenleri farklıdır. Gelişmiş ülkelerde başlıca neden preterm doğum iken, gelişmekte olan ülkelerde düşük doğum ağırlıklı doğumlar term dönemde gerçekleşir fakat gebelik haftasına göre küçük fetus söz konusudur. Gelişmekte olan ülkelerde fetal büyüme kısıtlılığının ve prematüritenin nedenleri iyi bilinmektedir. En önemli maternal risk faktörlerinden bazıları şunlardır: düşük maternal ağırlık veya vücut kitle indeksi (VKİ), yetersiz enerji alımı ve gebelikte yetersiz kilo alımı, sigara kullanımı veya genital yol enfeksiyonları, gebelikle indüklenen hipertansiyon, yetersiz serviks uzunluğu gibi gebeliğe özgü komplikasyonlar. Genetik ve kromozomal bozuklukları olan fetuslar da intrauterin gelişme kısıtlılığı için büyük bir risk faktörüdür.

Gebelik bir kadının hayatının sadece bir aşamasıdır ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kadınlar; cinsiyet eşitsizliği, yetersiz eğitim fırsatları, yetersiz beslenme, genç yaşta evlilik ve cinsel birliktelik, kısa aralıklarla doğum ve istenmeyen büyük aileler ile karşı karşıyadır. Maternal yetersiz beslenme, düşük ve orta gelirli ülkelerde, özellikle de Güney-Orta Asya'da yaygındır; birçok ülkede 15 ila 49 yaş arasındaki kadınların %10'undan fazlası

145 cm altındadır ve annede aşırı zayıflık (VKİ <18.5) mevcuttur. Sahra altı Afrika, Güney-Orta/ Orta Doğu Asya'da annenin yetersiz beslenmesinin (kadınların %20'sinden fazlasının VKİ değeri <18.5) ciddi bir sorun olduğu gösterildi. Bu durum Yemen, Hindistan, Bangladeş ve Eritre'de de kritik bir sorundur çünkü kadınların %40 kadarı düşük vücut kitle indeksine sahiptir (10).

2.1.3. Sınıflandırılması

Normal fetal büyüme, genetik olarak önceden belirlenmiş büyüme potansiyelini ve fetal, plasental ve anne sağlığı arasındaki etkileşimi yansıtır. Normal fetal büyümenin ilk fazında gebeliğin ilk 16 haftasında hücrel hiperplazi gerçekleşir. 16 ile 32 hafta arasında kalan faz ise, hiperplazi ve hücrel hipertrofinin eşlik ettiği hücrelerin sayıca ve boyutça büyümesini içerir. 32 hafta sonrası hücrel hipertrofi fazı gerçekleşir, bu fazda hücreler boyutça hızlı bir büyüme evresindedir. Bu normal fetal büyüme paterni, FGR'nin sınıflandırılması açısından önem taşır.

Campbell, baş çevresi/ abdominal çevre (HC/AC) oranını kullanarak; fetusları simetrik veya proporsiyonel olarak küçük fetuslar ve asimetric fetuslar yani abdominal çevrenin orantısız olarak büyüdüğü fetuslar olarak tanımladı ve böylece FGR'yi Tip I, II, III olarak tiplere ayırdı.

Tip I: Bu tipe, içsel potansiyelle uyumlu bir azalmış büyüme mevcuttur. Bu fetuslar, orantılı bir baş ve abdomen küçüklüğüne sahiptirler. Etiyolojik faktörler, hücrel hiperplazi fazı sırasında erken bir aşamada bu fetüslerin büyüme modelini etkiler.

Tip 2: Bu tip büyüme değişikliklerin geç başlamasıyla karakterizedir; 30-32 hafta sonrası ve hücrel hipertrofi fazında olur, genellikle asimetri ve uyumsuzlukla sonuçlanır. Gebelik haftasına karşılık gelen baş çevresi (HC) ve femur uzunluğu (FL) daha az etkilenir. Ancak, AC genellikle en ciddi şekilde etkilenir ve tahmini fetal ağırlığı azaltır. Bu tip belirgin şekilde distroftiktir. Asimetric FGR'nin ana sebebi plasental yetersizliktir.

Tip 3: Bu tip önceki tiplerdeki mekanizmaların bir ilişkisini içerir (tip I ve II). Değişim, hiperplazi ve hipertrofinin her ikisinin aynı anda olduğu fazda, ikinci trimesterde olur. Gebeliğin erken aşamasında oluşur ve bu nedenle fetus hipotrofik görünümle uyumlu bir gelişim sergiler. Etiyopatogenezinde ise; rubella virüs, sitomegalovirüs, toksoplazma gondii gibi embriyonik enfeksiyonlar ve farmasötikler, toksinler, yasadışı ilaçlar gibi toksik ajanlar yer alır.

Son zamanlarda FGR'nin başladığı zamana göre yapılan kronolojik sınıflandırma en yaygın kullanılan sınıflandırma şeklidir. Erken FGR olanlar (<32 hafta) plasental

implantasyondaki değişikliklerden dolayı; uterin arterlerde artmış direnç ve artmış preeklampsi gelişimi riski gibi farklı durumlar sergiler. Ortaya çıkan fetal hipoksinin derecesi yüksektir ve bu durum fetal kardiyovasküler adaptasyonu gerektirir. Fetus savunma mekanizması olarak hipoksemi nedenli olan düşük oksijen seviyelerine yüksek tolerans gösterir. Geç başlangıçlı FGR'de (≥ 32 hafta) ise, hafif hipoksiye sebep olan ve fetus tarafından oldukça az kardiyovasküler adaptasyona ihtiyacın duyulduğu hafif plasentasyon problemleri mevcuttur. Erken başlangıçlı FGR'nin aksine, fetus bu düşük oksijen seviyesini uzun süre tolere edememektedir. Erken başlangıçlı FGR'de en büyük problem yönetimdir. Geç başlangıçlı FGR'de ise sorun erken tanı konulamama ihtimalidir. Çünkü umbilikal arter Doppler bulguları hala normal olup durumu maskeleyebilir.

2016 yılında, uzmanlar Delphi prosedürü ile FGR tanımlanması ve sınıflandırılması için fikir birliğine vardı. Bu süreçte, 32. gebelik haftası, erken ve geç başlangıçlı FGR için sınır noktası olarak belirlendi ve konjenital anomalili fetüsler bu sınıflandırmanın dışında bırakıldı (7).

Erken başlangıçlı FGR'de aşağıdaki üç parametreden ikisi mevcutsa;

1. Tahmini fetal ağırlık (TFA) veya abdominal çevre (AC) 10. persentilden küçükse,
2. Uterin arter pulsatilite indeksi (PI) 95. persentil üzerindeyse,
3. Umbilikal arter pulsatilite indeksi 95. persentil üzerinde ise tanı konabilir.

Geç başlangıçlı FGR için ise tek bir parametre kullanılır; bu parametre ise tahmini fetal ağırlığın (TFA) ve/veya abdominal çevrenin (AC) 3. persentil altında olmasıdır.

Geç başlangıçlı FGR'nin ayrıca aşağıdaki üç parametreden ikisi mevcutsa;

1. Tahmini fetal ağırlığın (TFA) 10. persentil altında olması,
2. Fetusun izlem sırasında büyümesinin 2 “çeyrek” daha az büyümesi,
3. Serebroplasental oranın (CPR) 5. persentil altında olması ile tanı konabilir.

Umbilikal arterin Doppler ile takibi erken başlangıçlı FGR'de oldukça büyük önem taşımaktadır. Geç başlangıçlı FGR'de ise umbilikal arter Doppleri normal olabilir veya sadece son dönemde anormalleşebilir. Geç başlangıçlı FGR'de plasental disfonksiyon şiddeti daha azdır ve normal veya minimal uterin arter Doppler anormallikleri ile orta serebral arterde (MCA) azalan serebroplasental oran (CPR) izlenebilir (7).

IUGR bazıları tarafından simetrik ve asimetrik olarak da ayrıldı. IUGR'ların yaklaşık %20-30'u simetrik olarak küçüktür (Tip I), oysaki %70-80'i asimetrik büyüme kısıtlılığı (Tip II) özelliklerini gösterir. Simetrik IUGR'nin baş, iskelet ve karın biyometrik ölçümlerin anormal büyümesini içeren bir durum olduğuna inanılır. Asimetrik IUGR'ın ise

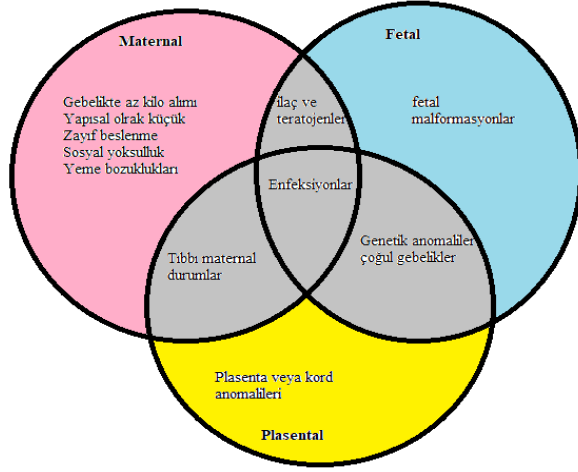
daha sonra başladığı düşünülür. İskelet ve kafa abdomene göre nispeten korunur. Bu durum, öncelikle, daha az glikojen depolanmasının, azalmış karaciğer boyutunun ve azalmış deri altı yağ dokunun bir yansımasıdır. Simetrik IUGR, fetal hücrelerin mutlak sayısını azaltan kromozomal anöploidi veya erken başlangıçlı konjenital enfeksiyonlar ile ilişkili olarak tanımlanır. Asimetrik IUGR utero-plasental yetmezlik, fetal kanın hayati organlara yeniden dağıtılması ve fetal hücre sayısı yerine büyümesinde azalma ile ilişkilendirildi. Ne yazık ki simetrik ve asimetrik IUGR arasında çok fazla örtüşme mevcuttur. Down sendromlu pek çok fetus oldukça iyi fetal biyometriye sahiptir. Oysa Anti Fosfolipit Antikor Sendromu(AFAS), şiddetli ve kontrolsüz hipertansiyon veya Orak Hücreli Anemi gibi erken başlangıçlı utero-plasental yetmezlik formları fetal büyümede simetrik kısıtlılık ile ilişkilendirilir (11).

2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

IUGR altında yatan mekanizmalar, hastalığın etiolojisinde çok fazla heterojen faktör olması nedeni tam olarak anlaşılamadı. Genel olarak IUGR,

- 1) Genetik anomaliler (sendromlar, kromozomal anomaliler vb.) gibi fetal nedenler
- 2) Maternal nedenler (vasküler hastalıklar, persistan hipoksi ve yetersiz beslenme, toksinler)
- 3) Plasental nedenler şeklinde ayrılarak incelenebilir.

Doğum ağırlığı %40 genetik faktörlerden ve %60 fetal çevresel maruziyetlerden etkilenir. Zayıf makro besin ortamının, fetusa mikro besin tedarigi ile modifiye edilmesi IUGR patogenezinde kritik bir bileşendir. Besin temini büyük ölçüde fetusun plasental transportun kolaylaştırıcı etkisiyle maternal dolaşımdan karşılanır (12).



Şekil 1: Fetal büyüme bozukluklarına sebep olan maternal, fetal ve plasental kaynaklı risk faktörleri

2.1.4.1. Fetal Faktörler

Kromozomal anomaliler; IUGR fetuslarda önemli nedenlerdendir ve özellikle trizomi 13-18-21 olmak üzere, erken başlangıçlı IUGR’da siktir. Genetik sendromlar; genetik mutasyonları içerir. Örneğin insülin benzeri büyüme faktörü üretiminden sorumlu gendeki bir mutasyon gibi; bunun sonucunda insülin benzeri büyüme faktöründe bir mutasyon oluşur ve bu durum prenatal ve postnatal dönemdeki büyüme kısıtlılığına yol açar (7).

Kromozomal anomalilerden Trizomi 18; Trizomi 13 ve 21 ile karşılaştırıldığında şiddetli IUGR ile ilişkisi daha yüksek bulundu. Trizomi 16 ise mozaikizm olmayan durumda letal olarak seyrederken, plasental mozaikizm olan durumda ise IUGR ile ilişkilendirilir. Otozomal anomaliler de örneğin kromozom 4 (Wolf-Hirschhorn Sendromu), kromozom 5(Cri du chat Sendromu, kromozom 13,18 ve ring kromozom delesyonları gibi yapısal değişiklikler de IUGR ile ilişkilendirilir. IUGR ile alakalı diğer kromozomal anomaliler arasında kromozom 6,14,16’daki uniparental dizomiler de yer alır. Turner sendromuna (45 XO) neden olan X kromozomunun tamamen delesyona uğraması dahil olmak üzere cinsiyet kromozomlarındaki anormallikler, fazla veya eksik cinsiyet kromozomları da IUGR ile ilişkilendirildi. Cornelia de Lange sendromu gibi tek gen bozuklukları, Russell Silver sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu ve bazı iskelet displazileri de IUGR ile ilişkili bulundu. Diğer genetik faktörler ise; fetal ve maternal LRP8 genindeki matris metalloproteinaz 2 C-1306 T geninin ve maternal detoksifikasyon enzimi CYP1A1

geninin polimorfizmlerinin yanı sıra insülin benzeri büyüme faktörü genindeki mutasyonları kapsar (13).

Konjenital kalp hastalıkları, diyafram hernisi, karın duvarı defektleri (omfalosel, gastroşizis), renal agenezi veya displazi, anensefali ve tek umbilikal arter gibi konjenital malformasyonlar da IUGR ile ilişkilendirilir (13).

Rahim içi enfeksiyonlar; plasentite neden olan virüsler, vasküler endotelial lezyonlar, hücre çoğalmasının doğrudan inhibisyonu ile fetal viremi, anjiyopati obliterans, kromozomal rüptürler ve sitolize neden olanlardır. Fetal enfeksiyonlara neden olurlar ve IUGR'ların %5-10'unda görülürler, bunlardan bazıları ise kızamıkçık, sitomegalovirüs(CMV), varicella zoster virüsü ve Toxoplazma gondii'dir(7). Bakteriyel enfeksiyonlar daha az ilişkilendirilmesine rağmen klamidya, mikoplazma, listeria ve tüberkülozun fetal büyüme kısıtlılığına neden olduğu izlendi. Gelişmiş ülkelerde IUGR'nin en sık enfeksiyöz sebebi CMV olarak saptandı. CMV'de IUGR mekanizması ise fetal büyümenin bozulması, doğrudan sitolizden ve çeşitli organ sistemlerinde hücre fonksiyon kaybı ile açıklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle Sahra-altı Afrika'da IUGR gebelikte geçirilen Malaria enfeksiyonu ile ilişkili bulundu. Hamilelikte Malaria geçirenlerde, kırmızı kan hücrelerinin zarar görmesi nedeniyle fetusa zayıf oksijen ve besin transportu olur ve plasental Malaria enfeksiyonu vasküler obstrüksiyona neden olur. Diğer viral, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlar doğrudan hücre hasarı veya fetal enfeksiyona neden olan transplasental geçiş veya plasental vasküler yetmezlik ile ilişkili bulundu(13).

Çoğul gebeliklerde, toplamda %15-30 oranında IUGR gelişir. Özellikle ikizden-ikize transfüzyon sendromundan etkilenen monokoryonik ikizlerde daha sık görülür. Gebeliğin 28-30. haftalarına kadar çoğul gebeliklerin büyüme hızı ve tekil gebelikler birbirine yakındır fakat bu fazdan sonra çoğul gebeliklerde büyüme hızı %15-20 kadar düşer. Nadir de olsa doğuştan olan metabolik hastalıklar da IUGR sebebi olabilir(7).

Çoğul gebeliklerde farklı faktörlere bağlıdır. Bunlar fetus sayısı, koryonisite, konjenital anomali veya göbek kordonu anomalilerinin (velamentöz kord insersiyonu, selektif IUGR ile eşit olmayan plasenta paylaşımı) varlığı, ikizden ikize transfüzyon sendromu varlığı, yapışık ikiz, akardia ve anne beslenmesinde yetersizlik gibi durumlardır(13).

2.1.4.2. Maternal Faktörler

IUGR birçok maternal demografik faktör ile ilişkili bulundu. Reprodüktif dönemde uç noktalardaki kadınlar, özellikle de genç anne yaşı IUGR için yüksek risk teşkil eder. Benzer şekilde ileri anne yaşı da düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Strobino ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada maternal yaş ve düşük doğum ağırlığı arasında bir ilişki bulamadıklarını rapor ettiler ve etnik köken, yoksulluk durumu, menarş yaşı, maternal boy, net maternal kilo alımı, gebelikte sigara kullanımı, adölesan annelerde doğum ağırlığının arasında bağlantı bulamadılar.

Annenin ırkı, düşük sosyoekonomik durum, gelişmekte olan bir ülkede yaşamak IUGR için risk faktörü olarak tespit edildi. Sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlar ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlar; beslenme yetersizlik durumları, maternal anemi, doğum öncesi yetersiz bakım, madde bağımlılığı sorunları gibi fetal büyümeyi etkileyen durumlarla karşı karşıya idi. Doğumda anne ağırlığı, gebelik öncesi düşük maternal ağırlık ve gebelikte yetersiz kilo alımı da IUGR ile ilişkilendirilen durumlardır. Toplam kalori alımı veya spesifik besin yetersizliklerinin (glikoz, çinko, folat gibi) IUGR ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı belirsizdir. II. Dünya Savaşı sırasındaki Leningrad Kuşatması ve Hollanda kıtlığı sırasında anne kalori alımının günde 1.500 kilokalori altına düşmek zorunda kalması ile doğum ağırlığına etkisi belirginleşir.

Çeşitli çevresel ve davranışsal risk faktörlerinin IUGR'ye neden olduğu bilinmektedir. Yüksek irtifada yaşayan kadınlar alanlar kronik hipoksiye maruz kalır, bu da düşük doğum ağırlığı sebebi olabilir. Colorado, Peru ve Tibet'te yapılan araştırmalar yüksek irtifa ve düşük doğum ağırlığı arasında doğrudan bir ilişki gösterdi.

Hamilelikte sigara içmek, içmeyenlere kıyasla SGA riskini 3,5 kat artırır. Düşük doğum ağırlığı olanların %19 kadarı hamilelikte sigara kullanımına bağlandı. Sigara kullanımının fetal büyüme üzerinde doz, süre ve trimester ile ilgili etkiye sahip olduğu kaydedildi. Ağır sigara içimi (günde >15 sigara) ve hamilelik boyunca, özellikle üçüncü trimesterde sigara içmek, düşük doğum ağırlığıyla ilişkilidir. Gebelikte sigarayı bırakmak düşük doğum ağırlıklarının %17'sini engelleyebilmektedir. Kadınlar için gebelikte sigarayı bırakmak daha olasıdır ve gebeler mümkün olduğunca erken sigarayı bırakmaları için mutlaka teşvik edilmelidir. MacArthur ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 16. gebelik haftasından önce sigarayı bırakan kadınlara hiç sigara kullanmayan kadınların bebeklerinin sonuçlarını benzer buldular. Hamilelik sırasında alkolün güvenli kullanım miktarı bilinmemektedir. Etkileme derecesi ise fetal yaşa ve maruz kalınan alkol miktarına göre değişiklik gösterir. Fetal alkol sendromu çoğunlukla IUGR ile ilişkilendirilir. Annenin yasa dışı uyuşturucu kullanımı SGA insidansında eroin ve kokain kullananlar için sırasıyla %50 ve %30 olarak artmış

bulundu. Varfarin, antikonvülsanlar, antineoplastik ajanlar ve folik asit antagonistleri (trimetoprim-sülfametoksazol, fenobarbital gibi) gibi çeşitli ilaçlara maruz kalma da IUGR ile sonuçlanabilir şekilde belirtildi(13).

Gebelikler arası aralığın kısa olması da IUGR ile ilişkili bulundu. Yardımcı üreme teknikleri ve infertilite, IUGR'nin bağımsız risk faktörleridir. Süper ovulasyonun DNA metilasyonunu etkileyerek fetusu etkileyecek büyüme ve gelişme değişikliklerine neden olduğu gösterildi. IVF (In Vitro Fertilizasyon) ve yardımcı üreme teknikleri olmaksızın süper ovulasyon sonucu tekil gebelikler tedavi edilmeyen SGA ile karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlığı açısından risk altındaydı fakat çoğul gebeliklerde böyle bir sonuç elde edilmedi(13).

IUGR diğer maternal hastalıklar ile de ilişkili bulundu. Bu maternal nedenler genellikle azalmış uteroplasental kan akışı, oksijen taşıma kapasitesi, besin alımı ile açıklanabilir. Kronik hipertansiyon, preeklampsi, pregestasyonel diyabet (sınıf C, D, R, F), kronik böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid sendromu(APS) gibi durumlar fetal mikro sirkülasyonu etkileyerek hipoksiye yol açarak fetal perfüzyonu bozar ve IUGR'a sebep olabilir. Preeklampsi ile ilişkili utero plasental yetmezlik; spiral arterlerin miyometrial invazyonunda trofoblastların yetersizliğinden kaynaklanmaktadır ve bu damarların dilatasyonunda yetersizlik, aterosiz, oklüzyon ve infakta yol açar. Diyabet endotel duvarında hiperglisemiye bağlı hasara ve mikro ve makro vasküler sistemde değişikliklere sebep olabilir böylece plasental desidual arterlerde hipoperfüzyon olur ve diyabetli kadınların fetuslarında büyüme kısıtlaması olabilir. Böbrek hastalıkları (nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, böbrek nakli, hemodiyaliz), otoimmün hastalıklar (SLE) ve edinilmiş trombofililer [APS özellikle antikardiyolipin antikorlar (ACA)] IUGR ile ilişkilendirilir. Bunun aksine IUGR kalıtsal trombofililerle ilişkili değildir. Pulmoner hastalığa bağlı kronik maternal hipoksemi (kontROLSÜZ astım, KOAH, kistik fibrozis), kardiyak hastalıklar (siyanotik konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği, New York Heart Association sınıflandırılması ile zayıf fonksiyonel durum sınıf III/IV) veya hematolojik bozukluklar (şiddetli anemi, orak hücreli anemi, b-talasemi, hemoglobin H hastalığı) ise IUGR ile ilişkilidir. Annede yetersiz beslenme ve gastrointestinal patolojiler ve cerrahi prosedürler (Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve gastrointestinal baypas cerrahisi) beslenmenin azalması nedeniyle daha düşük doğum ağırlığına neden olur. Protein eksikliği veya kısıtlamaları simetrik IUGR ile ilişkili olabilir. Diğer maternal nedenler arasında uterin faktörler (örneğin miyomlar, müllerian anomaliler), maternal periodontal hastalık ve

anjyotensinojen gen mutasyonları gibi genetik koşulları içerir. Önceki bebeğinde SGA öyküsü olması tekrarlayan SGA riskini %25 oranında artırır. SGA olarak doğmuş olan kadınların bebeklerinde fetal büyüme kısıtlaması riski için iki kat artış mevcuttur(13).

2.1.4.3. Plasental Faktörler

Birçok IUGR vakası plasental yetmezlikle açıklanabilir ve tüm gebeliklerin %3 veya daha fazlasını etkileyebilir. IUGR patogenezi iyi tanımlanamadı, plasental dolaşımdaki defektler fetusa besin taşınmasında sorunlar yaratarak IUGR'a sebebiyet verebilmektedir. Plasental kütle ve işlevdeki göreceli azalma IUGR gelişimi ile sonuçlanabilir. Plasental kütlelerin %50'si çıkarıldığında fetal büyümenin bozulduğunu gösteren hayvan modeli çalışmaları mevcuttur. Hayvan modelinde olduğu gibi, gelişme geriliği olan insan fetuslarında da normal fetuslarla karşılaştırıldığında plasental ağırlık %24 daha az olarak bulundu. Plasental kütle ve fonksiyona ek olarak, plasental maternal-fetal arayüzdeki immünolojik bozukluklar da IUGR ile sonuçlanabilir. Maternal- fetal arayüzdeki dentritik hücrelerin aktivasyonu fetal- plasental gelişimi desteklemek adına optimum immün cevap oluşmasına katkıda bulunur. Bu dentritik hücreler periferal kanka kolayca saptanabilir ve aktivasyon durumları normal gebelikte belirlenebilir. Cappelletti ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada normal gebeliklere kıyasla IUGR ile komplike olmuş gebeliklerde bu dentritik hücrelerin aktivasyon eksikliğini ve sayıca azlığını saptadılar. Dentritik hücrelerdeki bu değişikliklerin gebelikte desiduedaki vasküler gelişime ve fetal büyümeye etki ettiği onaylandı. Plasenta previa gibi anormal implantasyon şekilleri fetusun yetersiz beslenmesi ile sonuçlanır. IUGR'nin diğer yaygın plasental nedenleri arasında plasental abruption, plasenta akreata, plasental enfarktüs, fetal villöz obliterasyon, sirkumvallat plasenta ve plasental hemanjiyom yer alır. İzole plasental mozaisizm, tek umbilikal arter, velamentöz kord insersiyonu da büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir. Nadir plasental tümör, örneğin koryoanjiyom, utero plasental akışı azaltabilir ve bu da fetal büyümeyi bozabilir. Diffüz kronik villit etiyojisi bilinmeyen IUGR ile ilişkili olabilir. Sato ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, IUGR fetuslarda normal fetuslara kıyasla plasental enfarktüs, fetal damar trombozu ve kronik villitin artmış prevalansını bildirdiler(13).

Plasenta, kısa biyolojik varlığı ile iki farklı organizmadan köken alan hücrelerden oluşan bir varlıktır. Plasenta anneden fetusa besinlerin ve gazların transferi ayrıca fetal metabolitlerin eliminasyonu için hayati önem taşıyan bir organdır. Aynı zamanda fetusun patojenlere karşı harekete geçmesini sağlayan bir bariyer görevi görür ve hormon, sitokin ve büyüme faktörleri gibi etkenlerin salınım ve sentezinin gerçekleştiği bir endokrin organ

işlevi de mevcuttur. Plasentadaki maternal ve fetal dolaşım arasındaki etkileşimler yeterli besin ve oksijen alışverişi için son derece gereklidir. Bu adaptasyonun ise, “trofoblast göç dalgaları” olarak adlandırılan sürekli bir fizyolojik sürecin sonucu olduğu düşünülür. Gebeliğin 6 ve 12 haftaları arasında spiral arterlerin desidual içindeki kısımları da dahil olmak üzere desidual dokuda sitotrofoblast invazyonu gelişir. İkinci dalga ise endovasküler invazyonun; spiral arterlerin intramyometrial kısmına genişlediği ve burada spiral arterlerin kas ve endotel kısımlarının yerini bir fibrin matrikse bıraktığı, 16 ve 18 haftalar arasında kapsar. Bu süreç lokal vazomotorik ajanlara düşük yanıt vermenin yanı sıra akışa karşı direncin azaldığı bir süreçtir(14).

Yetersiz plasantasyon, trofoblast migrasyonu sırasında spiral arterlerin kas ve elastik kısımlarında yıkımın olması sonucu oluşur ve kan akışına karşı yüksek dirençli bir bölge oluşumuna sebep olur. Böylece, burada oluşacak olan intervillöz boşluğun beslenmesi azaltılmış olur ve vazokonstriksiyon elemanlarının daha büyük etkisi olabilir, çünkü innervasyon etkilenmez. Anormal plasantasyon spiral arteriollerin miyometriyum bölümünde trofoblastik invazyon gerçekleşmediği zaman meydana gelen durum olarak tanımlanır. Bu olduğunda FGR ve preeklampsi sıklığında artış gözlenir. Maternal vasküler hastalıklarla ilgili azalmış uterin-plasental perfüzyon FGR vakalarının yaklaşık %25-30 kadarını açıklar ve bu durum anomalisi olmayan fetuslarda en sık nedendir(14).

2.1.5. Patofizyoloji

Normal plasental gelişim ve fonksiyonel bütünlük normal bir fetal gelişim için şarttır. FGR ile komplike olan gebeliklerde plasantasyonun yetersiz olduğunu gösteren kapsamlı kanıtlar mevcuttur. Trofoblast; hormon üreteni, besin emilimi yapan, atıkları uzaklaştıran aktif bir dokudur. Normal bir erken gebelikte trofoblastlar, damar duvarındaki düz kas ve elastik laminanın kaybı ile maternal spiral arterleri istila ederler ve damarlarda 5-10 kat genişlemeye sebep olurlar, myometriumun üçte birine kadar ilerlerler ve böylece utero plasental dolaşımın kurulmasını sağlarlar. Burton ve meslektaşları üç boyutlu rekonstrüksiyonları kullanarak yaptıkları araştırmada terminal term gebeliklerde terminal genişlemenin plasental intervillöz alana kan akışını etkilediğini gösteren bir modelleme yaptılar. Genişlemenin, dilate olmamış 0,4-0,5 mm çapında bir arterin genişlemeyen kısmında kan akış hızını 2 m/s'den 3 m/s'ye uzattığını, tam yarıçap ve viskoziteye bağlı olarak 2.5mm çaplı ağız kısmında ise ortalama 10cm/s' ye kadar yavaşlayabildiğini gösterdiler. Bu dönüşümün yokluğunda, kan intervillöz boşluğa 1-2 m/s'lik bir jet akımla girecek ve bu durum villöz mimariyi bozacak, villöz bağlantıları rüptüre edecek ve

sonucunda intervillöz alanda ultrasonla gözlenebilen ekojenik kistik lezyonların oluşumuna sebep olacaktır. FGR ile komplike olmuş gebeliklerde histolojik özellikler ise şunları içerir: dallanma için oluşması gereken anjiyogenezde hasar sonucu uzun dallanmamış ara ve terminal villuslar, sitotrofoblast proliferasyonu, trofoblast apoptozu, fibrin biriktirme, sinsityal düğümleme ve köprüleme, gelişmiş villus olgunlaşmasında hasar(15).

Biron-Shental ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, normal gebeliklere göre IUGR ile komplike olmuş ve plasental yetersizlik mevcut olan plasentalardaki trofoblastlarda kromozom 3 ve diğer kromozomlarda TERC (telomerase RNA component gene) geninde normal gebeliklerin plasentalarındaki trofoblastlara göre azalmış kopyayı ortaya çıkardılar. Bu bulgu önceki gözlemlerde azalmış telomerez aktivite seviyelerinin, IUGR plasentalarında kısalmış telomerler ile birlikte anlaşılmasına katkıda bulunabilir(16).

Lattuada ve arkadaşları ise, yaptıkları bir çalışmada mtDNA üzerine çalıştılar. Büyüme kısıtlılığı ile komplike olmuş gebeliklerin plasentalarında mtDNA'nın arttığını gösterdiler. Ayrıca bu çalışma düşük oksijen seviyeleri ve plasental mtDNA arasında korelasyon olduğunu gösterdi(17).

Her ne kadar preeklampsi olan hastalarda oksidan ve antioksidan durumları iyi tanımlansa da IUGR için bu parametrelerin rolü hala belirsizdir. Preeklampsi IUGR'ın önemli nedenlerinden olduğundan ve utero plasental yetersizlik ve plasental iskemi her iki durumda da belirleyici olduğundan, oksidatif stresin IUGR'da de rol oynadığı düşünülüyor. Fakat literatürde IUGR ve oksidatif stres ilişkisi ile ilgili sınırlı data mevcuttur. Lane ve arkadaşları büyüme geriliği olan sıçan fetüslerinde yaptıkları bir çalışmada utero plasental yetmezlik ve buna müteakip gelişen fetal hipoksinin sıçanlarda artmış fetal serebral lipid peroksidaz aktivitesine sebep olduğunu gösterdiler. Placenta ve umbilikal kordda yüksek konsantrasyonlarda lipid peroksidaz seviyesinin gebeliğe bağlı hipertansiyon ve IUGR gelişimi ile paralel olduğu bulundu. Başka bir çalışmada IUGR'nin yüksek serbest radikal aktivitesi ile ilişkili olduğu ve IUGR'li kadınlarda artmış lipid peroksidasyonu gözlemlendiği belirtildi. Plasental iskemi/hipoksi preeklampsi ve IUGR'ye yol açabilse de preeklampsi ve IUGR arasındaki temel ilişki net olarak tanımlanamadı. Maternal endotel hücre disfonksiyonunun preeklampsinin çeşitli klinik tablolarının gelişiminde rol oynadığı ve plasental uyumsuzluğa sebep olduğu bildirilmiştir. Plasental ve maternal serbest radikal reaksiyonları tarafından desteklenen bir dizi olay, preeklampside vasküler endotelin savunma işlevi görmesine neden olur. Placentada artan vasküler direnç, uteroplacental perfüzyonun azalmasına neden olma eğilimindedir ve hem IUGR hem de preeklampsideki

plasental hipoksi veya iskeminin nedenidir. İskemi-reperfüzyon hasarı, preeklampsi ve IUGR'da artan oksidatif stres seviyeleri ile ilişkili olabilir. Hiperoksik bir durum artmış serbest oksijen radikalleri düzeyine sebep olur ve böylece oksidatif DNA hasarına yol açar. Bu nedenle, iskemi-reperfüzyona bağlı oksidatif DNA hasarı yaralanma ve/veya hiperoksi gelişiminin altında yatan sebep olabilir. Biri ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada malondialdehit (MDA) ve ksantin oksidaz (XO) seviyelerini incelediler ve IUGR gelişen gebeliklerde maternal plazma, umbilikal kord ve plasenta kan örneklerinde kontrol grubuna göre daha yüksek buldular. Ayrıca bu hastalarda adenozin deaminaz (ADA) düzeyi maternal kanda ve umbilikal kord kan örneklerinde IUGR olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ayrıca, IUGR grubunun tüm örneklerinde daha düşük antioksidan potansiyeli aktivitesi, bozulmuş bir antioksidan savunmayı öngörebilir(18).

Türk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalarda artmış tiyobarbütirik asit reaktif seviyeleri ve süperoksit dismutaz aktivitesi (SOD) ve ayrıca azalmış katalaz (CAT) aktivitesi mevcut olduğunu ortaya koydular. Bu araştırmacılar bu bulguların vücudun bir kompanzasyon mekanizmasından, katalazın (CAT) yapısal özelliklerinden veya çevresel faktörlerden kaynaklanabileceğini öne sürdüler. Glutatyon peroksidaz(GSH-Px) aktivitesini ölçemediler, ancak GSH-Px'in H₂O₂'ye çok daha yüksek afinitede olduğunu gösterdiler ve H₂O₂ normal koşullar altında GSH-Px tarafından temel olarak detoksifiye edilmektedir. Bu nedenle, oksidatif stres ile artan SOD aktivitesi, GSH-GPx aktivitesini indükleyebilir ve bu durumda CAT aktivitesi bir kompanzasyon mekanizması olarak düşebilir. Biri ve arkadaşlarının çalışmasında plazma ve kordon kanında artmış SOD aktivitesi, plasental doku ve plazmada artmış GSH-Px aktivitesi tespit edildi. Ayrıca IUGR grubunda kord kanı ve plasental dokuda azalmış CAT aktivitesi ortaya konuldu. Bu sonuçların bir kompanzasyon mekanizması sonucu olduğu düşünülüyor(18).

Plasental transport ve metabolizma, fetusun besin ve oksijene ulaşılabilirliğini belirlemeleri açısından önemli faktörlerdir. Üç bölmeli modelde, plasenta anne ve fetus arasındaki anahtar organdır, ancak işlevi basitçe pasif bir kanal olarak tanımlanamaz, bunun yerine annenin beslenme, metabolik, endokrin ve vasküler durumu ve fetal gereksinimleri için bir sensör gibi düşünülmelidir. IUGR hastalarında spesifik olarak plasental transport ve metabolizmada defektlerin olduğu bir plasental fenotip bulunmaktadır. Plasental fonksiyon incelenirken plasental metabolizma ve transport için çift mi yoksa ayrı yaklaşımlar mı kullandığımız önemlidir. İnsan gebeliklerinde besin konsantrasyonları fetüsü plasentaya bağlayan umbilikal kord aracılığıyla doğumda ölçülebilir. Ayrıca, son yirmi yılda bir dizi

çalışma, gebeliğin ikinci yarısında kordosentez sırasında fetal kanın uterus içindeki bileşimini tanımlamaktadır. Bu veriler gebeliğin farklı evreleri ve IUGR gibi anormal fetal büyümede umbilikal venöz kanın bileşiminin anlaşılmasına katkıda bulunur(19).

Plasental ağırlık ve doğum ağırlığı arasında da güçlü bir ilişki bulundu. SGA plasentaları AGA plasentalarından daha küçüktü fakat haftaya göre karşılaştırmada plasenta ağırlığı/fetal ağırlık oranları belirgin şekilde SGA'da AGA'ya göre daha yüksekti. IUGR için fetal ve plasental ağırlıklar incelendiğinde ise IUGR'da bu oranın artan ciddiyette riskle ilişkili olduğu bulundu. Ayrıca, plasental/fetal ağırlık oranının son zamanlarda laktik asidemili IUGR fetüslerinde arttığı gösterildi. Gestasyonel diyabetli hastalarda da yine aynı şekilde plasental ağırlık/ fetal ağırlık oranında artış gözlemlendi. Büyük bir kohort çalışmasından elde edilen verilere göre, yetişkinlikte kardiyovasküler hastalık riskini arttıran faktörlerden biri de doğumda büyük bir plasenta ağırlığı ve düşük bir doğum ağırlığı olduğudur. İnsan gebeliklerinde plasental besin taşınmasının düzenleyici mekanizmalarının anlaşılması hakkında son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmakta. İlgili mekanizmaların çoğu mikrovillus plazma zarı boyunca amino asitler için olduğu kadar glukoz için de oldukça iyi tanımlandı. Bununla birlikte, besinlerin plasenta içinde ne ölçüde metabolize edildiği ve bazal membran ile umbilikal kord dolaşımına taşınma mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammamaktadır. Bu bilgilere ulaşma konusunda en önemli modellerden biri çift taraflı dolaşıma sahip insan plasentasının hem maternal- fetal hem de fetal-maternal gradiyentlerinin araştırılmasına dayanır. Kronik kateterize gebe koyunlarda yapılan çalışmalarla birlikte vitro çalışmalara göre, plasenta sadece önemli bir kantitatif olarak metabolizmayı değil, aynı zamanda amino asitlerin karşılıklı dönüşümü ile fetüse taşınan besin maddelerinin bileşimini de içeren bir yapıdır. 1979'un başında, in vitro olarak insan plasentası içindeki dolaşıma benzer bağımsız maternal ve fetal dolaşımlar kuruldu. Sonuçlar, insan plasentası için anneden fetusa glutamik asit taşınımı ve fetal yüzeyden glutamat alımı ile ilgili net bir transfer olmadığını gösterdi. Aynı modeli kullanan daha ileri çalışmalarda, izole perfüze insan plasental kotiledonlarında glutamik asidin glutamine dönüştürüldüğüne ve ayrıca fetal losin ve alanin boluslarının plasentadan diğer amino asitlerin salınımını stimüle ettiğini ve aminoasit kompozisyonununun modifiye edildiğine dair kanıtlar sağladı(19).

Bugüne kadar yayınlanan ve burada güçlü bir şekilde gözden geçirilen çalışmalar plasental transport ve metabolizmanın IUGR'da önemli ölçüde etkilendiğini gösterir. Bu değişiklikler, plasental ağırlık, yüzey ve geçirgenlikte olan değişikliklerle birlikte, uterin ve

umbilikal kan akışında düzensiz perfüzyon ile birlikte görülen değişikliklerdir. Bu plasental fenotip, azalmış metabolik hız ve endokrin adaptasyonları içeren değişiklikler nedeniyle büyüme eğrilerinde azalma ile ilişkilendirilir. Sonunda en şiddetli vakalarda hipoksi, laktik asidemi ve artmış protein katabolizması izlenir. IUGR fetuslar doğumdan sonra bu fetal programlanma sonucu yaşam boyu sağlık sorunları ile karşılaşır(19).

2.1.6. Perinatal Morbidite ve Mortalite

Plasental yetmezliğe sekonder intrauterin büyüme kısıtlaması, Birleşik Devletlerde perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. IUGR tanısı konulduktan sonra, obstetrik yönetim, fetusun potansiyel olarak düşmanca bir intrauterin ortamda olgunlaşmaya devam ederken güvenliği sağlamaya odaklanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde IUGR'ın yönetimi ve doğum zamanlaması 32 hafta altındaki fetuslar için birbirini izleyen biyofizik profil değerlendirmeleri ve kardiyotokografiye dayalıdır, Avrupa'da ise kardiyotokografiye dayalıdır. Son zamanlarda, IUGR'li fetuslarda anormal duktus venozus (DV) Doppler parametrelerinin olumsuz perinatal sonuçları ön görmede mükemmel olduğu vurgulanmaktadır. IUGR fetüslerinde iyi araştırılmamış bir parametre orta serebral arter (MCA) tepe sistolik hızıdır (PSV). Bir pilot çalışma, IUGR fetüslerinde MCA PSV'nin arttığını bildirdi. Daha yakın bir zamanda, MCA PSV'nin perinatal mortaliteyi MCA pulsatilite indeksi (PI)'nden daha iyi öngördüğü rapor edildi(20).

Mari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; doğumdaki gestasyonel haftanın ve anormal MCA PSV(Orta Serebral Arter Pik Sistolik Velositesi) + DV RF(Duktus Venozus ters akımı) kombinasyonunun, 32 haftadan daha erken doğan IUGR fetüslerinde perinatal mortalitenin en iyi belirleyicileri olduğunu gösterdi. Ayrıca verileri eklenen her gebelik haftasının perinatal mortaliteyi %48 oranında azalttığını gösterdi. Bu çalışmaya tahmini fetal ağırlığı 3. Persentil altında kalan fetuslar dahil edilmiştir fakat 10. Persentil altında kalan fetuslara da anormal umbilikal arter Doppler bulgularına sahipler ise bu yöntem uygulanabilir. Önceki çalışmalar, ciddi büyüme kısıtlılığı mevcut olan fetüsün periferik ve merkezi dolaşım sistemi değişikliklerinden önce gelen geçici bir Doppler sekansının ve biyofiziksel değişikliklerin görüldüğünü vurgulamıştır. Duktus Venozus anormallikleri IUGR fetüsünün doğumu için yönetim ve optimum zamanlamada kilit faktör haline gelir. Gerçekten de bazı araştırmacılar, sadece Duktus Venozus dalga formunda bozulma görüldüğü takdirde bile hastasına sezaryen yaparlar. Mari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada perinatal mortalitenin %94'ü (16/17) fetüsler 29 haftadan önce doğurtulduğunda

meydana geldi. Gestasyonel haftası 25'in altında olan fetuslar hayatta kalmadılar. Üçüncü trimesterde erken saptanan IUGR fetüslerin in-utero kaldıkları her hafta için perinatal mortalitede önemli bir azalma olduğu vurgulanmalıdır ve 30 hafta öncesi bir fetus doğurtulmaya karar verildiğinde bu mutlaka göz önüne alınmalıdır(20).

Scifres ve arkadaşlarının yaptıkları bir kohort çalışma ise incelenen tüm antenatal faktörlerin, sadece oligohidramnios ve diyastolik akışı olmayan veya ters diyastolik akışı olan anormal umbilikal arter Doppler'lerinin perinatal mortaliteyi öngördüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca, amniyotik sıvı ve umbilikal arter Doppler değerlendirmesinin sonografik teknikleri ile diğer birçok anne veya gebelik risk faktörünü birleştirerek perinatal mortalite tahminini iyileştiremediler. Bu, Craigo ve arkadaşlarının, fetal büyüme kısıtlılığında , düşük tahmini ağırlık Persentilinde ultrason bulgularının, umbilikal arter Doppler anormalliklerinin ve oligohidramniosun olumsuz neonatal sonuçların bağımsız öngörücüleri olduğunu bulan önceki çalışmasıyla uyumludur. Scifres ve arkadaşlarının çalışması, IUGR tanısı konan fetüslerin, özellikle en erken gebelik yaşlarında (24-28 hafta) perinatal mortalite açısından yüksek risk altında olduğunu vurgulamaktadır. Bu süre zarfında, hem ölü doğum hem de yenidoğan ölümü riskleri önemliydi. Erken başlangıçlı IUGR ile ilgili zorluklardan biri, müteakip ölü doğum riski ile beklenti yönetimi ile erken doğum ile ilişkili morbidite ve mortalite ile erken doğum arasındaki bu dengedir. Bu, fetal bozulma kanıtı olan ancak klinisyenin erken veya gecikmiş doğum konusunda şüphesi olan 548 kadını randomize eden Büyüme Kısıtlama Müdahale Çalışmasında (GRIT çalışması) vurgulandı(21).

Unterscheider ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada tüm perinatal ölüm vakalarının çarpıcı ve ortak özelliğinin, doğum öncesi bakıma başvuran İrlandalı olmayan kadınlarda, obstetrik öyküleri kötü ve eşlik eden maternal komorbiditeleri olan kadınlarda daha sık görülmekte olduğunu belirtti. Bu bulgular, etnik azınlıkların perinatal ölüm yaşayan anneler arasında aşırı temsil edilen bir grup olduğunu tespit eden diğer raporlarla uyumludur. Özellikle, tekrarlayan gebelik kaybı, ölü doğum veya perinatal ölümler gibi olumsuz gebelik sonuçları öyküsü olan kadınlar, yaşayan bebeklerle sonuçlanan %25'ten az gebelikte birlikte, tekrarlayan olumsuz sonuçlar açısından daha yüksek risk altındadır. Perinatal ölümler, şiddetli büyüme kısıtlaması ve ilişkili anormal umbilikal arter Doppler değerleri olan bebeklerde daha sık meydana geldi; bu, TFA 3. Persentil altında ve/veya anormal umbilikal arter Doppler'li fetüslerin kötü perinatal sonuç açısından daha büyük bir risk altında olduğu gerçeğini vurgulamaktadır. Kordon ve plasentanın ayrıntılı bir değerlendirmesi, IUGR teşhisine yol açan,

altta yatan nedenlerin belirlenmesinde yararlıdır. Çalışmada tüm perinatal ölümler için histopatolojik inceleme yapıldı ve ilginç bir şekilde, maternal ve fetal vasküler yaralanmalar, plasental gelişim anormallikleri veya inflamatuvar lezyonlar dahil olmak üzere vakaların %100'ünde anormal bulgular gösterdi. Bu IUGR kohortundaki perinatal mortalite oranı, 4.1/1.000 ulusal düzeltilmiş perinatal mortalite oranı ile olumlu şekilde karşılaştırılır. Bu yüksek riskli IUGR fetüs popülasyonundaki nispeten düşük perinatal mortalite oranı şu şekilde açıklanır:

- (i) Klinik gözlemsel çalışmalarda performans için kafa karıştırıcı bir faktör olarak tanımlanan Hawthorne etkisine atfedilen bir araştırma ortamında yoğun doğum öncesi sürveyans .
- (ii) En şiddetli hastalık spektrumunda gebeliklerin hariç tutulması (örn. Tahmini fetal ağırlığı 500 gramın altındaki veya 24. gebelik haftası altındaki fetuslar).

Maternal risk faktörlerinin antenatal olarak tanınmasına ve artan sürveyans ve yatan hasta yönetiminin başlatılmasıyla IUGR tanısına rağmen, çalışmada tüm perinatal ölümler önlenemedi. Bu ölümlerin bazıları yatan hasta bakımı sırasında meydana geldi veya plasenta dekolmanı, plasenta previa veya akut koryoamniyonit varlığında antepartum kanama gibi öngörülemeyen akut komplikasyonlara bağlıydı. Bununla birlikte, genel ulusal oran ile karşılaştırılabilir olan bu yüksek riskli kohorttaki düşük perinatal mortalite oranına yansıtılan artan sürveyans, PORTO'ya kayıtlı kadın ve bebeklerin çoğuna kesinlikle fayda sağlamıştır(22).

Fetal büyüme kısıtlaması, intrauterin ölüm, neonatal morbidite ve neonatal ölüm risklerini artırır. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalar, büyüme kısıtlı fetüslerin, çocuklukta bilişsel gelişimlerinin geç olduğunu ve erişkin çağda hastalıkların (örneğin obezite, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı ve felç) gelişimine yatkın olduğunu ortaya koymuştur(23).

Fetal büyüme kısıtlaması, önemli ölçüde artmış ölü doğum riski ile ilişkilidir ve en ciddi şekilde etkilenen fetüsler en büyük risk altındadır.¹ Gestasyonel yaşa göre 10. Percentil altındaki fetal ağırlıklarda, fetal ölüm riski yaklaşık %1,5'tir, bu normal büyüme fetüslerinin arka plan oranının iki katıdır. Nispeten, fetal ölüm riski, gestasyonel yaşa göre 5. persentilden daha düşük fetal ağırlıklarda %2,5'e yükselir(24).

Umbilikal arterin diyastol sonu akışının olmadığı veya tersine döndüğü büyüme kısıtlı fetüsler, özellikle artan olumsuz sonuç riski altındadır ve yenidoğan mortalite ve morbidite sıklığında artışa sahiptirler. Gestasyonel yaşa göre küçük yenidoğanlar, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, nekrotizan enterokolit, hipotermi, intraventriküler kanama, nöbetler,

solunum sıkıntısı sendromu, sepsis ve yenidoğan ölümü gibi komplikasyonlara yatkındırlar(25).

2.1.7. Fetal Gelişme Kısıtlılığının Taranması ve Teşhisi

En erken teşhislerden biri, kapsamlı hasta öyküsü ve yüksek riskli gebeliklerin belirlenmesi ile yapılabilir. IUGR maternal, fetal veya plasental nedenlere bağlı olabilir. Yüksek riskli gebeliğin nedenlerini belirlemek, IUGR için seçilen tanı testi ne olursa olsun pozitif prediktif değerini büyük ölçüde artırır(26).

IUGR fetüslerinin sadece %30- 33'ü abdominal palpasyonla tanımlandı. Fetal faktörler kromozom anomalileri, kalıtsal bozukluklar ve sınırlı plasenta mozaikleri dahil tüm vakalarda %7-10 arasında katkıda bulunur(26).

Halihazırda, fetal ultrason değerlendirmesi, doğru gebelik yaşı tahmini, fetal büyüme değerlendirmesi ve bozulmuş veya erken fetal büyüme teşhisinin temelidir. Fetal biyometrik ölçekleri kullanan ultrason prosedürleri ile fetal ağırlığın tahmin edilmesi, en popüler ve kabul edilen fetal büyüme izleme standardıdır. Fetal arteriyel ve venöz damarlarda fetal gelişimin, fetal hareketlerin ve kan akışı empedansının ultrasonla değerlendirilmesi, fetal durum değerlendirmesi ve karar vermenin temelidir. Fetal biyometri, erken bebeklik döneminde gebelik yaşının non-invaziv ölçümünü, SGA fetüsün değerlendirilmesini ve daha sonra gebelikte fetal gelişimin izlenmesini içerir. Birbirini takip eden ultrason ölçümleri, bireysel ve birleşik fetal biyometrik ölçümlere dayalı olarak fetal gebelik yaşı ve ağırlığı hakkında makul bir tahmin sunabilir ve makul derecede doğru fetal ağırlık tahmini, gelişim potansiyeli ve büyüme paterni anormalliği (asimetrik veya simetrik) hakkında tahmin avantajını sağlayabilir. En uygun açıklama IUGR için, gebelik yaşı için 10. Persentil altında sonografik olarak belirlenmiş bir fetal ağırlıktır (TFA). Son derece doğru ve tekrarlanabilir olduğundan, ultrason bir seçenek aracıdır(26).

Özelleştirilmiş fetal ağırlık büyüme tablosu Tablo 1'de gösterildiği gibi IUGR ve SGA teşhisi için kullanılır. FGR'yi ultrasonda doğru bir şekilde göstermek için, birbirini izleyen 2-3 haftada bir muayeneler yapılmalıdır. Karın çevresinin IUGR tanısında %90'a yakın negatif prediktif değeri mevcuttur. Fetal büyüme için geleneksel tarama yöntemleri olan abdominal palpasyon veya simfisis fundal yükseklik (SFH) ölçümü kullanılabilir(27).

Belizan ve arkadaşları simfisiz pubisten fundusa kadar ölçtüler ve bu ölçümlerin gestasyonel yaş ile ilişkili olduğunu gözlemlediler. Simfisiz pubis ile fundus arası mesafe beklenenden 4cm veya altındaysa fetal büyüme kısıtlılığı olarak değerlendirdiler. 32 ve 34. haftalar arasında yapılan tek bir fundal yükseklik ölçümünün gelişim kısıtlılığı olan bir fetusu belirlemede duyarlılığı %65-85 ve özgüllüğü %96 düzeyinde bulundu. Maternal obezite ve uterin myomlar bu fundal yükseklik ölçümünün bir tarama aracı olarak kullanılmasındaki etkinliğini sınırlayan faktörlerdir. Bu tür faktörlerin fundal yükseklik ölçümünün güvenilirliğini azaltması nedeniyle gebelerde ultrasonografi daha iyi bir tarama yöntemi olarak seçilebilir. Simfisis Pubis ölçümü ucuz olmasına rağmen IUGR için düşük tespit oranlarına sahiptir bu nedenle rutin olarak yapılmamalıdır(28).



Tablo 1: Tekil canlı doğumu temel alan gebelik yaşına göre düzeltilmiş yaklaşık doğum ağırlığı (gr) persentilleri

HAFTA	5. PER	10. PER	50. PER	90. PER	95. PER
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

Bir AGA (gebelik yaşına göre uygun) fetüsü, boyutu gebelik yaşı için normal aralıkta olan bir fetustur. AGA fetüsleri tipik olarak 10. ve 90. Persentiller arasında biyometrik parametrelere ve/veya tahmini fetal ağırlığa sahiptir. Bir SGA (gebelik yaşına göre küçük) fetüsü, boyutu, gebelik yaşı için önceden tanımlanmış olan eşiğin altında olan fetustur. SGA fetüsleri tipik olarak 10. Persentil altında tahmini fetal ağırlık veya abdominal çevreye sahiptir, ancak literatürde 5. Persentil, 3. Persentil, $-2SD$ ve Z-skor sapması da eşik değer olarak kullanılır. Bir FGR veya IUGR fetusu, büyüme potansiyeline ulaşmamış olan fetustur. Büyüme potansiyelini belirlemedeki zorluk, klinik olarak ortak ve faydalı bir tanım konusunda fikir birliğine varmanın zor olduğu anlamına gelir. Bu durum, olumsuz perinatal ve nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilendirilebilir. Erken başlangıçlı (32. gebelik haftası öncesi saptanan) ve geç başlangıçlı (32. gebelik haftası sonrası saptanan) tipler olarak sınıflandırılır. FGR'den şüphelenilen fetuslar, doğumda mutlaka SGA olmayabilir ve bir fetüs doğumda SGA olmamasına rağmen büyüme potansiyeline ulaşamayabilir. Benzer şekilde, tüm SGA fetuslarda büyüme kısıtlılığı olmayabilir, konstitüsyonel olarak da küçük olabilir. Geleneksel olarak, fetal vücut oranı simetrisi, FGR'nin altında yatan etiyolojinin bir göstergesi olarak görülür, simetrik FGR'nin fetal anöploidiye karşılık geldiği düşünülür ve ilerleyici asimetric FGR'nin plasental yetmezliğin göstergesi olduğu düşünülür. Fakat, fetal anöploidi asimetric FGR ile sonuçlanabilir ve plasental yetmezlik simetric FGR ile sonuçlanabilir; dahası, vücut oranlarının simetrisi tek başına tutarlı bir prognostik belirleyici olarak kabul edilmez. Bir LGA (gebelik yaşına göre büyük) fetüsü, boyutu, gebelik yaşı için önceden tanımlanmış olan eşiğin üzerindeki fetustur. LGA fetusları tipik olarak 90. Persentilin üzerinde TFA veya AC'ye sahiptir, ancak literatürde 95. Persentil, 97. Persentil, $+2SD$ ve Z-skor sapması da eşik değerler olarak kullanılır. Makrozomi, genellikle sabit bir sınırın (4000 veya 4500 g) üzerindeki bir ağırlığa atıfta bulunur(29).

2.1.8. Fetal Gelişme Kısıtlılığı Ultrasonografik Teşhisi

Rutin olarak ultrason taramalarını ve fetal biyometrik ölçümleri yapan kişiler, ultrason güvenliği eğitimi dahil olmak üzere, tanısal obstetrik ultrason uygulaması konusunda özel eğitim almış olmalıdır. Ultrasona maruz kalma ilkesi olabildiğince “makul olarak elde edilebilecek kadar düşük” ilkesine uygun şekilde olmalıdır. Ultrason makineleri, gerçek zamanlı, gri tonlamalı, iki boyutlu (2D) dönüştürücülerle donatılmış, ayarlanabilir, görüntülenen çıkış gücüne, kare dondurma ve yakınlaştırma seçeneklerinin yanı sıra elektronik kumpaslara da sahip olmalıdır. Görüntü saklama ve yazdırma, yerel yönergelerle

uyumlu olmalıdır. Bu makineler düzenli bakıma tabi tutulmalıdır. 14 hafta öncesi, fetal boyutu değerlendirmek ve gebelik yaşını tahmin etmek için CRL kullanılmalıdır. 14 hafta sonraki ölçümler BPD, HC, AC ve FL'yi içerir. Ölçümler trans abdominal veya trans vajinal olarak yapılabilir. Bu ölçümler için, hassas kumpas yerleşimine izin vermek için yeterli büyütme ayarlanmış ve net görüntülerle birlikte yer işaretlerinin de doğru tasviri gereklidir. Kumpaslar, gebelik yaşı veya fetal boyut tespiti için önceden belirlenmiş çizelgelerde anlatıldığı gibi yerleştirilmelidir. “INTERGROWTH-21st” web sitesinde ölçüm teknikleri ve tuzakların bir incelemesi bulunabilir. HC ve AC ölçümleriyle ilgili, eşit olarak tekrarlanabilir iki olası yöntem olduğunu unutmamalısınız: elips aracını ve iki çap yöntemini kullanmak; her iki durumda da kaliperler “dıştan dışa” konumlanacak şekilde yerleştirilmelidir(29).

İdeal olarak, her hamile kadına hamilelik sırasında 2-3 kez herhangi bir anormallik veya düşündürücü işaretler açısından ultrason taraması yapılmalıdır. Tarama tüm dünyada farklı şekilde organize edilmektedir. Alman Tıpta Ultrason Derneği (DEGUM), anormallik taraması yapan kişinin artan uzmanlığı ile 3 seviyeli bir sistem düzenler ve 8-12 hafta, 18-12 hafta ve 28-32 haftada 3 ultrason önerir. Birleşik Krallık'ta Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), biri ilk üç aylık dönemde ve ikincisi 18-22 hafta arasında olmak üzere 2 tarama belirler. Aynıısı ABD'deki Mayo kliniği tarafından tavsiye edilmektedir(26).

Fetal biyometri, fetüsün belli başlı anatomik bölümlerinin sonografik ölçümlerini içerir. Fetal oranların ölçülmesinin dört ana uygulaması vardır: Gestasyonel yaşın hesaplanması, varsa intrauterin büyüme geriliğini (IUGR) teşhis etmek, intrauterin fetal ağırlığın ölçümü ve konjenital kusurları sınıflandırılması. Antenatal fetal durum tanısında kullanılan farklı oksolojik kriterler şunlardır: Biparietal genişlik (BPD), Baş çevresi (HC), Femur uzunluğu (FL), Humerus uzunluğu (HL), Karın çevresi (AC), Baş-popo uzunluğu (CRL), Oksipital-frontal genişlik (OFW) ve Amniyotik sıvı indeksi (AFI). Binoküler skala, intraorbital skala, fetal ayak uzunluğu, transvers serebellar çap gibi yapılar, toplanan verilerin iyileştirilmesi adına veya detayları düzenlemek için ölçülebilir. Gestasyonel yaş, fetal gelişimi tespit etmek ve fetal ağırlığın ölçümü için bir parametre seçmek bazen zor olabilir. Ana biyometrik parametreler -CRL, BPD, HC, AC ve FL- hızla araştırılabilir(26).

BPD, fetal gelişim ve gebelik yaşının ilk ultrasonik testiydi. A&B tarama ultrasonografisi ile seri ultrasonik sefalometri, 1971'de Cambell ve arkadaşları tarafından gösterildiği gibi SGA fetüslerinin tanısında kullanıldı. BPD, proksimal parietal kemiğin dış

kenarından distal parietalin dış kenarına kadar kafatasının en güçlü aksenal ölçümünün alınmasıdır. Gestasyonel yaşın değerlendirilmesindeki BPD doğruluğu 3. trimester ile birlikte azalır ve 12-24 gebelik haftaları arası BPD ölçümlerinin doğruluğu için optimum zamandır. Kafa çapı, kafatasının en dış çevresi olarak hesaplanır ve elips işlemi veya geometrik formüller ile BPD ile aynı aşamada değerlendirilebilir. Schmidt ve arkadaşları yakın zamanda HC klinik uygulamasında elipsin kullanılmasını tavsiye etti. BPD tipik olarak HC ile aynı gestasyonel yaş ölçümlerini sunar, fakat kafanın şekline bağlıdır. Anormal kafa şekli, yuvarlak((brakisefal), basık veya basık kafa (dolikosefal) anormal gestasyonel yaş sunabilir. Ultrason BPD tahmini, fetal başın uterus boşluğuna girmiş olması, yanlış ultrason planı ve prosedürü ve ayrıca konjenital anormallik nedeniyle de bozulabilir, bu nedenle HC, gebelik yaşının değerlendirilmesinde daha yararlı bir gösterge olarak tercih edilir. Oksipitofrontal çap, orta frontal ekodan orta oksipital ekoya kadar olan biparietal çap ile aynı miktarda tahmin edilmektedir. FL parametresi, doğru ölçüm için görünürde proksimal ve distal epifiz kırırdağı ile diyafizin ve metafizin kemikleşmiş kısmının ultrasonik ölçümünü içerir. FL, BPD ile birlikte 14 haftanın başında doğru bir şekilde ölçülebilir. Gebelik yaşının belirlenmesinde kullanılan FL, artan gebelik yaşı ile azalan doğrulukla \pm 2,8 hafta aralığında ölçümler verir. FL ölçümü, fetal yaş değerlendirmesinde BPD'nin çapraz kontrolü olarak da kullanılabilir. Abdominal çevre(AC), HC'yi hesaplamak için kullanılan fetal bağırsak, umbilikal venin küçük bir bölümü, duktus venosus ve elips safra kesesi seviyesinde belirlenebilir. AC, gebelik yaşını değerlendirmede BPD, HC, FL'ye göre daha az güvenilirdir, fakat IUGR ve makrozominin temel ölçümlerinden biridir. AC, fetal gelişimin güvenilir bir değerlendirmesini sunar, öyle ki IUGR tanımı AC tarafından 2,5 Persentilin altında şeklinde ifade edilir(26).

Ultrasonografi kullanarak IUGR tanısını koymak için gereken temel kriterler şunlardır:

Fetusun AGA veya SGA için uygun olup olmadığı konusunda gestasyonel yaşın doğru ölçümü önemlidir. Klinik açıdan, LMP gestasyonel yaş için kullanılır, belirsiz veya yanlış olabilir. 1. trimester ultrason muayenesinde, CRL, erken gebelik haftasını belirlemek için en doğru parametredir. Ancak BPD, 2SD aralığı \pm 7 gün olan en yüksek doğrulukla 2. trimesterde gebelik yaşı için en yakın ölçümü verir. Ve FL, başın anormal şekilli olması veya BPD'nin doğru şekilde görüntülenememesi durumunda gestasyonel yaşı belirlemek için kullanılabilir, ancak gestasyonel yaşın artmasıyla doğruluğu azalır. HC, 3.77 günlük rastgele hata (SD) ile hala en iyi gebelik yaşı tahminini verebilir. Birden fazla faktörün kullanılması, sonografiyi önemli ölçüde iyileştirdi Hadlock ve ark.'nın gösterdiği gibi,

birden fazla faktörün kullanılması, gebelik yaşının sonografik tahminini önemli ölçüde iyileştirdi(26).

Biyometrik parametrelerden herhangi birinin kullanımında gebelik yaşının kesin tahmini hayati önem taşır. Güvenilmez tarihlemelerde, 2-3 hafta aralıklarla BPD veya Seri taramalar, artan gebelik yaşı ile artan hata potansiyeli ihtimali göz önünde bulundurularak kullanılır. Bu parametrelerin her birinin etkinliğinin bir sınırı vardır ve bunlar fetüsün ağırlığını, uzunluğunu ve nihayetinde IUGR'yi doğru bir şekilde belirlerler. IUGR'nin tanısasal doğruluğu en yüksek parametre AC'dir, çünkü AC büyüme yavaşlaması durumunda klasik olarak etkilenir ve değerler yüzde 2,5'in altına düşerse duyarlılık %95'e kadar çıkar. Smith ve arkadaşlarının 1997'de yaptıkları bir çalışmada, alışlagelmiş tekil gebeliği olan 3512 diyabetik olmayan kadın analiz edildi. AC'nin IUGR'de doğum ağırlığını tahmin etmek için en doğru tek faktör olduğu sonucuna vardılar; bu nedenle, fetal boyut 1975'te Campbell ve Wilkin tarafından tamamlandı. İlk olarak ultrasonografi kullanarak doğum ağırlığı tahminini tanımladılar. Barry ve arkadaşları 1982'de BPD'nin IUGR'yi belirlemedeki ilişkisini değerlendirmiş ve %42'lik bir pozitif prediktif değer bulmuşlardır. O dönemde mevcut olan literatürde bahsedilen çeşitli parametrelerin duyarlılıkları gözden geçirildi ve çalışmaların hiçbirinin doğru tahminleri doğru bir şekilde öngörmediğini gösterildi ve bu parametrelerin IUGR'nin tanısında doğruluklarının sınırlı olduğunu gösterdi. Fetal ağırlığın ultrasonik olarak belirlenmesinin doğruluğunu ve etkinliğini artırmak için 3 veya 4 faktörlü bir model kombinasyonu kullanılmalıdır. William J. Ott, çeşitli ultrason parametrelerinin doğruluğunu karşılaştırdı ve Doppler çalışmaları en yüksek duyarlılığı göstermesine rağmen hem AC hem de Tahmini fetal ağırlığın yaklaşık %65'lik yüksek bir tahmin değerine sahip olduğunu gösterdi. Ancak AC veya Fetal ağırlık Doppler çalışmaları ile birleştirildiğinde pozitif prediktif değer %95,9'a yükseldi. Dashe ve arkadaşları IUGR'nin belirlenmesinde HC/AC oranının önemini gözden geçirdi ve farklı türlerini (asimetrik ve simetrik) ayırt edebildiğini ortaya koydu. Guidetti ve arkadaşları BD, AC ve FL'yi tek başına veya kombinasyon halinde kullanarak IUGR fetüsünde fetal ağırlığı tahmin etmenin etkinliğini karşılaştırdılar. IUGR'li fetüste, FL'yi içeren fetal ağırlık tahminlerinin gerçek doğum ağırlığı ile en iyi şekilde korele olduğunu gösterdi. Bu parametrelerin her biri IUGR tanısında kullanılmasına rağmen, fetal ağırlığın tahmini kullanılan en yaygın yöntemlerdendir ve umbilikal damarların ultrason Doppler çalışmaları morbidite ve mortaliteyi öngörmede en etkilidir. Etnografik faktörler, beslenme koşulları ve farklı sağlık sistemleri nedeniyle birçok ülkede ve bölgede süre büyük ölçüde değişebilir.

Literatürde, IUGR'yi saptamak için doğruluk ve güvenilirlikleri açısından farklı ultrason biyometrik parametrelerini karşılaştıran önemli bir boşluk vardır. Bununla birlikte, AC, fetal büyüme ile doğrusal olarak ilişkili olduğu için, IUGR tahmininde en yüksek doğruluğa sahiptir. Farklı faktörlerin birleştirilmesi, denklem hangisi kullanılırsa kullanılsın, bu parametrelerin pozitif prediktif değerlerini önemli ölçüde artırır. BPD, gestasyonel yaş saptamak ve IUGR'yi tahmin etmek için kullanılan ilk parametreydi. Ancak son çalışmalar, IUGR tanısında BPD'nin doğruluğunda çeşitli sınırlamalar göstermiştir(26).

Delphi konsensüs kriterlerinin 2016 yılında yayınlanmasından önce FGR'nin en yaygın tanımı, fetal boyutun (tahmini fetal ağırlık [TFA] veya karın çevresi [AC]) ve bunun belirli referans aralıklarından veya standartlardan istatistiksel sapmasının değerlendirilmesine dayanıyordu. Fetal boyut <10. Persentil altında olması, en sık olarak gebelik yaşına göre küçük (SGA) bir fetüsü tanımlamak için kullanılmıştır ve en yaygın olarak klasik Hadlock formülü kullanılarak tanımlanır. Bu tanım, 1967'de Battaglia ve Lubchenco tarafından önerilen, yenidoğanları doğum ağırlığının ortalamadan sapmasına ve 10. Persentil altında olması, 10 ve 90. Persentiller arasında olması veya 90. Persentil üstünde olmasına dayalı olarak sırasıyla gebelik yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına uygun (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük (LGA) olarak sınıflandıran tanımdan türetilmiştir. Tanımları, SGA olarak 10. persentilin mutlak doğum ağırlığı sınırının altındaki bir yenidoğanı tanımladı, ancak patolojik olarak küçük ve normal (veya yapısal olarak) küçük yenidoğan arasında ayrım yapmadı. SGA olarak tanımlanan bir doğum ağırlığı, şüphesiz artan olumsuz sonuç riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, anormal büyüme tanımını yalnızca bir ağırlık eşiğine dayandırmanın sınırlamaları vardır(8).

IUGR'da gebeliğin uygun yönetimi, doğru tanımlamalara ve doğru teşhise dayanır. Büyüme kısıtlamasının optimal tanımı, özellikle fizyolojik (SGA) ve patolojik (IUGR) küçük fetal boyut ayrımı, günümüzde obstetrikte en yaygın, tartışmalı ve karmaşık sorunlardandır. Gebelik haftasına göre TFA'nın 10. Persentil altında olmasının klinisyenleri potansiyel küçük fetal boyuta karşı uyarması gerektiği konusunda uluslararası bir anlaşma vardır. Bununla birlikte, Unterscheider ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada elde ettikleri verilerin olumsuz perinatal sonuçların tahmin edilmesinde kendi başına TFA'nın 10. Persentil altında olmasının gerçekten önemli olup olmadığını sorgulanmasına sebebiyet verdiğine işaret ederler. Verileri, TFA'sı 3. Persentilin altındaki tüm fetüslerin veya TFA'sı 10. Persentilin altında olan ve anormal Umbilikal Arter Doppler indeksine sahip olan fetüslerin, TFA veya AC'si 10. Persentil altında veya 5. Persentil altında olup normal

Umbilikal Arter Doppler indeksine sahip fetüslerle ile karşılaştırıldığında, olumsuz perinatal sonuç veya yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış riskinin arttığını göstermektedir. TFA'ları 3-10. Persentiller arası olan fetüslerdeki %2'lik bileşik morbidite oranının ise klinisyenler açısından sürveyansı değiştirmesinin tartışılır olduğu düşünülüyor. Çeşitli eşik değerlerle tanımlanan hastalar randomize veya kör bir denemeye tabi tutulana kadar, optimal IUGR tanımı, sürveyansı ve müdahalesi ile ilgili soru tatmin edici bir şekilde cevaplanamaz. Bu çalışmada, IUGR hakkındaki ACOG bülteninin aksine, amniyotik sıvı anormalliklerinin kendi başına olumsuz sonuç riskini önemli ölçüde artırmadığı ortaya konuldu. Sonuç olarak, yetersiz fetal büyümeyi tanımlamak için halihazırda kullanılan terminoloji tutarsız ve kafa karıştırıcıdır; bu nedenle, bu kohort için sonuçları iyileştirmek için SGA ve IUGR'nin net bir tanımına ihtiyaç vardır. Veriler, çeşitli sonografik parametreleri perinatal sonuçlarla ilişkilendiren küçük fetal boyutu olan 1100 gebelikten oluşan geniş bir prospektif kohorttan kanıt sağlar. Artmış olumsuz sonuç riski taşıyan gebelikler, ilişkili anormal Umbilikal Arter Doppler'i olan ve özellikle eşlik eden oligohidramnios olsun veya olmasın TFA'nın 3. Persentil altında olduğu gebeliklerdir(30).

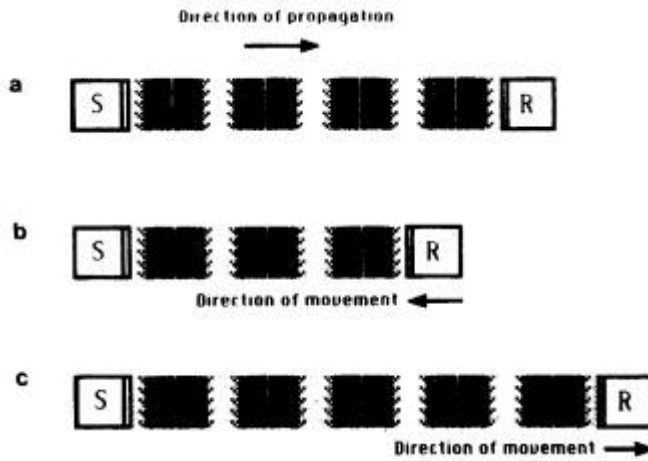
2.1.9. Doppler USG Temel Bilgiler

Kan damarındaki kanın hareketini tespit etmede ultrason tarafından üretilen ses dalgalarının faydası, Doppler ultrasonunun temelidir. Kullanılan ilkeye Doppler kayması adı verilir, burada hareket eden kırmızı kan hücrelerinin alınan ekolarının nispi bir frekans kayması vardır. İletilen frekans alıcı frekansından az olduğunda pozitif kayma, iletilen frekans alıcı frekansından fazla olduğunda negatif kayma olarak adlandırılır. İki frekans arasındaki fark, frekans kaymasını belirleyecektir. Analoji, hareketli ambulans ve ayakta duran kişidir. Hareket eden ambulans aracı, kanın hareketi ile karşılaştırılabilir ve ayakta duran kişi, dönüştürücü ile karşılaştırılabilir. Aracın ayakta duran kişiye doğru hareketi daha fazla ses frekansı üretir ve kişiden uzaklaşma daha az ses frekansı üretir Doppler ultrason kan akışının yönünü ve hızını belirlemeye yardımcı olur. Renkli Doppler, darbe dalgası (PW) Doppler ve sürekli dalga Doppler üç tiptir(31).

Doppler ultrason teknikleri, kan hızını ölçmek için onlarca yıldır kullanılmaktadır. Klinik ölçümler, maksimum kan hızının, ortalama kan hızının (genellikle hacimsel akış için bir vekil olarak) ve hacimsel akışın kendisinin tahmin edilmesini içerebilir. Araştırma literatüründe, zamanla klinik araçlar haline gelebilecek duvar kesme gerilimi gibi kan hızından türetilen diğer niceliklerin ölçümüne ilgi vardır. Bu alandaki çarpıcı bir özellik,

gruplar arasında kullanılan protokollerdeki çeşitlilik, hem hatalar hem de kaynakları hakkında bilgi eksikliği ve bazı durumlarda hataları düzeltmek için kanıtlanmış yöntemlerin olduğunun takdir edilmemesidir(32).

Hareketli bir hedeften bir dalga yansıtıldığında, alınan dalganın frekansı iletilen dalgadan farklıdır. Frekanstaki bu fark Doppler kayması olarak bilinir ve diğer şeylerin yanı sıra hedefin hareket etme hızına ve hareketin alıcıya doğru mu yoksa alıcıdan uzağa mı olduğuna bağlıdır. Doppler etkisinin örnekleri boldur. Örneğin, bir dinleyici, hareket halindeki bir ses kaynağının perdesinin, kaynağın yaklaşması veya uzaklaşmasına göre değiştiğini algılar; bir astronom, ilerleyen ve uzaklaşan kenarlar arasındaki ışığın frekansındaki (yani rengindeki) farkı ölçerek güneşin dönüş hızını belirleyebilir; Doppler etkisi nedeniyle hareket halindeki bir uçaktan alınan radyo dalgalarının frekansı değişir. Doppler etkisi, kaynak ve ses alıcısı arasında göreceli hareket olduğunda ortaya çıkar. Kaynağın sabit olduğu ve alıcının kaynağa doğru hareket ettiği durumu düşünün. Bir dizi sıkıştırma içeren ses dalgaları, ortam tarafından belirlenen sabit bir hızda alıcıya doğru hareket eder. Alınan frekans, alıcı tarafından saniyede algılanan bu sıkıştırmaların sayısıdır. Hem kaynağın hem de alıcının sabit olduğu Şekil la'da verilen örnekte, bu açıkça iletilen frekansa eşittir(33).



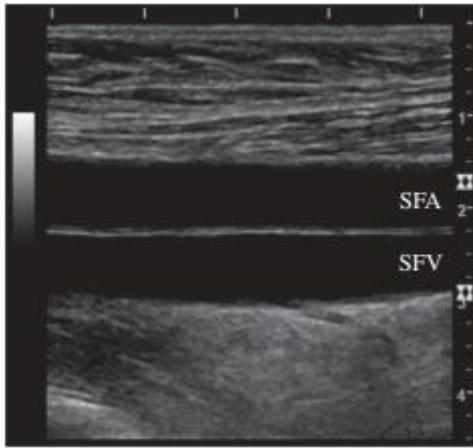
Şekil 2: Hareketli bir alıcıdaki Doppler Etkisi

Kaynağın sabit olduğu ve alıcının kaynağa doğru hareket ettiği durumu düşünün. Bir dizi sıkıştırma içeren ses dalgaları, ortam tarafından belirlenen sabit bir hızda alıcıya doğru

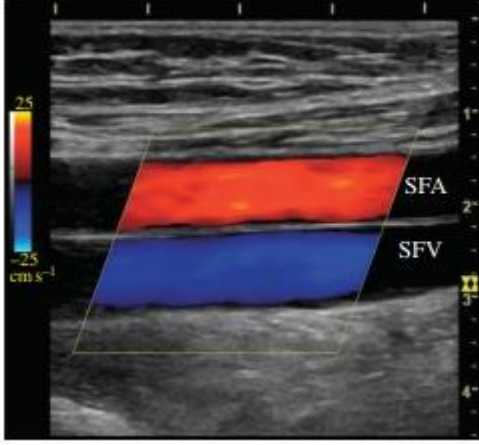
hareket eder. Alınan frekans, alıcı tarafından saniyede algılanan bu sıkıştırmaların sayısıdır. Hem kaynağın hem de alıcının sabit olduğu Şekil la'da verilen örnekte, bu açıkça iletilen frekansa eşittir. Şekil lb, eğer alıcı kaynağa doğru hareket ederse, saniyede daha fazla sıkıştırma algılayacağını ve böylece daha yüksek bir frekansı kaydedeceğini göstermektedir. Tersine, alıcı kaynaktan uzaklaşırsa (Şekil lc), dönüştürücüye saniyede daha az sıkıştırma ulaşır ve daha düşük bir frekans algılanır. Kaynak sabit bir alıcıdan uzaklaşırsa, tam olarak analog bir etki oluşur(33).

Hareketli kırmızı kan hücrelerinden ultrasonun saçılması durumunda, iki ardışık Doppler kayması söz konusudur. İlk olarak, sabit verici dönüştürücüden gelen ses, hareketli kırmızı kan hücreleri tarafından alınır. İkincisi, hücreler, ultrasonu artık sabit bir alıcı olan dönüştürücüye doğru yeniden yayarlar hareketli bir kaynak görevi görür. İlk yaklaşıma göre, bu iki Doppler kayması eşittir ve basitçe birbirine eklenir(33).

Standart ultrasonik darbe-yankı (PE) görüntüleme vücudun anatomik kesit görüntülerini oluşturur (şekil 3). Ultrason renkli akış görüntüleme (CFI) durumunda (renkli Doppler görüntüleme olarak da bilinir), PE görüntüsünün üzerine hareketi gösteren bir renk haritası eklenir (şekil 4)(34).



Şekil 3: Standart ultrasonik darbe-yankı (PE) görüntüleme



Şekil 4: Ultrason renkli akış görüntüleme (CFI) (Renkli Doppler Görüntüleme)

Tekniğin birçok uygulaması vardır, ancak esas olarak kan akışını ve daha az ölçüde kalp kasının hareketini görüntülemek için kullanılır. CFI teknikleri, görüntüdeki her bir piksele karşılık olan vücuttaki her hedefin konumuyla ilgili bilgilerin aynı şekilde, yani ultrasonik ışın yönü ve darbe yuvarlak bilgisinden türetildiği PE tekniklerine benzerdir. Teknik genellikle bir Doppler tekniği olarak tanımlansa da her darbeye Doppler kaymasını kullanmaz, bunun yerine sonraki darbeler boyunca aynı örnek hacmindeki ekolar arasındaki faz kaymaları veya zaman gecikmelerinden hız tahminlerini üretir. Faz değişim hızı, bir frekans kayması şeklinde yorumlanabilir ve hedefin hızı, sürekli dalga ultrason cihazlarında bulunan gerçek Doppler kaymasını yorumlamak için kullanılan, aynı denklem kullanılarak bu frekans kaymasından hesaplanabilir. CFI tekniği, PE tekniği ile pek çok benzerliği olmasına rağmen, birçok nedenden dolayı teknik olarak çok daha zordur. İlk olarak, CFI'da en yaygın hedef, PE'de olduğu gibi katı doku değil kandır ve kandan gelen ekoların büyüklükleri, katı dokudan gelenlerden birkaç kat daha az olabilir. İkinci olarak, PE'de, konumu belirlemek için bir hedefi yalnızca tek bir ultrason darbesiyle sorgulamak gerekir, ancak CFI'da hızı belirlemek için hedefin birkaç kez sorgulanması gereklidir. Ultrasonun sonlu hızı nedeniyle, bir hedefi birkaç kez örneklemenin gerekmesi, her bir görüntü için kullanılacak tarama çizgilerinin sayısı veya kare hızına (veya her ikisine) ve sıkça da renk kutusuna sınırlamalar getirir. (Şekil 4) PE görüntüsünün tamamını kaplamıyor(34).

2.1.10. Fetal Gelişme Kısıtlılığı ve Doppler USG

Başarılı bir gebelik, maternal ve fetal kompartmanlar arasında yeterli oksijen, besin ve atık transferine dayanır. Kritik olan, erken gebelikte uteroplasental dolaşım boşluğunun (UPCS) trofoblast aracılı gelişimidir. UPCS oluşumu sırasında, göç eden ekstravasküler trofoblastlar, spiral arterlerin duvarlarını istila ederler ve bunları küçük kalibreli, yüksek dirençli damarlardan, düşük basınçta intervillöz boşluğa kan ileten geniş kalibreli, düşük dirençli damarlara dönüştürürler. Bu oluşum tamamlandığında, UPCS maternal yüzde spiral arterler ve desidua, fetal yüzde plasental villus ve bunların ikisi arasında oksijen ve besin alışverişinin gerçekleştiği intervillöz boşluğu içerir. UPCS'nin gelişiminin iki aşamada gerçekleştiği düşünülüyor. İlk aşama, 8 ila 10. gebelik haftaları arasında gerçekleşir ve spiral arterlerin trofoblast hücreleri tarafından endovasküler tıkanmasıyla başlar. Bunu trofoblast invazyonu ve spiral arterlerin intradesidual segmentlerinin muskuloelastik ortamının yıkımı takip eder. İkinci aşama 14 ve 16 haftalar arasında oluşur ve miyometriyumun içteki üçte birlik kısmında spiral arter segmentlerinin trofoblastlarca istilasını içerir. Trofoblast invazyonu için kesin tetikleyici belirsiz olmasına rağmen, oksijen gerilimi ve kan akışı hemodinamiklerinin arterler için trofoblast seçiciliği ışığında bir rol oynadığı, ancak venler için olmadığı öne sürülmektedir. Spiral arterlerin yetersiz modifikasyonu, UPCS'nin az gelişmesine yol açar, plasenta direncinin artmasına neden olur ve preeklampsi ve intrauterin büyüme kısıtlamasının (IUGR) patofizyolojisinde rol oynar. Bu akılda tutularak, araştırmacılar, bu patolojilerin gelişimi açısından en yüksek risk altındaki gebelikleri belirlemeyi umdular, artan plasenta direncinin erken belirtilerini incelemek için ultrasonografiyi kullanmayı denediler. Optimal bir tarama yöntemi, terapötik müdahalenin mümkün olabileceği plasental gelişimin ikinci aşamasından önceki süreçte, risk altındaki kadınları ideal olarak tanımlamalıdır. Bu, 16. gebelik haftasından önce aspirin tedavisine bağlı preeklampsi ve IUGR oranlarının azaldığını gösteren çalışmalarla desteklenirken, gebeliğin sonraki dönemlerinde kullanımının bu sonuçları azalttığı henüz gösterilemedi(35).

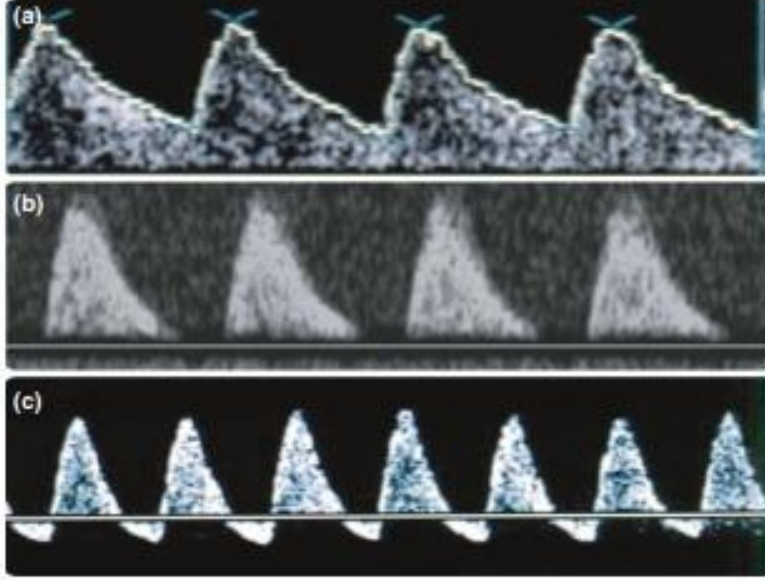
Preeklampsi ve IUGR için USG ile tarama yöntemlerinin tartışması, uterin arter spektral bahsedilmeden tamamlanmış sayılmaz. Utero-plasental arayüzün artan direnci, Doppler ile değerlendirilebilen uterin arterlerde yukarı akışta direncin artmasına neden olur. Bu şekilde, uterin arter Doppleri, UPCS'de artan direncin dolaylı değerlendirmesine olanak tanır. Anormal derecede yüksek direnç indeksleri, histopatolojik incelemede spiral arterlerin yetersiz trofoblast modifikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, uterin arter Doppler'ini potansiyel tarama için tercih edilen yöntem haline getirdi. Çalışmalar yüksek PI, yüksek RI, yüksek sistolik ve

diyastolik oran ve diyastolik çentik mevcudiyetini yüksek riskli bulgular olarak değerlendirir. Fakat, tekniğin gerçek tespit oranları hayal kırıklığı yarattı ve dolayısıyla faydasını sınırladı. İlk trimesterde, 95. Persentil üzerindeki bir uterin arter pulsatilite indeksinin preeklampsi tespiti için %24-27 ve IUGR tespiti için %11,7-23 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Odak, yalnızca ciddi hastalığı olan (32 haftadan önce doğum gerektirenler gibi) kadınların belirlenmesine odaklanıldığında, her iki antite için de duyarlılık artar ve bir çalışmada preeklampsi için %60'a ve IUGR için %27.8'e yükselir. Birinci trimesterdeki direnç, ikinci trimesterdeki benzer bulgularla paraleldi. Umutları ise, preeklampsi ve IUGR gelişimi için yüksek risk altındaki ilk trimester tanımlamasının, plasental gelişimin ikinci fazından önce terapötik müdahale için zaman tanıyabileceği konusundaydı. Ancak uygulamada, düşük duyarlılık, tekniğin tarama yöntemi olarak kullanımının uygulanabilirliğini sınırladı(35).

İkinci trimester uterin arter Doppler, birinci trimester ile karşılaştırıldığında daha iyi tespit oranları avantajına sahiptir, ancak terapötik müdahalenin artık mümkün olmadığı bir noktada gebelikleri tanımlayabilir. Londra, Birleşik Krallık'ta yapılan çok merkezli bir çalışmada, 23 haftada 95. Persentil üzerindeki pulsatilite indeksi, IUGR'li preeklampsi için %69, IUGR'siz preeklampsi için %24, preklampsisiz IUGR için %13 duyarlılığa sahipti, IUGR'den bağımsız olarak preeklampsi için %41 ve preeklampsiden bağımsız olarak IUGR için %16 şeklindeydi. Yine, 32 haftadan önce doğum gerektiren kadınlara odaklanıldığında hassasiyetler arttı. Fakat, genel tespit oranları düşük kalmaktaydı ve yakın tarihli bir Cochrane incelemesi, düşük riskli popülasyonda hipertansif bozuklukların taranması için ikinci trimester uterin arter Doppler kullanımının hiçbir yararı olmadığını bildirdi. Uterin arter Doppler'in zayıf tanı oranları, dolaylı değerlendirme nedeniyle de açıklanabilir. Sadece küçük plasental villöz damarların üçte ikisi oblitere olduktan sonra önemli anormallikleri ortaya çıkarmakta olan umbilikal arter Doppler'ine benzer olarak, uterin arter Doppler'i plasental gelişimin her iki fazı da düzgün bir şekilde ortaya çıkmadığı durumlarda ve yüksek düzeyde direnç ortaya çıktıktan sonra anormal hale gelmekteydi. Direnç geri dönüşü olmayan potansiyel bir noktaya ulaşmadan önce hastaları belirlemek için, spiral arter modifikasyonunun kritik sürecini değerlendirmenin daha doğrudan bir yolu gerekli olabilir. Bu, UPCS'nin doğrudan değerlendirilmesiyle mümkün olabilir(35).

Umbilikal Arter Doppler en yaygın olarak IUGR'den tanıli fetüsün izlemi ve doğumunun zamanlaması için kullanılır. Umbilikal Arter Doppler, fetoplasental dolaşım içindeki empedansı değerlendirir ve pulsatilite indeksi (PI) ve direnç indeksi, plasental vasküler direncin vekil belirteçleri olarak hizmet eder. Bu, anormal Umbilikal Arter Doppler vakalarında

yüksek güç alanı başına plasental arter sayısının daha düşük olması nedeniyle bilinir. Umbilikal Arter Doppleri, büyüme kısıtlı fetüsün değerlendirilmesinde hem prognoz belirleyici hem de tanı aracı olarak kullanılır. Anormal bir Umbilikal Arter Doppler dalga formunun (yok veya ters diyastol sonu akışı) fetal bozulmayı öngördüğü gösterilmiştir(36).

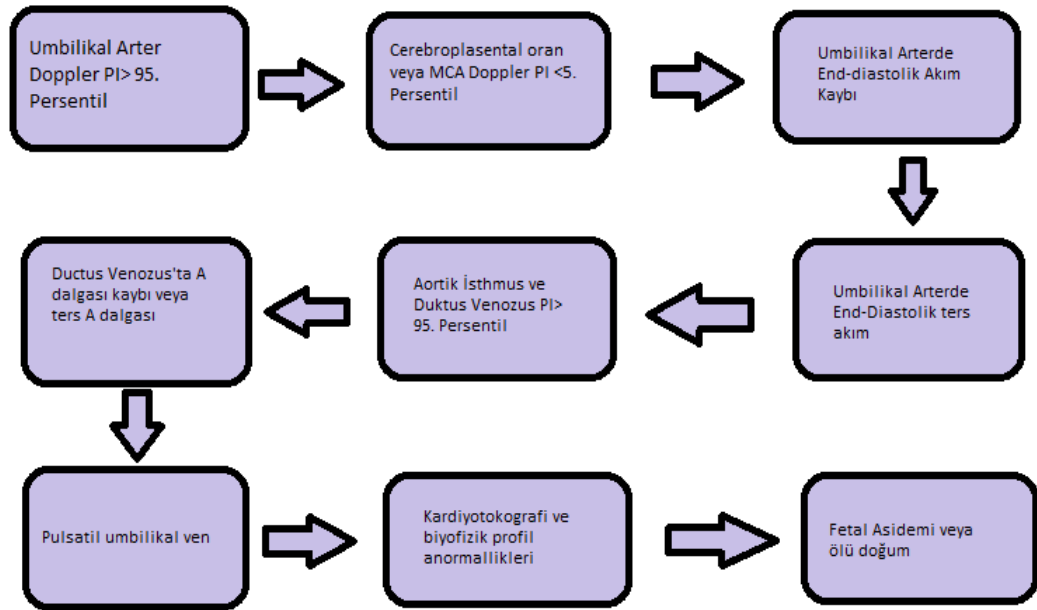


Şekil 5: (a) Normal dalga formu , (b) End Diastolik Akım Kaybı, (c) Diastol Sonu Ters Dalga

Bu patern, akut fetal bozulmadan 12 gün önce mevcut gibi görünmektedir. Şekil 5, normal ve anormal Umbilikal Arter Doppler dalga biçimlerini göstermektedir. Umbilikal Arter Doppler hız ölçümünün, randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizi yoluyla, yüksek riskli gebeliklerde perinatal sonucu iyileştirdiği gösterilmiştir. Tutarlı bir yönetim planı izlenmemekle birlikte, bu bulgunun, klinisyenlerin fetüsün iyiliği hakkında daha fazla bilgiye sahip olmaları ve dolayısıyla doğumu daha optimal zamanlayabilmeleri nedeniyle iyatrojenik erken doğumdan kaçınmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Umbilikal Arter Doppler, en kapsamlı şekilde çalışılan fetal gözetim araçlarından olmaya devam ediyor. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) tarafından yapılan bir yayında, klinisyenlere sürveyans sıklığı ve doğum zamanlaması konusunda rehberlik edecek bir algoritma önerildi. Bu kılavuz, sürveyans açısından, fetal büyüme kısıtlamasından etkilenmiş bir bebeğe sahip olma riski yüksek olan kadınların (önceden gebelik yaşına göre küçük olan bir bebek, sigara içme, ilerleyen anne yaşı gibi) 26-28 haftalardan itibaren iki haftada bir seri Umbilikal Arter

Doppler değerlendirmesine tabi tutulmalarını tavsiye etmektedir. Doğum zamanlaması açısından, Umbilikal Arter Doppler'de diyastol sonu akımı olmayan veya ters olan preterm (32. gebelik haftasının altında) gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) fetüslerde, Duktus Venozus anormal hale geldiğinde veya Umbilikal Ven pulsasyonları varsa 32. gebelik haftasında doğum önerilir. Daha sonraki gebeliklerde (32 haftadan sonra), Umbilikal Arter Doppler'de diyastol sonu akımın olmaması veya tersine dönmesinin bir arada olduğu durumlarda, doğumun en geç 37. gebelik haftasında yapılması önerilir(36).

Umbilikal Arter Doppler'in değeri çok açıkken, çok daha az net olan şey, FGR yönetiminde MCA veya DV gibi diğer Doppler'lerin değeridir. MCA ve Duktus Venozus Doppler'lerinden hangisinin kullanılması gerektiğini bilmek, anormal bir Umbilikal Arter Doppler'in zamansal bir sekansının olup olmadığını bilmektir. Şekil 6'da IUGR tanılı fetüste progresif Doppler değişikliklerinin klasik zamansal dizisi gösterilmiştir. Mevcut araştırmalar bu zamansal diziyi sorgular ve Umbilikal Arter'den MCA'ya ve Duktus Venozusa ilişkin bilinen bozulma dizisinin mevcut olmasına rağmen, böyle olmadığını belirtir. Bulgulardaki bu tür farklılıkların nedeni açık değildir. Zamansal bir dizi yoksa, o zaman sorgulanır.(36).

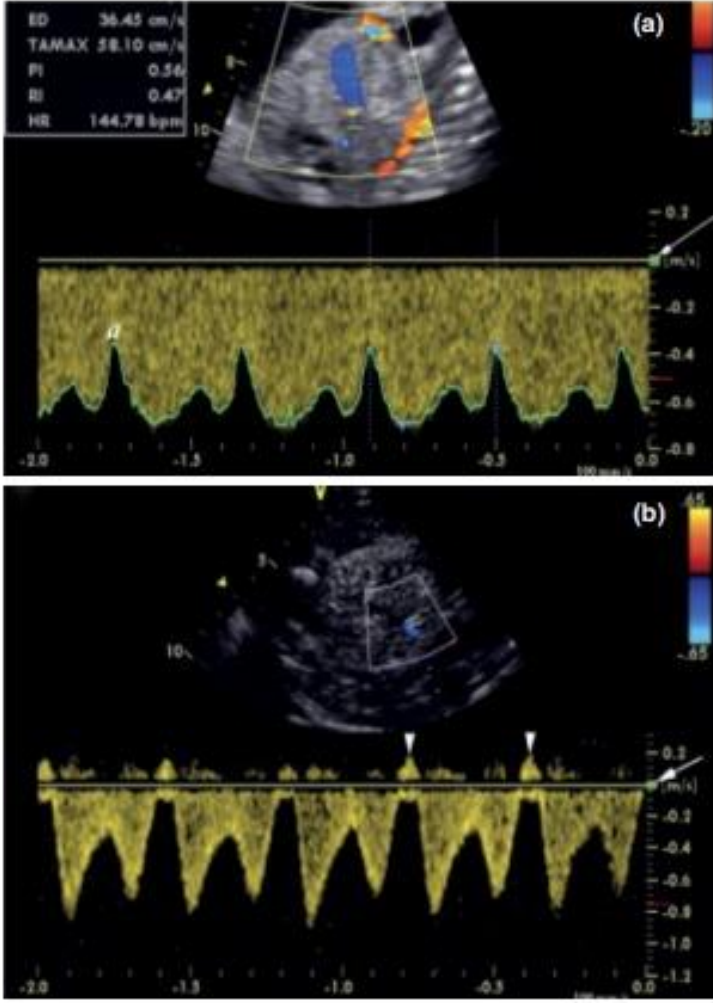


Şekil 6: Büyüme kısıtlı fetüste fetal Doppler anormalliklerinin görünen zamansal dizisi

Bir Cochrane incelemesinin sonucu şunları belirtir: 'Kan akışının değerlendirilmesi gibi daha karmaşık Doppler testlerinin kullanılması orta serebral arter ve duktus venozus şimdiye

için MCA Doppler'in kullanılmaması gerektiğidir. Bununla birlikte, MCA'nın asıl rolü, geç başlangıçlı IUGR'deki sonucun tahmini konusundadır. Bu hastalarda anormal MCA ölçümü, olumsuz perinatal sonuçlarla ve nörogelişimsel anormallikler ile ilişkilendirilir. Bu nedenle, RCOG rehberi, 'normal Umbilikal Arter Doppler'li SGA tanıılı fetüslerde, doğumun zamanlanması için anormal bir orta serebral arter Doppler'in mevcut olması gerektiğini' önermektedir. Serebro-plasental oran, olumsuz sonuçların tahmin edilmesinde belirgin bir duyarlılığa sahiptir, ancak bu, randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir(36).

Duktus Venozus(DV) Doppler, özellikle erken başlangıçlı FGR vakalarında, FGR'ye yanıt olarak kardiyovasküler bozulmanın bir belirteci olarak hareket eder, burada DV tipik olarak Umbilikal Arter'de PI'nin yükselmesinden sonra anormal hale gelir. Kanıtlar, anormal DV dalga formunun (Şekil 8'te gösterildiği gibi a dalgasının yokluğu veya ters a dalgası) fetal asidemi ve ölü doğumu öngörme potansiyeline sahip olduğunu ve duktus venozustaki değişimlerin erken başlangıçlı IUGR'de fetal ölüm riskinin belirlemede en güçlü bulgu olduğunu göstermektedir(36).



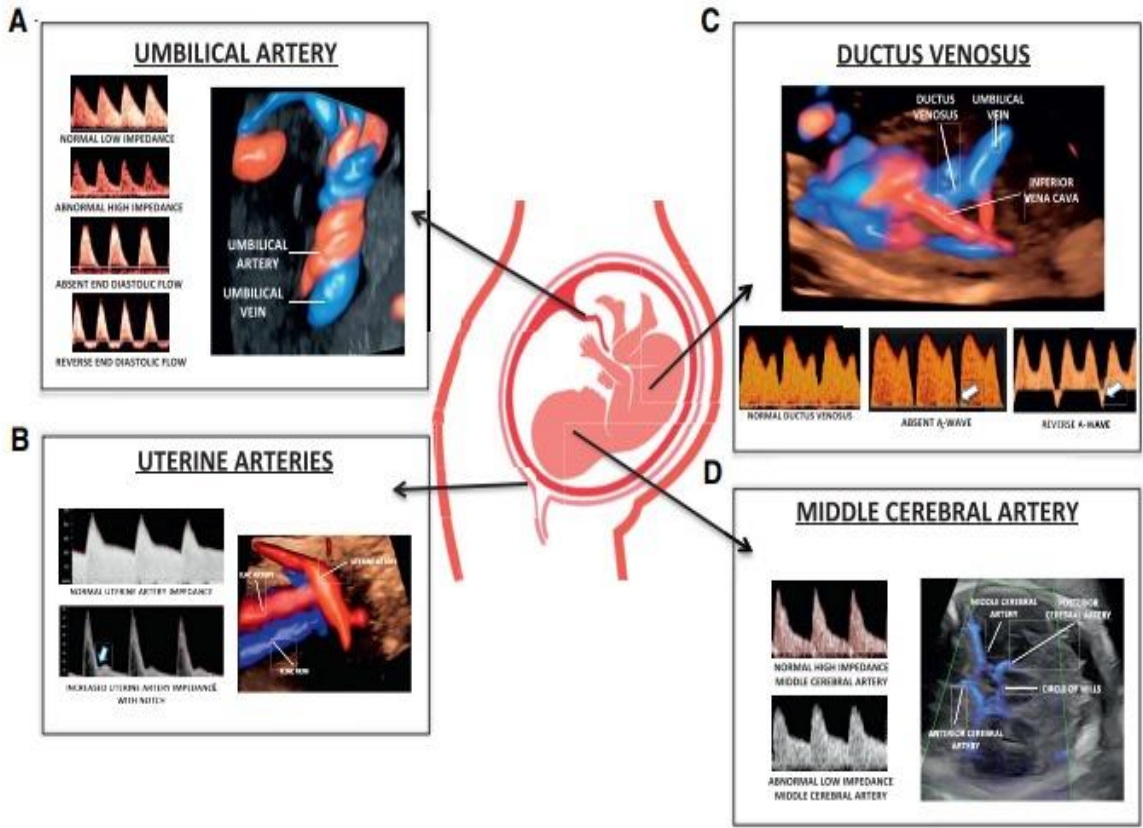
Şekil 8: (a) Üçüncü trimesterde normal duktus venozus; (b) Bir dalga inversiyonlu anormal dalga formu (ok)

DV'yi Umbilikal Ven veya inferior vena kava Doppler gibi diğer modalitelerle birleştirerek, bu etki, %64'e kadar özgüllük ile 7.2'nin altındaki bir pH'ın saptanmasında görünüşte kardiyotokogramda azalmış fetal kalp hızı değişkenliği ve fetal biyofizik puanı ile sinerjik olabilir. Mevcut literatürün 2010 tarihli sistematik bir incelemesi, anormal bir Duktus Venozus Doppler'in, plasental yetmezlikten etkilenen gebeliklerde fetal ve neonatal iyilik halinin ve perinatal mortalitenin tehlikeye girmesini öngörmeye orta düzeyde bir doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir. Halihazırda RCOG rehberliği tarafından, anormal UA Doppler'li preterm büyüme kısıtlı fetüsün doğumunun gözetimi ve zamanlaması için, fetüsün canlı olması ve steroidlerin uygulanması şartıyla, DV Doppler'in

kullanılması tavsiye edilmektedir. Bunun için kanıt düzeyi bir "iyi uygulama noktası" olarak sınıflandırılır(36).

2.1.11 IUGR Klinik Yönetimi ve Takibi

Erken başlangıçlı şüpheli FGR'de, en yaygın olarak PI, direnç indeksi veya S-to-D (sistolik-diyastolik) oranı olarak ifade edilen, giderek artan Umbilikal Arter empedansı ile fetal bozulma haber verilir. Bu durum, ciddi fetal kardiyovasküler ve metabolik bozulmadan birkaç hafta öncesinde ortaya çıkabilir ve preeklampsi gelişirse daha az tahmin edilebilir olabilir. Kötüleşen uteroplental yetmezliğin bir yansıması olarak umbilikal diyastol sonu hızlarının yokluğu, Umbilikal Arterde ters diyastol sonu hızından ve nihayetinde duktus venozus anormalliklerinden önce gelir. Güçlü bazı kanıtlar, erken şüpheli IUGR'de prognoz ve izlem amaçlı duktus venozus Doppler'inin kullanımını desteklemektedir. Duktus venozus oksijenize kanı umbilikal venden kalbe doğru iletir ve vena cava inferiorla sağ atriyumun birleştiği yerde (Şekil 9) crista dividens bu oksijenize kanı sol atriyuma ve serebral damarlara doğru akıtır. Duktus venozus dalga formu genellikle atriyal kasılmanın hassas bir yansıması olan a dalgasıyla birlikte trifazik olarak görünür. Artmış bir a dalgası, artan ön yük, artan art yük, hipoksi veya bu faktörlerin bir kombinasyonu nedeniyle inotropik uyarı ve/veya oksijenli kanın doğrudan sistemik dolaşıma iletimini artırmak için duktus venozusun ilerleyici dilatasyonunun bir ifadesi olarak tetiklenir. Aşırı durumlarda, a dalgası taban çizgisine ulaşır veya tersine döner; bu bulgular fetal ölüm (%40 e %70), neonatal ölüm riskinin arttığını gösterir; doğumda gestasyonel yaştan (GA) bağımsız olarak geç evre asidemiği temsil ederler ve sıklıkla kardiyotokografide spontan deselerasyonların başlamasıyla ortaya çıkarlar. Bu ileri derece kardiyovasküler değişiklikler gözleendiği zaman, spontan kalp hızı düşmeleri, anormal biyofizik profil ve ardından fetal ölüm 1 hafta içinde fetüslerin %40 ila %70'inde beklenebilir(8).



Şekil 9: Şekil, Doppler velosimetri ile değerlendirilebilen ve FGR şüphesi olan fetüslerin tanısında, gözetiminde ve/veya doğum zamanında rol oynayan ana uteroplental-fetal vasküler bileşenleri temsil etmektedir.

(A), Umbilikal arterler, plasentanın fetüs kısmındaki kan akışının direncini yansıtır. Artan gestasyonel yaş ile umbilikal arter direnci giderek azalır. Koryonik villusun ilerleyici hasarı ile umbilikal arter direnci, diyastol sonu akış yok olana ve ters diyastol sonu akış başlayana kadar artacaktır. Umbilikal Arter PI, fetal hipoksemi ile korele değildir.

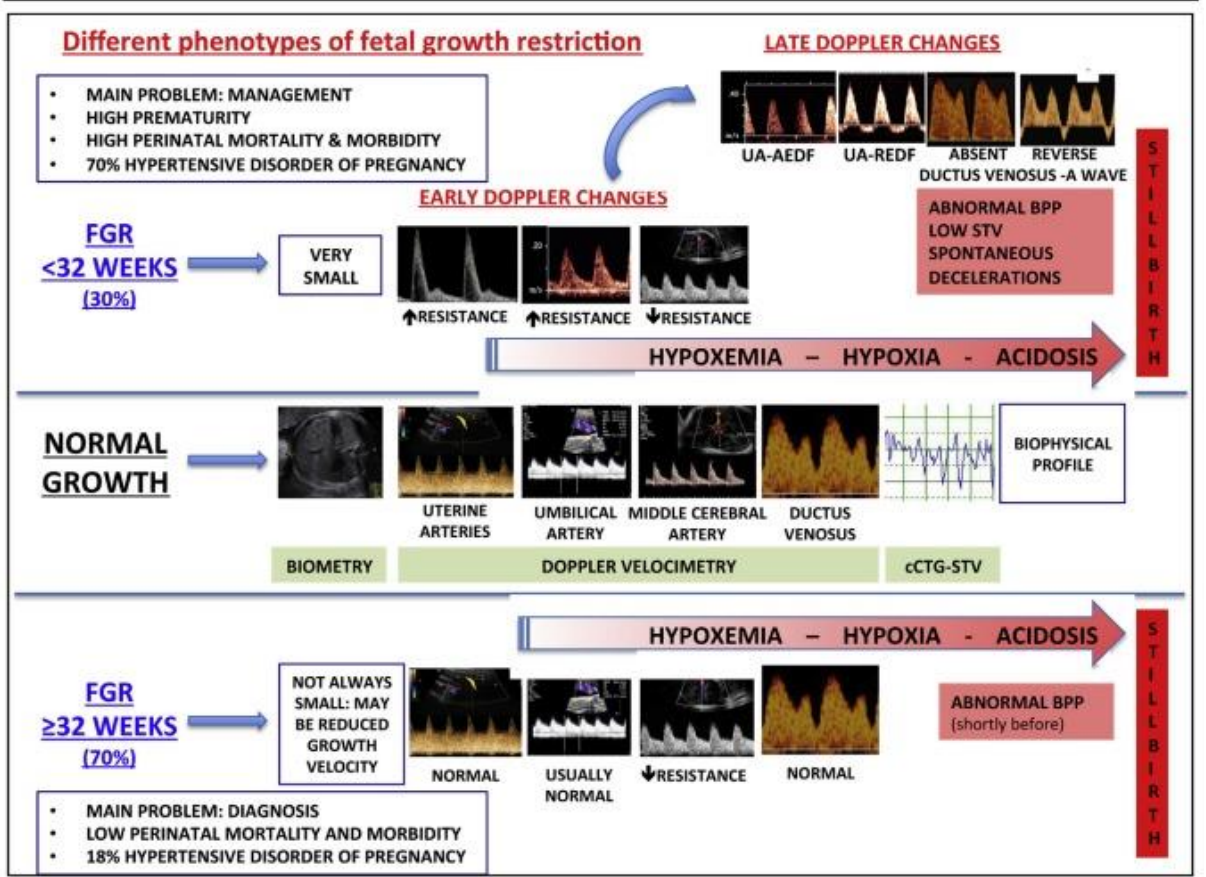
(B), Uterin arter kan akımı, plasentanın maternal kısmındaki kan akımına karşı direnci gösterir. Umbilikal artere benzer olarak, fizyolojik durumlarda gestasyonel yaş artışı ile uterus empedansı azalırken, anormal durumlarda kan akışına direnç yüksek kalır. Plasental invazyon ve özellikle preeklampsi ile ilişkili olduğunda FGR'nin habercisidir.

(C), Duktus venozus oksijenli kanı göbek damarından yüksek hızda foramen ovale yoluyla sol atriyuma ve ardından kalbin sol ventrikülüne taşıyan bir fetal şanti temsil eder; crista dividens, sağ ventrikülden geçen bu oksijenli kanı, sağ ventriküle ve sistemik dolaşıma giden vena kava inferiorun oksijensiz kanından ayırır. Fizyolojik olarak, a dalgası sırasında düşük empedanslı üç fazlı görünür. Duktus venozusta a dalgasının yokluğu veya ters a dalgası, art yükte artan dirençten dolayı artmış diyastol sonu intrakardiyak basıncın bir ifadesidir ve/veya oksijenli kanın doğrudan fetal beyne ve miyokardiyuma iletimini

artırmak amaçlı duktus venozusun ilerleyici dilatasyonunun bir ifadesidir. Duktus venozus dalga formundaki değişimler artmış perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilir.

(D), Orta serebral arter normalde kan akışına yüksek direnç gösterir. Serebral perfüzyonun yeniden dağılımı, hipoksemi ve/veya hiperkapniye fetal adaptif bir yanıt olup, orta serebral arterde düşük empedans olarak tanımlanabilir.

Geç başlangıçlı şüpheli FGR'de, bozulma çok daha belirsizdir ve UA Doppler PI'de hafif bir yükselme, serebral PI'de bir düşüş veya bazen her ikisi ile karakterize edilir. Bu, orta serebral arter ile UA-PI arasında, serebroplasental oran olarak adlandırılan bir oranın veya bunun tersi, sözde göbek-serebral oranın önerilmesinin nedenidir. MCA'daki anormal Doppler bulguları, serebroplasental veya umbilikal-serebral oran, fetüsün beynine kan akışının yeniden dağılımının hemodinamik fenomeninin göstergesidir. Ayrıca, bu fenomen "beyin koruyucu" olarak adlandırılır; hayvanlarda ve insanlarda gösterildiği gibi azalmış fetal oksijenasyon ile durum tetiklenir. Serebral vazodilatasyon, hipoksemide kötüleşme ile giderek azalan orta serebral arter PI (Şekil 9) ölçümü ile kolayca değerlendirilebilir. Düşük orta serebral arter Doppler empedansı ile olumsuz perinatal sonuç arasında bir bağlantı olduğu yadsınamaz. Serebral kan akışının yeniden dağılımının, fetal ölüm, daha yüksek sezaryen riski, doğumda ve 2 veya 3 yaşında anormal nöro gelişim riskinin artması dahil olmak üzere daha kötü perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu yaygın olarak bildirilmektedir. Son incelemeler ve meta-analizler de bu bulguları desteklemektedir. Serebral perfüzyonun yeniden dağılımının değerlendirilmesi, geç şüpheli IUGR'nin belirlenmesinde özellikle yararlıdır (Şekil 10) ve olumsuz sonuçların tahminini iyileştirmeye yardımcı olabilir. Gerçekten de Umbilikal Arter Doppler dalga formunun değişimi geç preterm ve term şüpheli IUGR'de nadirdir ve olumsuz gebelik sonuçlarını doğru bir şekilde öngörmediği düşünülüyor. Bu nedenle, serebral perfüzyonun yeniden dağılımının değerlendirilmesi, plasental disfonksiyon ve hipoksemiye maruziyeti olan fetüslerin belirlenmesi ve izleminde önemli rol oynar. Serebral yeniden dağılımın olumsuz sonuçlar için (bunun için bir belirteç olmanın aksine) neden olup olmadığı açıklığa kavuşturulmamış olsa da serebral Doppler velosimetri değerlendirmesi tanı ve gözetim amaçları için önemli olmaya devam etmektedir(8).



Şekil 10: Şekil, erken ve geç şüpheli IUGR'nin farklı klinik ve biyofizik özelliklerini göstermektedir. Erken şüpheli IUGR (<32. gebelik haftası) nadir görülür ve plasental yetmezlik ve maternal (uterin arterler) ve fetal arayüzdeki (umbilikal arterler) perfüzyonda azalma ile karakterizedir. Fetüs genelde çok küçüktür ve perinatal mortalite ve morbidite riskinde artış ile ilişkili olan duktus venozus a dalgasının yokluğu veya ters oluşuyla birlikte derin Doppler değişiklikleri mevcut olabilir. En büyük problem, prematürite ve/veya maternal hipertansiyon (vakaların %70'i) nedeniyle yönetimdedir. Geç şüpheli IUGR (>32 gebelik haftası), plasental disfonksiyonun neden olduğu sık görülen bir durumdur. Maternal ve fetal arayüzde vasküler perfüzyon genellikle normaldir. Fetüs mutlaka çok küçük değildir ve serebral kan akışının yeniden dağılımının belirtileri (orta serebral arterde düşük empedans ve/veya umbilikal artere oranı değişmiş) tek Doppler işareti olabilir. Asıl zorluk teşhistir.

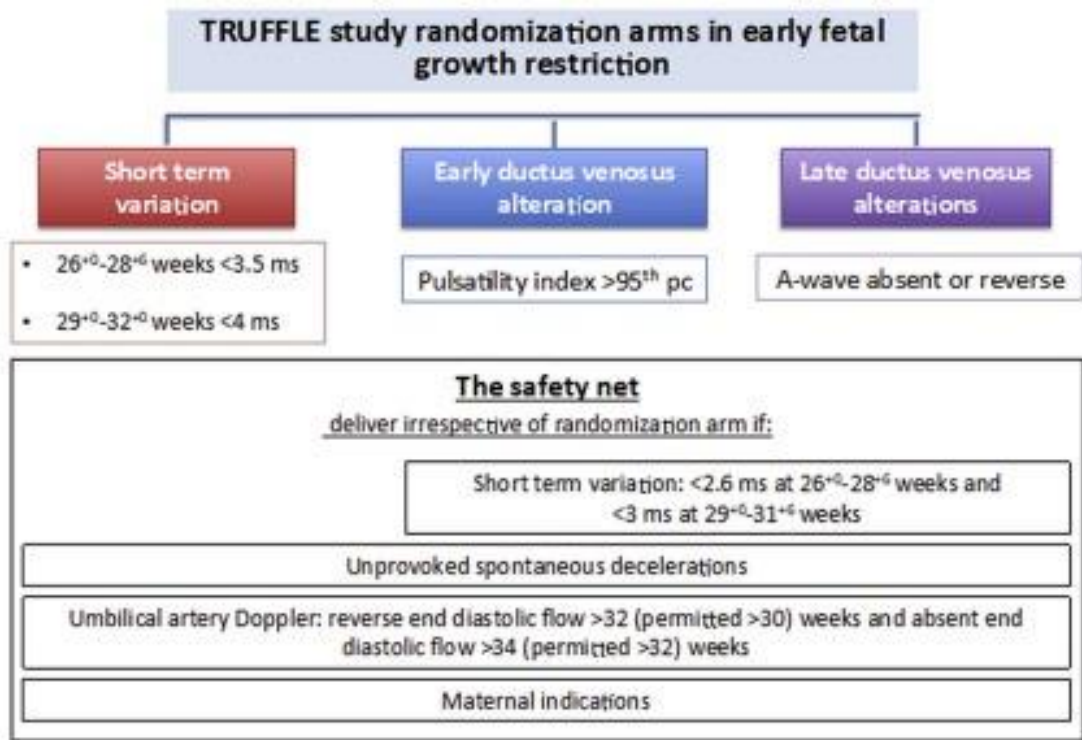
Fetal izlemenin hedefleri, fetal ölümün önlenmesi ve fetüsün mümkün olan en iyi durumda doğurtulmasıdır. Bu hedeflere ancak fetüsün mevcut durumunun hastalığa özgü özellikleri dikkate alınırsa başarılı bir şekilde ulaşılabilir. Erken başlangıçlı şüpheli FGR'de bu, UA ve duktus venozus Doppler'in Doppler değerlendirmesini ve yatan hasta

ve ayaktan izleme ile ilgili kararların bilgilendirilmesinde kardiyovasküler disfonksiyonun ilerlediğine dair kanıt olduğunda sürveyans sıklığının artırılmasını gerektirir. Geç başlangıçlı şüpheli FGR'de, benzer kararlar verebilmek için orta serebral arterin Doppler incelemesi ve Umbilikal Artere oranının dikkate alınması gerekir. Buna göre, bu damarların erken ve geç başlangıçlı şüpheli FGR'nin spesifik klinik bağlamında değerlendirilmemesi, muhtemelen yetersiz sürveyans aralıklarıyla ve olası kötüleşmeyi gösteren özellikler yakalanmadığından fetal ölüm riskinin artmasıyla sonuçlanacaktır(8).

Fetüsü riske sokan herhangi bir durumda doğumun zamanlaması, rahimde kalma riski doğum riskini aştığında belirtilir. Şüpheli FGR'de, bu denge, ilerleyen gestasyonel yaş ile doğum eşiklerinin ayarlanmasını gerektiren gestasyonel yaşla değişir. Erken başlangıçlı şüpheli IUGR'a ilişkin yapılan TRUFFLE çalışması, 2005 ve 2010 yılları arasında, Avrupa'da 20 ayrı merkezde yürütüldü ve tüm kadınlar Umbilikal Arter Doppler ve bilgisayarlı kardiyotokografi (cCTG) kullanılarak sürveyans aldılar. Katılımcılar, 3 yönetim koluna göre doğuma randomize edildi: “erken” değişiklikler (duktus venozus PI > 95 Persentil), “geç” değişiklikler (duktus venozus a dalgası yokluğu veya ters a dalgası) ve kardiyotokografi kısa vadeli varyasyon (STV) eşikleri (Şekil 11). Protokol, umbilikal arterde diyastol sonu akımın ters olduğu gebeliğin 32. haftasından ve umbilikal arter diyastol sonu akımının olmadığı en geç 34. Haftayı doğum haftası olarak önerdi. TRUFFLE çalışması, cCTG'den elde edilen STV ile bağlantılı olarak duktus venozus Doppler ölçümüne dayalı zamanlama uygulamasının hayatta kalanlarda en iyi uzun vadeli (2 yıllık nörogelişimsel) sonuca yol açtığı sonucuna varmıştır. Bu, duktus venozusun kullanımı lehine en güçlü kanıtı oluşturmaktaydı. Doppler, erken şüpheli FGR'de doğumu izlemek ve tetiklemek için cCTG ile birleştirildi. Bu yöntem izlem ve doğum indüksiyonu kararı vermek için erken başlangıçlı FGR şüphesi varlığında cCTG ile duktus venozusun birlikte kullanımının en güçlü kanıtlarını sunar(8).

TRUFFLE çalışma bulguları açısından cCTG'nin önemi, fetal kalp hızı izinin basit bir görsel yorumuna genelleştirilememesidir. Avrupa'da ve ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde (ve benzer uzun vadeli varyasyonun) ileriye dönük doğrulaması ile kordosentezde veya sezaryen doğumunda göbek kordonu kanından elde edilen fetal oksijen kısmi basıncı ile son kardiyotokografiden sonraki 24 saat içinde korelasyon vardır. Çok düşük kısa dönem varyasyonlar, sezaryen doğum öncesi 4 saat ve daha geç yapılan kayıtlarda kısa dönem varyasyon(STV) ve Umbilikal arter pH'ı arasında 0.72'lik bir korelasyon katsayısı ile fetal asidemi ile ilişkilendirilir. Son 4 yılda, GA genelinde şüpheli

IUGR'nin klinik özelliklerini ve fetal sürveyans parametrelerinin test sırasındaki klinik gidişi ve fetal durumu tahmin etmedeki rolünü netleştirmeye yardımcı olan önemli bir kanıt bütünü toplanmıştır. Şüpheli IUGR'nin önerilen yönetiminde farklılıklar devam etti. Yönetim, tanı, gözetim ve doğum zamanından oluşan bileşik bir süreçtir: Uteroplental ve fetal damarların Doppler değerlendirmesinin tümü ayrı ve tanımlanmış bir rol oynar. IUGR yönetiminde temel bileşenler olarak fetal plasental Doppler'in altında yatan kanıtlar, ISUOG kılavuzunun temel taşını oluşturdu, fakat SMFM kılavuzlarında yer almamaktadır. Bu konudaki başlıca anlaşmazlıklar şüpheli IUGR'nin tanımıydı; Doppler parametrelerinin gözetim için kullanımı, cCTG'nin geleneksel kardiyotokografi değerlendirmesine karşı değeri doğum kararı için oldukça ayrı idi. Bu farklılıkların klinik yönetim üzerinde, Doppler parametrelerinin sürveyans amaçlı kullanımında, doğum zamanlaması açısından cCTG ile oldukça farklı zamanlar elde edilmesine sebep oldu. Bu farklılıkların klinik yönetimde , yani takiplerin sıklığı, doğum zamanlaması ve IUGR'a bağlı fetal ölüm oranı üzerinde, ayrıca IUGR'dan etkilenmiş fetüsler ve bebekler için kısa ve uzun vadeli sonuçların üzerinde de derin bir etkisi olabileceği düşünülüyor (8).



Şekil 11: TRUFFLE Çalışması Dahil edilme kriterleri, 26 0/7 ve 31 6/7 gebelik haftaları arasında, tahmini fetal ağırlığı >500 g, karın çevresi <10.persantil ve umbilikal arter >95.persantil, normal veya kısa dönem varyasyonları olan duktus venosus PI'a sahip tekil fetüslerdir. Kromozomal ve konjenital anomaliler bir dışlama kriteri oluşturdu.

2.2. VASOHİBİN PROTEİN AİLESİ VE GEBELİKLE OLAN İLİŞKİSİ

Anjiyogenez, iki grup arasında mevcut olan bir denge ile gelişir: pro-anjiyojenik faktörler ve anjiyogenez inhibitörleri. İlk grup vasküler stabiliteyi düzenler veya anjiyogenezi destekler ve VEGF ailesinin üyelerini, anjiyopietin ailesinin üyelerini, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinin üyelerini vb. içerir. İkinci grup ise, anjiyostatin, endostatin, trombospondinler ve anjiyopietin-1'i içeren gruptur ve daha önceki çalışmalarda bu grup rapor edildi. Anjiyogenez inhibitörlerinin çoğunluğu damar sistemi dışında yer alır. Bununla birlikte, endotel hücrelerinin (EC'ler) vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) tarafından indüksiyon yoluyla intrinsik anjiyogenez inhibitörleri ürettiği bulunmuştur ve bunlar Vasohibin-1 (VASH1) olarak adlandırılır. VASH1'in kültürlerde EC'lerin göçünü ve çoğalmasını engellediği ve in vivo bir feedback anti-anjiyojenik aktivite sergilediği bulunmuştur. VASH1'in yaşlanma ile ilişkili olduğu bilinen endotel hücrelerinde down-regüle olduğu bulundu(5).

Daha önce vazohibin-1 (VASH1) ve vazohibin-2 (VASH2) olarak belirlenen yeni anjiyogenez düzenleyicileri araştırıldı ve izole edildi. Vasohibin-1, endotel kaynaklı anjiyogenez inhibitörlerindendir, oysa VASH2, anjiyogenez stimülatörü olarak işlev görür ve VASH1'in homologudur. Önemli olarak, VASH2'nin over kanseri hücreleri de dahil olmak üzere bazı farklı kanser hücreleri tarafından ekspresyonu yapılır, tümör anjiyogenezini ve tümör büyümesini teşvik eder. VASH2'nin aşırı ekspresyonu, tümör anjiyogenezini ve tümör ilerlemesini artırırken, VASH2'nin yıkılması bu süreçleri bastırır. Ayrıca, *Apcmin/+* fareler, *ash2lacZ/lacZ* fareler ile çaprazlandığı zaman, bağırsak kanserlerinin sayısı önemli ölçüde azalır. Bu azalmanın, tümör damarlarının normale dönmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlar, VASH2'nin tümör anjiyogenezi ile ilgili parakrin bir etkisi olduğunu düşündürmektedir(37).

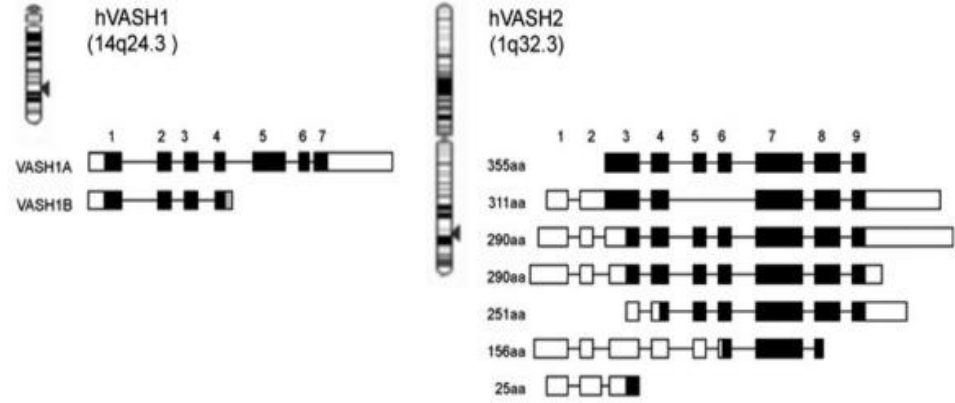
Anjiyogenez genel olarak uyarıcı ve engelleyici faktörlerin arasındaki lokal denge tarafından düzenlenir. Watanabe ve arkadaşları yakın zamanda yeni bir endotel kaynaklı negatif geri besleme anjiyogenez düzenleyicisi olan vazohibin-1(VASH1)'i keşfettiler. VASH1'in VEGF-A ile birlikte uygulanmasının, fare korneasında VEGF-A ile indüklenen anjiyogenezi ve lenfanjiyogenezi neredeyse tamamen bloke ettiği bildirildi. Yakın zamanda sığır korpus luteumundaki VASH1 ekspresyonunun erken, orta ve geç luteal fazlar boyunca tutarlı olduğunu, ancak PGF2a'nın luteolitik etkisinden

dolayı regresyon sırasında azaldığını bildirdik. Daha da önemlisi, VASH1 tedavisi, hem luteal endotel hücreleri hem de lenfatik endotel hücreleri tarafından VEGF-A ile uyarılan kılcak tüp benzeri yapı oluşumunu ve ayrıca lenfatik endotel hücrelerinin çoğalmasını tamamen bastırdı. Veriler, VASH1'in sığırlarda korpus luteumdaki vasküler sistemin önemli bir negatif düzenleyicisi olduğunu göstermektedir(38).

Vaskülatuar sistem esas olarak lümen endotel hücrelerinden (EC'ler) ve çevreleyen duvar hücrelerinden (düz kas hücreleri veya perisitler) oluşur. EC'ler, tüm damarlarının luminal yüzeyini kaplayan birden çok işlevli hücrelerdir. EC'ler, hücre siklusunun G0 fazında kalır ve lümen ile damar duvarının kalanı arasında dolaşan kan arasında bir arayüz oluşturur ve vasküler homeostazın devamını sağlar. EC'lerin fizyolojik işlevi, çeşitli moleküllerin vasküler duvar boyunca taşınmasını, ekstrasvazasyon için lökositlerin yapışmasının düzenlenmesini, vasküler tonusun manipüle edilmesini ve trombotik olayların önlenmesini içerir. Bununla birlikte, Anjiyojenik faktörler tarafından uyarılınca, EC'ler göç eder, çoğalır ve anjiyogenez için yeni damarlar oluşumu gerçekleştirir. Anjiyogenezin ilk adımı, vasküler destabilizasyon için duvar hücrelerinin endotel tüplerinden çıkarılmasıdır. Daha sonra, uç hücreler olarak adlandırılan özel EC'ler, çok sayıda filopodia uzatarak göç ederken, EC'leri takip eden sözde sap hücreleri, filizlerin olgunlaşmamış tüp benzeri yapılar oluşturmak üzere uzamasına neden olarak çoğalır. Sonuçta, yeniden dağıtılan mural hücreler, tekrar vasküler stabilizasyon için yeni oluşan damarlara kendilerini yapıştırırlar. Son olarak yeniden dağıtılan duvar hücreleri, tekrardan stabilizasyon oluşması amacıyla yeni oluşan damarlara yapışır. Bu işlemle, EC'ler çoğalmalarını durdurur, böylece anjiyogenez sona erdirir. İnsan bedeni bir dizi endojen anjiyogenez stimülatörü ve inhibitörü içerir ve bunlar arasındaki lokal denge, bu anjiyogenez sürecini düzenler. Anjiyogenez uyarıcıları çoğunlukla büyüme faktörleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) dahil sitokinlerdir, oysa anjiyogenez inhibitörleri değişkendir ve hormonları, kemokinleri, hücre dışı matriste biriken proteinleri, çeşitli proteinlerin proteolitik fragmanlarını ve benzerlerini içerir(39).

EC'lerin kendilerinin, bir oto-düzenleyici veya bir geri bildirim modası olarak anjiyogenez uyarıcıları veya inhibitörleri üretebileceği varsayılabilir. Bu hipotezi test etmek amacıyla, EC'lerde VEGF ile indüklenebilen genlerin tespiti için cDNA mikrodizi analizi yapıldı. VEGF ile indüklenebilir çeşitli genler arasında, işlevleri tanımlanmamış olan genlere odaklanıldı. Anjiyogenez için in vitro fonksiyonel deneyler yapıldı ve anti-anjiyojenik aktiviteye sahip bir gen izole edildi. Bu gen, vazohibin-1

(VASH1) olarak isimlendirildi ve in vivo anti-anjiyogenik aktivitesi doğrulandı. İnsan VASH1 geni için gen kromozom14q24.3 üzerinde bulunur ve yedi ekzondan oluşur (Şekil 12). İnsan VASH1'in iki izoformu vardır: tam uzunlukta VASH1A ve eklenmiş varyant VASH1B (Şekil 12). İnsan VASH1A proteini 365 amino asit kalıntısından oluşuyorken, insan VASH1B proteini 204 amino asit kalıntısından oluşur ve bu ekleme alternatif anti-anjiyogenik aktiviteyi korur. Veritabanında arama yaparak, VASH1'e homolog bir gen bulundu ve vazohibin-2 (VASH2) olarak belirlendi. İnsan VASH2 geni, 1q32.3 kromozomunda bulunuyor. Şimdiye kadar, dokuz ekzon VASH2 geninin veritabanında alternatif eklemeler sonucu çoklu transkript oluşturduğu gösterildi (Şekil 12). Tam uzunluktaki insan VASH2'sinin, 355 amino asit kalıntısından oluşan kültürlenmiş hücrelerde ifade edildiği bulundu. Tam uzunluktaki insan VASH1 ve VASH2 arasındaki genel homolojinin oranı , amino asit seviyesinde %52.5'tir. Vazohibin ailesi proteinlerinin filogenik ağacı, parazit veya deniz omurgasızlarının ortak bir vazohibin genine sahip olduğunu, omurgalıların ise VASH1 ve VASH2'ye sahip olduğunu ortaya koydu. Deniz omurgasızlarındaki vazohibin ile insan VASH1 veya insan VASH2 arasındaki homoloji yaklaşık %40'a tekabül eder. Ayrıca, omurgalı VASH1 ve VASH2'nin amino asit dizinleri iyi korunuyor. Böylece, ortak ataya ait bir gen, omurgalıya evrim sırasında VASH1 ve VASH2'ye bölünmüş şekilde görünmektedir. VASH1 veya VASH2'deki amino asit dizilimlerinde bilinen hiçbir fonksiyonel motife rastlanmadı. Bu, bu iki molekülün işlevlerini tahmin etmeyi ve üç boyutlu yapılarını karşılaştırmayı son derece zorlaştırır. Düzen ve düzensizlik alanlarının benzerliği karşılaştırıldığında, düzensiz alanların birbirine daha az benzediği ortaya konuldu. Bozukluk bölgelerindeki farklılıklar, VASH1 ve VASH2'nin ayırt edici işlevini gösterebileceği düşünülüyor(39).



Şekil 12: VASH1 ve VASH2 genleri ve transkriptleri. İnsan VASH1 geni 14q24.3'te kodlanmaktadır, insan VASH2 geni 1q32.3'de kodlanmaktadır. Hem VASH1 hem de VASH2'de birden çok transkript mevcuttur. Siyah kareler proteinleri kodlandığı alanları gösterir.

İmmünohistokimyasal analiz, gelişmekte olan insan veya fare embriyosundaki EC'lerde VASH1 proteininin bulunduğunu, ancak yenidoğanda ekspresyonun azaldığını ortaya koydu. Nimmagadda ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bağımsız olarak in situ hibridizasyon ile VASH1 mRNA'nın tavuk embriyosunda çok çeşitli doku ve organlarda eksprese edildiğini göstermiş ve VASH1 ekspresyonunun EC'lerle sınırlı olmayabileceğini öne sürmüştür. Gerçekten de, kemik iliği hematopoietik kök hücrelerinde ve çizgili kaslarda VASH1 mRNA tespit edildi. Buna göre immünohistokimyasal analiz sonucu, EC'lerde anjiyogenez bölgesinde VASH1 proteini tespit edildiği sonucu ortaya çıkar. VASH1'in varlığı ayrıca patolojik anjiyogenez ve ilgili bir durumların eşlik ettiği farklı koşullar altında araştırıldı. EC'lerde VASH1'in varlığı, çeşitli kanserlerde, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, romatoid artrit, denüstasyondan(soyulma) sonra arteriyel yeniden endotelizasyon ve aterosklerotik lezyonlarda belirgindir. Patolojik koşullar altında bile anjiyogenezin kapsamı değişebilir(39).

VASH1 (-/-) farelerine aşılana tümörler, çok sayıda olgunlaşmamış damar içerir, bu da tümörlerin büyüme avantajına neden olur. Bu gözlemler, VASH1'in patolojik şartlarda da anjiyogenezin seyrini düzenlemesinin gerekliliğini göstermektedir. İlginçtir ki, Lu ve ark. yakın zamanda EZH2'nin over kanserlerinde VASH1'in ekspresyonunu durdurduğunu ve bunun over kanserlerinin prognozunu daha da kötüleştirdiğini bildirdiler. VASH2 üzerindeki ilk analiz, gelişmekte olan insan veya fare embriyosundaki EC'lerde VASH2 proteininin de mevcut

olduğunu ve yenidoğanda solduğunu ortaya koydu. Bununla birlikte, postnatal anjiyogeneizde VASH2 ekspresyonu incelendiğinde, endotel hücrelerinde değil, infiltre olan mononükleer hücrelerde gösterildi. Analiz, daha sonra kanserler dahil olmak üzere patolojik durumlara genişletildi ve mide kanseri, hepatoselüler karsinom ve yumurtalık seröz adenokarsinom kanser hücrelerinde VASH2 ekspresyonunu gösterdi. VASH2'nin kanser hücrelerinde artmış olan ekspresyonu, promotör kısmının metilasyonunu veya mir-200b'nin azalmasını modüle ederek buna aracılık edebilir. Kanser hücrelerinde VASH2 ekspresyonunun azalması hem tümör büyümesini hem de anjiyogenezi hatırı sayılır derecede inhibe etti. Bu bulgular, VASH2'nin kanser hücrelerinden eksprese edildiğini ve anjiyogenezi uyararak tümör büyümesini desteklemeye yardımcı olduğunu gösterir(39).

Liang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, vazohibin-1'in (VASH1) preeklampsisi için yeni bir biyobelirteç olabileceğini incelediler. VASH1, protein kinaz C delta bağımlı VEGF, fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2) gibi anjiyojenik faktörlerle indüklendiğinde endotelden türetilen anjiyogenezin içsel bir negatif düzenleyicisidir. İnsan VASH1 geni, yapılandırılmamış N ve C terminaline sahip 365-aa proteini kodlayan kromozom 14q24.3 bölgesinde yer almaktadır. VASH1, anjiyogenezin temel modülatörü olan hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa'nın (HIF-1 α) bozunması için gerekli olan prolin hidroksilaz seviyesini artırabilir. VASH1'in ayrıca çoklu tümörün büyümesini baskıladığı ve kanser tedavisi için umut verici bir biyobelirteç haline geldiği de belirtildi. Liang ve arkadaşları bu çalışmalarında; preeklampside VASH1'in rolünü, preeklampsisi hastalarından alınan serum ve plasenta örneklerinde VASH1'in yüksek oranda yukarı regüle edildiğini ortaya koydu. Mekanik olarak, VASH1, VEGF'nin neden olduğu hücre göçünü inhibe etti, muhtemelen matriks metallo-peptidaz (MMP) 2 ve 9'un aktivitesini ve ekspresyonunu aşağı regüle ederek trofoblast hücrelerinin istilacı potansiyelini azalttı. İlginç bir şekilde, VASH1 primer sitotrofoblastlarda ve plasental eksplantlarda HIF-1 α yoluyla hipoksi koşulu altında indüklenebilir, bu nedenle VASH1 ve HIF-1 α arasında tam bir geri besleme kontrolü döngüsü oluşturur. Özetle, bu çalışma VASH1'in preeklampside prediktif bir biyobelirteç ve terapötik müdahale için potansiyel bir hedef olarak klinik olarak potansiyel olarak kullanılabileceğini gösterdi(40).

Preeklampsisi, yaklaşık iki yüzyıl önce tanımlanmış olmasına ve artan bir araştırma grubuyla büyük ilerleme kaydedilmesine rağmen, gebelikte kadınlar için önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Preeklampsinin karmaşıklığı, çok sayıda organ veya sistemin, çeşitli nedenlere sahip önemli bir manifestasyon olan hipertansiyondan etkilendiğini belirler. Bununla birlikte, preeklampsinin primer sebepleri ve ortaya çıkış mekanizması halen

tartışılıyor. Şu anda preeklampsi için etkili bir tedavi yoktur ve bu hastalığın doğru tahmini ve teşhisi için onaylanmış biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, anjiyogenezde VASH1'in intrinsik negatif düzenleyicisinin potansiyel olarak preeklampsi için veya terapötik hedef için tanısal bir biyokimyasal belirteç olarak hizmet edebileceğini gösterdiler. VASH1, preeklampsi hastalarının serum ve plasenta örneklerinde yüksek oranda eksprese edildi. Hücresel analizlerden, yüksek VASH1 seviyesi, inhibe edilmiş hücre göçü ve istila kabiliyeti ve azaltılmış MMP2 ve MMP9 seviyeleri ve aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir. Mekanik olarak, VASH1, HIF-la'ya bağlı bir şekilde hipoksi koşulu altında trofoblastlarda ve plasenta eksplantlarında indüklendi. Özetle, çalışmamız, preeklampside VASH1'in trofoblastlarda ve plasental eksplantlarda yukarı doğru düzenlendiğini ve endotel hücrelerinde indüklenmiş VASH1'in orijinal bulgusunu genişlettiğini ortaya koymaktadır. Daha önce yapılmış olan çalışmalardan biri, VASH1'in, ubikuitin bağımlı yolak ile HIF-la'nın bozulmasına katıldığını bildirmiştir. Bu çalışma, HIF-1 α ve VASH1 arasında bir negatif geri besleme döngüsü olduğunu destekleyen yeni kanıtlar sunuyordu(40).

VASH1, endotel hücrelerinde indüklenen doğal bir anjiyogenez inhibitörü olarak tanımlanmasından bu yana şiddetle çalışılmıştır, çünkü anjiyogenez kanserin ayırt edici özelliğidir ve aynı zamanda erken gelişimde kritik bir rol oynar. Anjiyogenez inhibitörü olarak, VASH1'in ekspresyonu, multiple kanser tanılı hastaların genel sağkalımı ile pozitif ilişkilidir. Ek olarak, normal hamile kadınların ve şiddetli preeklampsi hastalarının plasentasındaki VASH1 ekspresyonu önceki bir çalışmada değerlendirildi, ancak bu çalışmada bulunanın tam tersiydi: preeklampsi örneklerinde düşük VASH1 seviyesi bulundu. Şu anda, yüksek VASH1 seviyesinin preeklampsi hastalığının ilerlemesinin nedeni mi yoksa sadece patofizyolojinin bir yan ürünü mü olduğu belirsizliğini koruyor. Preeklampsi modelini farelerde çalışarak daha fazla sonuç elde etmek gerekmektedir. Endotelde VASH1 indüksiyonunun hipoksik durumlarda veya tümör nekroz faktörü- α ve interlökin gibi inflamatuvar sitokinlerin bir arada oluşu ile ortadan kaldırılabileceğini fark ettiler. Pro-inflamatuvar sitokinler ve kemokinler, preeklampsinin progresyonunda rol oynar. Bu durumun aydınlatılması için daha fazla çalışmaya gerek vardır(40).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. ARAŞTIRMA POPULASYONU

Çalışma Nisan 2022- Haziran 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin'de yapıldı. 18-45 yaş aralığında gebeliğin 3. trimester döneminde olan IUGR tanısı alan 26 hasta ile SGA tanısı alan 28 hasta ve 27 sağlıklı gönüllü hasta olmak üzere toplam 81 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu Başkanlığından onay alındı.

Çalışmaya katılan tüm gönüllü katılımcılardan çalışmaya başlanmadan önce aydınlatılmış bilgilendirme yapılarak “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzası alındı.

3.2.ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya katılan gönüllü hastaların tümünden detaylı bir anamnez alınarak, hastaların demografik özellikleri, klinik özgeçmişleri kaydedildi. Hastaların SAT'ı sorgulandı ve ilk trimester ultrasonografiye göre dating yapılarak karşılaştırıldıktan sonra SAT belirlendi. Hastaların tansiyon, nabız, saturasyon ölçümleri kaydedilmiştir. Obstetrik USG ve umbilikal arter doppler parametreleri kaydedildi. Çalışmada anne yaşı (yıl), boyu (santimetre), gebeliğin sonu ağırlığı (kilogram), vücut kitle indeksi (BMI), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), ektopik gebelik (adet), geçirilen D&C sayısı (adet), gebelik başlangıç ağırlığı (kilogram), örnek alındığı zamanki gebelik haftası, yenidoğanın doğum ağırlığı (kg) ve boyu (cm) klinik parametreler kaydedildi. Ayrıca doğum sonrası prospektif süreçte yenidoğanların YBÜ ihtiyacı, postpartum infeksiyon geçirme ve neonatal ölüm verileri kaydedilmiştir. Hastaların tümünün doğum sonlanma verileri kaydedildi.

IUGR ve SGA tanısını Royal College of Obstetricians and Gynecologist rehberinin 2013 yılındaki önerileri temel alınarak gruplar belirlendi. Buna göre; TFA <10 p, oligohidramnios ve umbilikal arter dopplerde anormal değişiklik olması (diyastol sonu akım kaybı veya ters akım) parametreleri eşlik ediyorsa veya TFA 3. Percentil altında olan gebeler IUGR olarak değerlendirilirken; TFA 10 percentil altında olan ve umbilikal arter doppler değişikliği veya oligohidroamniosu olmayanlar SGA olarak

değerlendirildi. Ultrason ile hesaplanan tahmini fetal ağırlıkları 10. Persentil üzerinde olan hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Tek kişinin uygulaması ile Voluson E6 USG ile obstetrik değerlendirme ve doppler parametrelerinin ölçümleri kaydedildi. Çalışmada umbilikal arter dopplerde PI, RI ve S/D parametreleri değerlendirildi. Ayrıca diyastolik sonu akım kaybının veya ters akım olup olmadığına bakıldı. USG ile fetal iyilik hali ve NST bilgileri kaydedildi.

3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

Çalışmamızda hastaların takiplerinde çoğul gebelik, çoğul başlayıp tekiz devam eden gebelik, kronik hipertansiyon, preeklampsi tanısı alan, pregestasyonel ve gestasyonel diyabetes mellitus, hipo veya hipertiroidi, bilinen vasküler hastalık, trombofili veya otoimmün hastalık, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, , kronik otoimmün inflamasyon, fetal gelişme kısıtlılığına sebep olan infeksiyonlar (sitomegalo virus, rubella, herpes, varicella zoster, ve toksoplazma), gebeliği süresinde Covid infeksiyonu geçirenler, fetusta konjenital anomali tespit edilenler, gebelikte sigara, esrar veya kokain gibi yabancı madde bağımlılığı, alkol kullanımı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

28-40 gebelik haftaları arasındaki çalışmaya alınan katılımcılardan Human Vasohibin-1 ve Human Vasohibin-2 düzeylerini araştırmak için günün herhangi bir saatinde yaklaşık 5 ml kan örneği alındı. Her katılımcıdan alınan numuneler separatör jel içeren biyokimya tüplerine alınarak oda sıcaklığında yaklaşık 20 dakika bekledikten sonra, örnekler 3000 devirde 10 dakika santrifuj edildi. Santrifuj işleminden sonra elde edilen numuneler -80 derecede muhafaza edildi. Human Vasohibin-1 ve Elisa Kit ve Human Vasohibin-2 Elisa Kit ile (Atlas Biyoteknoloji Lab, Çankaya, Ankara) tarafından üreticinin talimatlarına göre Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile Human Vasohibin-1 ve Human Vasohibin-2 seviyeleri araştırıldı. Sonuçların birimleri ng/ml olarak alındı. Her üç gruptaki olguların Human Vasohibin-1 ve Human Vasohibin-2 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırma yapılarak IUGR ve SGA ile ilişkileri araştırıldı.

3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığına bakıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, standart sapma, medyan, IQR, frekans, oran) kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için Independent t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise One Way ANOVA, non-parametrik gösteren iki grup karşılaştırması için ise Man Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis kullanıldı. İki grup karşılaştırmaları sonucu anlamlı farklılıklar Tamhane ve Tukey testleri ile incelendi. Sayısal veriler arasındaki ilişkinin tespiti amacıyla Sperman korelasyon analizi kullanıldı. Tanı koymadan etkinliğin ölçümü için ise Roc analizi kullanıldı. Ve anlamlılık bütün değerler için $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

3.6. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü $1 - \beta$ ($\beta = \text{II. tip hata olasılığı}$) olarak ifade edilmekte ve %80 güce sahiptir. Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü ($d = 0.348$) gözleneceği varsayılarak, 1. Grup için 30, 2. Grup için 30 ve 3. Grup için 28 örneklem sayısı gerektiği saptandı.

4. BULGULAR

Çalışma grubu toplam 81 kişiden oluşmaktadır. Grup dağılımları %32,1'i (26) IUGR grubu, %34,6'sı (28) SGA grubu ve %33,3'ü (27) kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışma grubunun genel yaş ortalaması $28,9 \pm 6,1$ tespit edildi. IUGR grubunun yaş ortalaması $28,5 \pm 5,8$; SGA grubunun yaş ortalaması $29,7 \pm 6,6$ ve kontrol grubunun $27,7 \pm 5,7$ olarak tespit edildi.

Tablo2. Demografik Verilerin Karşılaştırma Tablosu

	IUGR (n=26)	SGA (n=28)	Kontrol (n=27)	Test Değeri	p
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)		
Yaş	29,5 (7)	30,5 (11)	29 (9)	1,846	0,397
BMI	30,29 (4,09)	30,45 (3,25)	30,8 (2,23)	0,214	0,899
Gebelikte Alınan Kilo	34,5 (5)	35 (5,5)	35 (5)	1,641	0,440

*Kruskal Wallis test

IUGR, SGA ve kontrol grubu arasında yaş, BMI ve gebelikte alınan kilo değişkenine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. ($p>0,05$).

Tablo 3. Obstetrik Öykülerin Karşılaştırma Tablosu

	IUGR (n=26)	SGA (n=28)	Kontrol (n=27)	Test Değeri	p
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)		
Gravida	1 (1)	2 (2)	2 (3)	7,716	0,021
Parite	0 (1)	1 (3)	1 (2)	7,435	0,024
Abort	0 (0)	0 (0)	0 (1)	3,489	0,175
	n(%)	n(%)	n(%)	Test Değeri	p
Parite					
Nullipar	15 (57,7)	9 (32,1)	11 (40,7)	3,687	0,158
Multipar	11 (42,3)	19 (67,9)	16 (59,3)		
D&C					
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-**
Yok	26 (100)	28 (100)	27 (100)		
Ektopik					
Var	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	-	-**

Yok	26 (100)	27 (96,4)	27 (100)
-----	----------	-----------	----------

*Kruskal Wallis test **Ki kare test

Tabloda görülebileceği üzere 3 grup arasında gravida, parite değerine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,05$).

Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını test etmek üzere Post Hoc testlerinden Tamhane testi yapıldı. Bu test sonucuna göre anlamlı farklılık gravida ve parite değişkenleri için IGR ve SGA grupları arasındadır. SGA grubunun IUGR grubuna göre daha fazla anlamlı farklılık yarattığı tespit edildi.

Tabloda görülebileceği üzere 3 grup arasında abort değerine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Tabloda görüldüğü üzere parite değişkeni açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık ($p > 0,05$).

Tablo 4. Ultrason Bulguları Karşılaştırma Tablosu

	IUGR (n=26)	SGA (n=28)	Kontrol (n=27)		
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Test Değeri	P
BPD	76,5 (14)	82,5 (9,5)	85 (11)	10,677	,005
AC	268 (52)	294,5 (36)	310 (46)	14,847	,001
FL	61 (12)	65,5 (9)	67 (9)	9,518	,009
TFA	1719 (945)	2243 (763,5)	2539 (1029)	13,071	,001
Umblikal Arter Doppler PI	1,21 (0,62)	0,97 (0,61)	1,17 (0,62)	3,102	,212
Umblikal Arter Doppler RI	0,73 (0,31)	0,6 (0,32)	0,6 (0,36)	3,737	,154
Umblikal Arter Doppler S/D	2,51 (1,27)	2,39 (0,68)	2,58 (1,34)	1,749	,417
Sağ Uterin Arter PI	1,15 (0,53)	1,23 (0,66)	1,32 (0,46)	1,971	,373
Sağ Uterin Arter RI	0,74 (0,26)	0,61 (0,39)	0,63 (0,28)	1,042	,594
Sağ Uterin Arter S/D	2,42 (1,23)	2,45 (1,47)	3 (1,11)	1,594	,451
Sol Uterin Arter PI	1,07 (0,43)	1,08 (0,33)	1,2 (0,52)	,949	,622
Sol Uterin Arter RI	0,75 (0,37)	0,67 (0,37)	0,71 (0,31)	,956	,620
Sol Uterin Arter S/D	2,54 (1,03)	2,41 (1,19)	2,54 (1,14)	,684	,710
Ortalama Uterin Arter PI	1,14 ± 0,31	1,16 ± 0,31	1,23 ± 0,31	,600	,551***
Ortalama Uterin Arter RI	0,71 ± 0,14	0,67 ± 0,14	0,67 ± 0,14	,830	,440***
Ortalama Uterin Arter S/D	2,67 ± 0,67	2,64 ± 0,66	2,79 ± 0,74	,356	,702***
	n(%)	n(%)	n(%)	Test Değeri	P
Bilateral Uterin Arter Notch					
Var	8 (30,8)	0 (0)	0 (0)	-	._**
Yok	18 (69,2)	28 (100)	27 (100)		

*Kruskal Wallis test **Ki kare test ***One way anova test

Tabloda görülebileceği üzere grupların BPD, AC, FL ve TFA değerine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını test etmek üzere Post Hoc testlerinden Tamhane testi yapıldı. Bu test sonucuna göre anlamlı farklılık BPD, AC, FL ve TFA değişkenleri için IUGR ve kontrol grupları arasındadır. Kontrol grubunun IUGR grubuna göre daha fazla anlamlı farklılık yarattığı tespit edildi.

Tabloda görülebileceği üzere grupların Umbilikal Arter Doppler PI, Umbilikal Arter Doppler RI, Umbilikal Arter Doppler S/D, Sağ Uterin Arter PI, Sağ Uterin Arter RI, Sağ Uterin Arter S/D, Sol Uterin Arter PI, Sol Uterin Arter RI, Sol Uterin Arter S/D değerine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Tabloda görülebileceği üzere grupların Ortalama Uterin Arter PI ve Ortalama Uterin Arter RI değerine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan One Way anova testi sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 5.Perinatal Sonuçların Karşılaştırma Tablosu

	IUGR (n=26)	SGA (n=28)	Kontrol (n=27)		
	Medyan (IQR)** Ort ± Sd*	Medyan (IQR)** Ort ± Sd*	Medyan (IQR)** Ort ± Sd*	Test Değeri	p
Doğum Haftası	37 (3)	39 (2,5)	38 (3)	19,772	,000
Doğum Ağırlığı	2039,15 ± 575,32	2644,82 ± 474,41	3286,93 ± 370,02	44,938	,000** *
Doğum Boyu	45 (3)	48 (3,75)	50 (3)	40,827	,000
1. Dk APGAR	8 (1)	8 (1)	9 (1)	11,669	,000
5. Dk APGAR	9 (0)	9 (1)	10 (0)	20,726	,000
	n(%)	n(%)	n(%)	Test Değeri	p
Doğum Şekli					
NSD	5 (19,2)	14 (50)	14 (51,9)	7,358	,025**
Sezaryen	21 (80,8)	14 (50)	13 (48,1)		
NICU Yatış					

Var	14 (53,8)	4 (14,3)	1 (3,7)	20,553	,000**
Yok	12 (46,2)	24 (85,7)	26 (96,3)		

*Kruskal Wallis test **Ki kare test ***One way anova test

Tabloda görülebileceği üzere grupların doğum haftası, doğum boyu, 1.dk APGAR ve 5. Dk. APGAR değerine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını test etmek üzere Post Hoc testlerinden Tamhane testi yapıldı. Bu test sonucuna göre anlamlı farklılık doğum haftası değişkenleri için IUGR ve SGA grupları arasındadır. SGA grubunun IUGR grubuna göre daha fazla anlamlı farklılık yarattığı tespit edildi.

Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını test etmek üzere Post Hoc testlerinden Tamhane testi yapıldı. Bu test sonucuna göre anlamlı farklılık doğum boyu değişkenleri için IUGR ve kontrol grupları arasındadır. Kontrol grubunun IUGR grubuna göre daha fazla anlamlı farklılık yarattığı tespit edildi.

Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını test etmek üzere Post Hoc testlerinden Tamhane testi yapıldı. Bu test sonucuna göre anlamlı farklılık 1. dk APGAR ve 5. dk APGAR değişkenleri için IUGR ve kontrol grupları arasındadır. Kontrol grubunun IUGR grubuna göre daha fazla anlamlı farklılık yarattığı tespit edildi.

Tabloda görülebileceği üzere grupların doğum ağırlığı değerine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan One Way Anova sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını test etmek üzere Post Hoc testlerinden Tukey testi yapıldı. Bu test sonucuna göre anlamlı farklılık doğum ağırlığı değişkenleri için IUGR ve kontrol grupları arasındadır. Kontrol grubunun IUGR grubuna göre daha fazla anlamlı farklılık yarattığı tespit edildi.

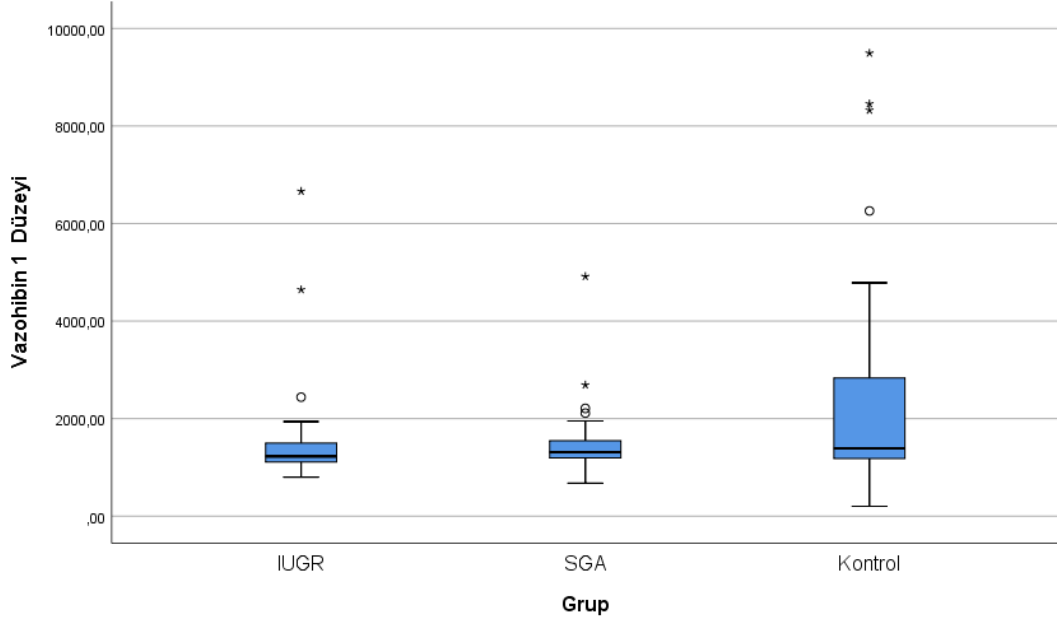
Tabloda görüldüğü üzere 3 grup arasında doğum şekli ve NICU yatış değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Gruplar incelendiğinde IUGR grubunun %53,3 oranla en yüksek yatışa sahip olduğu görülmektedir.

Tablo 6. Grup Arasında Örnek Alınan Gebelik Haftası, Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyleri Karşılaştırma Tablosu

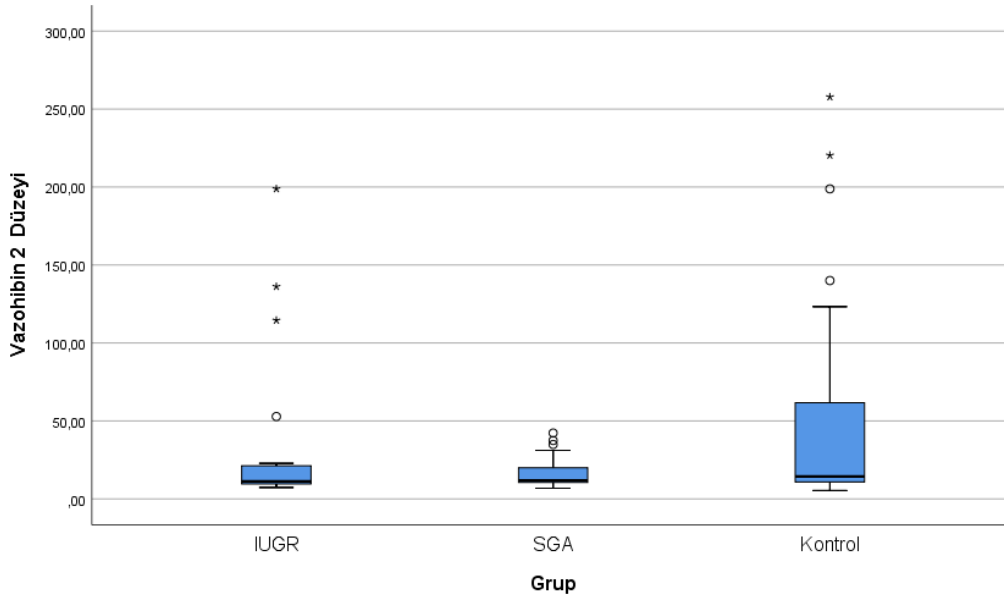
	IUGR (n=26)	SGA (n=28)	Kontrol (n=27)		
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Test Değeri	P
Örnek Alınan Gebelik Haftası	34,5 (5)	35 (5,5)	35 (5)	,038	,981
Vazohibin-1 Düzeyi (ng/ml)	1227,41 (386,29)	1311,15 (354,03)	1391,38 (2235,63)	3,948	,139
Vazohibin-2 Düzeyi (ng/ml)	11,24 (11,59)	11,86 (9,39)	14,34 (52,73)	3,237	,198

*Kruskal Wallis test

Tablo'da görülebileceği üzere IUGR, SGA ve kontrol gruplarının örnek alınan gebelik haftası, vazohibin 1 düzeyi ve vazohibin 2 düzeyine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).



Grafik 1. Vazohibin 1 Düzeyi Boxplot Grafiği



Grafik 2. Vazohibin 2 Düzeyi Boxplot Grafiği

Tablo 7. 2 Grup Arasında Örnek Alınan Gebelik Haftası, Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyleri Karşılaştırma Tablosu

	SGA+IUGR (n=54)	Kontrol (n=27)
--	--------------------	-------------------

	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Test Değeri	p
Örnek Alınan Gebelik Haftası	35 (5)	35 (5)	,035	,852
Vazohibin-1 Düzeyi (ng/ml)	1285,9 (363,07)	1391,38 (2235,63)	2,634	,105
Vazohibin-2 Düzeyi (ng/ml)	11,55 (10,24)	14,34 (52,73)	3,091	,079

*Mann Whitney U test

Tablo 6’da görülebileceği üzere SGA+IUGR ile Kontrol grupları arasında örnek alınan gebelik haftası, Vazohibin-1 düzeyi ve Vazohibin-2 düzeyine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Man Whitney U testi sonucunda medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 8. IUGR Tanılı Hastalarda Vazohibin-1 Düzeyleri ile Klinik Parametreleri İlişki Tablosu

	r	p
Yaş	0,276	0,172
BMI	-0,337	0,093
Parite	-0,025	0,904
Gebelikte Alınan Kilo	-0,309	0,125
AC	0,145	0,479
Umbilikal Arter Doppler PI	0,124	0,547
Umbilikal Arter Doppler RI	0,132	0,520
Umbilikal Arter Doppler S/D	0,114	0,581
Doğum Ağırlığı	0,115	0,575
Doğum Boyu	-0,054	0,793

*Spearman korelasyon analizi

Tabloda bulunan Spearman korelasyon analize göre, IUGR grubunda bulunan hastalarda Vazohibin-1 değeri ile Yaş, BMI, Parite, Gebelikte Alınan Kilo ,AC ,Umblikal Arter Doppler PI ,Umblikal Arter Doppler RI ,Umblikal Arter Doppler S/D ,Doğum Ağırlığı , Doğum Boyu değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).

Tablo 9. IUGR Tanılı Hastalarda Vazohibin-2 Düzeyleri ile Klinik Parametreleri İlişki Tablosu

	r	p
Yaş	-0,016	0,936
BMI	-0,041	0,844
Parite	0,005	0,981
Gebelikte Alınan Kilo	-0,065	0,752
AC	-0,021	0,918
Umblikal Arter Doppler PI	-0,27	0,182
Umblikal Arter Doppler RI	-0,229	0,26
Umblikal Arter Doppler S/D	-0,093	0,65
Doğum Ağırlığı	0,095	0,645
Doğum Boyu	-0,052	0,799

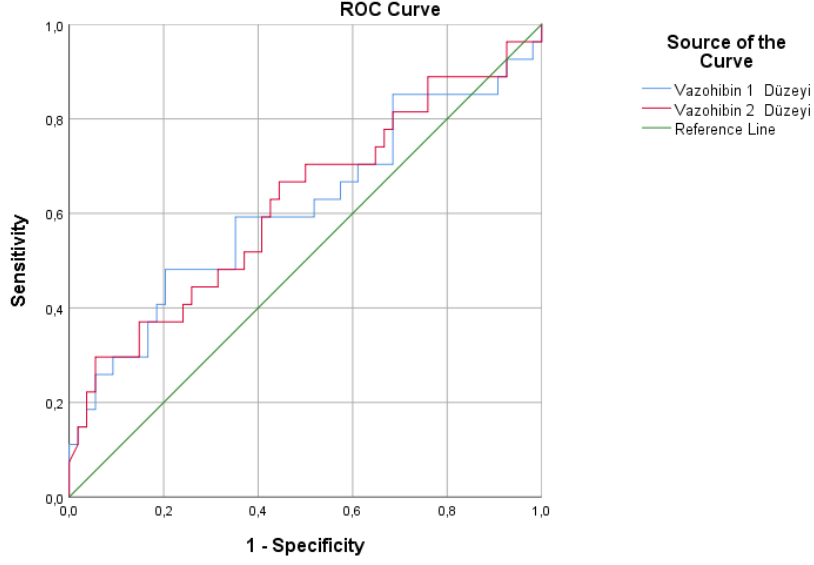
*Spearman korelasyon analizi

Tabloda bulunan Spearman korelasyon analize göre, IUGR grubunda bulunan hastalarda Vazohibin 2 değeri ile Yaş, BMI, Parite, Gebelikte Alınan Kilo, AC, Umbilikal Arter Doppler PI, Umbilikal Arter Doppler RI, Umbilikal Arter Doppler S/D, Doğum Ağırlığı, Doğum Boyu değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).

Tablo 10. IUGR+SGA- Kontrol Olan Hastalarda Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyleri Roc Analiz Tablosu

	AUC	Std Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Vazohibin-1 Düzeyi	,611	,071	,105	,471	,751
Vazohibin-2 Düzeyi	,620	,069	,079	,485	,756

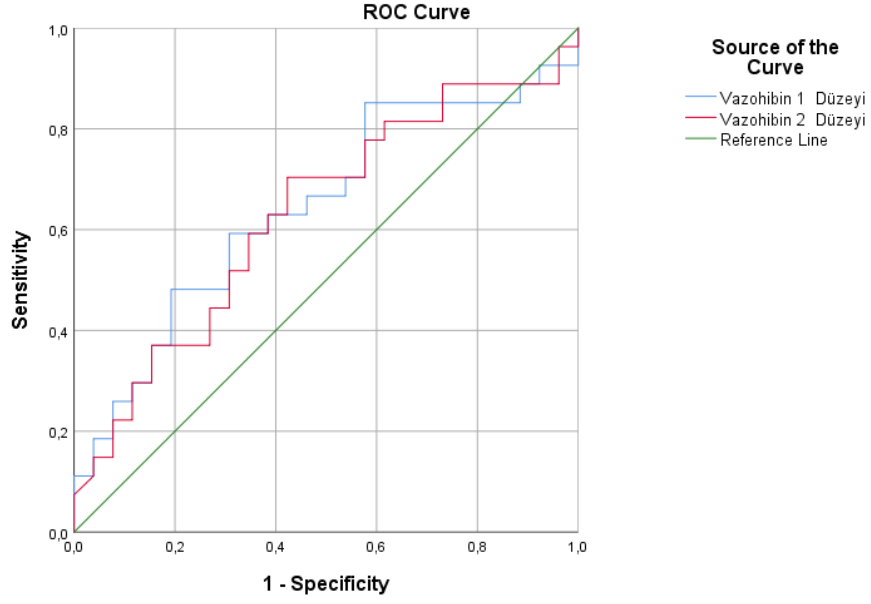
Tablo 9’da görüldüğü üzere Roc analizi sonucunda IUGR+SGA gelişen hastalarda Vazohibin-1 Düzeyi ve Vazohibin-2 Düzeyi değeri istatistiksel açıdan tanı koymada uygun olmadığı tespit edilmiştir. (AUC =0,611; 0,620; $p>0,05$).



Tablo 11. IUGR-Kontrol Olan Hastalarda Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyleri Roc Analiz Tablosu

	AUC	Std Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Vazohibin 1 Düzeyi	,642	,077	,075	,492	,793
Vazohibin 2 Düzeyi	,630	,077	,104	,479	,782

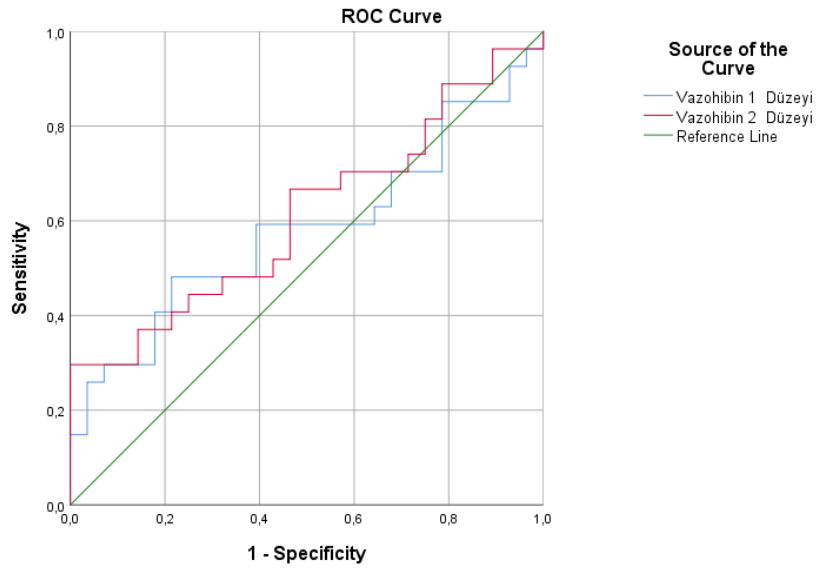
Tablo 10’da görüldüğü üzere Roc analizi sonucunda IUGR gelişen hastalarda Vazohibin-1 Düzeyi ve Vazohibin-2 Düzeyi değeri istatistiksel açıdan tanı koymada uygun bir değişken olmadığı söylenebilir. (AUC =0,642; 0,630; $p>0,05$).



Tablo 12. SGA-Kontrol Olan Hastalarda Vazohibin-1 ve Vazohibin-2 Düzeyleri Roc Analiz Tablosu

	AUC	Std Hata	p	% 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Vazohibin 1 Düzeyi	,582	,079	,297	,426	,738
Vazohibin 2 Düzeyi	,611	,077	,157	,460	,763

Tablo 11’da görüldüğü üzere Roc analizi sonucunda IUGR gelişen hastalarda Vazohibin-1 Düzeyi ve Vazohibin-2 Düzeyi değeri istatistiksel açıdan tanı koymada uygun bir değişken olmadığı söylenebilir. (AUC =0,582; 0,611; $p>0,05$).



5. TARTIŞMA

İntrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), gebeliklerin yaklaşık %8 ila %10'unda meydana gelen ve neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkili anormal bir fetal büyüme paternidir. IUGR, oksijen azalmasının (hipoksemiye kadar) ve beslenme yetersizliklerinin kardiyovasküler bozulmaya, aşırı kan akışı direncine ve düşük fetal büyüme hızına yol açtığı zararlı bir kaskatın fetal, maternal veya plasental nedenleriyle (yani konjenital veya kromozomal anomaliler, enfeksiyonlar ve vasküler bozukluklar) zayıf bir fetal büyüme ifade eder. IUGR'nin meydana geldiği gebeliklerde, fetüs büyümesini yavaşlatarak ve gebelik süresini kısaltarak hasarı önlemeye çalışır; bununla birlikte, in utero malnütrisyonla başa çıkmak için verilen adaptif yanıtlar, yaşam boyunca olumsuz gelişimsel ve sağlıkla ilgili sonuçlarla ilişkili uzun süreli sonuçlara sahiptir(1).

Bir fetüsün gebelik yaşı için küçük tanımı, ultrasonda <10. percentili ölçen tahmini bir fetal ağırlıktır. Bu tanı, mutlaka patolojik büyüme anormallikleri anlamına gelmez ve sadece normal aralığın alt ucundaki bir fetüsü tanımlayabilir. Fetal ağırlığın veya simfiz-fundal yüksekliğin klinik bir tahmininin duyarlılığı ve özgüllüğü zayıftır ve intrauterin büyüme kısıtlamasını teşhis etmek için güvenilmemelidir. Fetüsün gestasyonel yaşa göre küçük olduğu saptandığında, ayırıcı tanıda intrauterin büyüme kısıtlılığı düşünülmelidir(9).

Blue ve arkadaşları, IUGR tanısı koymadaki güçlükleri ve fikir ayrılıklarını da göz önüne alarak RCOG ve ACOG önerilerini karşılaştıran bir araştırma yaptılar. The American College of Obstetricians and Gynecologists' (ACOG)'un yayınladığı bir bültende, tahmini fetal ağırlığı normal olup abdominal çevresi 10. Percentil altında olan, gelişme geriliği mevcut olmayan fetüsler nedeniyle, tanı koyarken tahmini fetal ağırlığın 10. Percentil altında olması desteklenmektedir. Buna karşılık, Royal College of Obstetricians and Gynaecologist' (RCOG) için IUGR kriterleri, küçük bir karın çevresi olan ancak normal bir tahmini fetal ağırlığı olan bir fetüs göz önüne alındığında, tahmini fetal ağırlığın(TFA) 10. Percentil altında veya karın çevresinin(AC) 10. Percentil altında olmasını içerir. Normal bir tahmini fetal ağırlık ayarında küçük bir karın çevresinin tanısal doğruluğu yalnızca sınırlı popülasyonlarda test edilmiştir ve bu bulgunun önemi belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, doğumda SGA'yı tahmin etmek için ACOG ve RCOG tarafından önerilen yaklaşımların tanısal doğruluklarını, ikincil bir amaçla, tahmini fetal ağırlığın 10. Percentilin altında veya karın çevresinin 5. Percentilin altında olduğu orta yaklaşımı test etmek için karşılaştırmaya başlandı. Doğumda SGA'yı tahmin etmek için RCOG'nin tanısal yaklaşımının (tahmini fetal ağırlık veya 10. percentilin altındaki karın

çevresi) ACOG'la (sadece 10. persentilden daha düşük tahmini fetal ağırlık) karşılaştırılabilir veya ACOG önerilerinden daha iyi olacağını varsaydılar(41).

Birinci veya ikinci trimester tarama programları, geç SGA için sınırlı olarak tespit oranı sağlar. Üçüncü trimesterde, evrensel tarama, geç SGA'nın tanı oranını klinik olarak belirtilen taramaya kıyasla üç katına çıkarır. Erken üçüncü trimester ultrasonunun aksine, hamileliğin sonlarında (yaklaşık 37 hafta) tarama, doğum ağırlığının <3. ve 10. persentil için tespit oranını artırır. Biyometrik parametrelerin (genellikle TFA veya AC <3 yüzdelik olarak tanımlanan şiddetli küçüklük ile) Doppler plasental yetmezlik kriterleri (maternal [uterin Doppler] veya fetal [CPR] bölümlerinde) kombinasyonu, olumsuz perinatal sonuç için risk ile korelasyon gösteren bir sınıflandırma aracı sunar. Sürveyans amaçları için CPR, tanıdan terme kadar olan ilerlemeyi yansıtmaya duyarlıdır(42).

Biz çalışmamızda tanı ve sınıflandırma için RCOG kriterlerini kullandık. Bu kriterler şunlardı: Royal College of Obstetricians and Gynecologist rehberi 2013 yılındaki önerilerine göre; IUGR, gestasyonel yaşın doğru hesaplanmasına dikkat edilerek tahmini doğum ağırlığının 10. Persentil altında olması, oligohidroamniyoz ve anormal umbilikal arter doppler parametresinin eşlik etmesi veya tahmini doğum ağırlığının 3.persentil altında olması şeklinde tanımlandı. SGA tahmini doğum ağırlığının 10.persentilin altında olan ve patolojik durumu olmayan fetus için kullanılır.

Bu çalışmada; IUGR ve SGA ile Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 protein ilişkisi değerlendirildi. Bu çalışma maternal serum Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 proteinleri ile fetal gelişme kısıtlılığı arasındaki ilişki temel alınarak, IUGR'nın klinik yöntem ve tanısında ilerde yararlı yöntem olarak kullanılabilir bir güvenli bir marker olabileceği üzerine dikkat çekmektedir.

Vasohibin-1 (VASH1), VEGF ve FGF-2 gibi anjiyogenezi uyaran ajanlar tarafından EC'lerde indüklenen anjiyogenezin negatif bir geri besleme düzenleyicisi olarak izole edildi. Daha sonra, VASH1'e homolog bir gen tanımlandı ve bu gen de vazohibin-2 (VASH2) şeklinde adlandırıldı. İnsan VASH2 proteininin amino asit dizilişi, insan VASH1'ininkine %52,5 homologdur ve her iki vasohibin proteini de, türler arasında yüksek oranda korunurlar. Vazohibinlerin salgılanması için klasik sinyal dizilimi olmamasına rağmen, bir hücre içindeki küçük vazohibin bağlayıcı proteine (SVBP) bağlanırlar ve bu da vazohibinlerin salgılanmasını kolaylaştırır. VASH1 ve VASH2'nin ekspresyonu ve işlevi, farelerde hipoksi ile indüklenen subkütan anjiyogenez kullanılarak incelendi ve sonuçlar, VASH1'in esas olarak anjiyogenezi durdurmak için sonlandırma bölgesindeki EC'lerde eksprese edildiğini, oysa VASH2'nin esas

olarak mobilize edilen anjiyogenezi uyarmak için kemik iliğindeki mononükleer hücrelerde eksprese edildiğini ortaya koydu. Böylece, bu 2 vazohibin ailesi üyesi, anjiyogenezi çelişkili bir şekilde düzenler. Yukarıda bahsedildiği gibi, anjiyogenez düzenleyiciler, plasental morfogenezin düzenlenmesinde yer alır, ancak bu düzenlemede vazohibin ailesinin işlevi hakkında çok az şey bilinmektedir(3).

Bu çalışmamızın amacı, Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 proteinlerinin anjiogenezdaki etkilerinden yola çıkarak üçüncü trimesterde normal sağlıklı gebeler ile IUGR ve SGA tanısı almış gebelerde maternal serum Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 düzeylerini karşılaştırmak. Ayrıca doppler parametrelerine ek olarak maternal serum Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 düzeylerinin SGA ve IUGR'ın ayırıcı tanısında kullanılabilecek ekstra bir belirteç olup olmadığını araştırmaktır. Bu sayede hasta grubunu önceden saptayıp, takip ve tedavilerinin IUGR ve SGA gebelerin takibine uygun olarak planlanmasını sağlamak ve perinatal morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkı sağlamaktır.

Literatürde yapılan çalışmalarda plasentadaki VASH1 ve VASH2 proteinlerinin lokalizasyonunu belirlemek için term gebelikte alınan insan plasenta dokusunun immün histokimyasal analizi yapıldı. Daha önce insan plasentadaki EC'lerde VASH1 proteininin seçici lokalizasyonunu gösterildi. Buna karşılık, VASH2 proteininin plasentadaki yerleşimi ve dağılımı daha önce belirlenmemiştir. Suenaga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilk kez VASH2 proteini, trofoblastlarda seçici olarak lokalize edildi(3).

Vazohibin ailesi, anti-anjiyojenik olan VASH1 ve pro-anjiyojenik olan VASH2 olmak üzere 2 adet protein içerir. VASH1 proteininin EC'lerde seçici olarak çeşitli patofizyolojik koşullarla ilişkili anjiyogenez bölgesinde ve insan plasentasında meydana gelen yerde lokalize olduğu gösterilmiştir. Burada plasentadaki EC'lerde seçici lokalizasyonunu doğrulandı. Plasentada VASH2 proteininin lokalizasyonu daha önce incelenmemiştir. Mevcut çalışmaları ile VASH2'nin plasentadaki trofoblastlarda selektif olarak lokalize olduğunu ilk kez ortaya koydular. VASH2'nin endotelial VASH1'inkilerden ayırt edici yanı ve bulunduğu yer daha önce gösterilmiştir. Örneğin, VASH2, hipoksi ile indüklenen anjiyogenezde dermise infiltre olan CD11b+ monosit/makrofaj kök hücrelerinde eksprese edilir. Ek olarak, VASH2 over veya hepatoselüler karsinom hücrelerinde eksprese edilir. Mevcut çalışma, VASH2'nin endotelial VASH1'den farklı olarak, plasentada bu tür ayırt edici lokalizasyonunun başka bir örneğini ortaya çıkardı(3).

Yine Liang ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, vazohibin-1'in (VASH1) preeklampsi için yeni bir biyobelirteç olabileceğini gösterdiler. VASH1'in, protein kinaz C bağımlı VEGF, fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2) gibi anjiyojenik faktörlerle indüklendiğinde endotelden başlatılan anjiyogenezin intrinsik bir negatif düzenleyicisidir. VASH1, anjiyogenezin temel modülatörü olan hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1α)'nın bozunması için gerekli olan proly hidroksilaz seviyesini artırabilir. VASH1'in ayrıca çoklu tümörün büyümesini baskıladığı ve kanser tedavisi için umut verici bir biyobelirteç haline geldiği de belirtiliyor. Liang ve arkadaşlarının çalışması, preeklampside VASH1'in rolünü, preeklampsi hastalarından alınan serum ve plasenta örneklerinde VASH1'in yüksek oranda düzenlendiğini ortaya koydu. Mekanik olarak, VASH1, VEGF'nin neden olduğu hücre göçünü inhibe etti, muhtemelen matriks metalloproteinaz (MMP) 2 ve 9'un aktivitesini ve ekspresyonunu down regüle ederek trofoblast hücrelerinin invaziv potansiyelini azalttı. İlginç bir şekilde, VASH1, primer sitotrofoblastlarda ve plasental eksplantlarda HIF-1α yoluyla hipoksi koşulu altında indüklenebilir, bu nedenle VASH1 ve HIF-1α arasında tam bir geri besleme kontrolü döngüsü oluşturur. Özetle, çalışmaları VASH1'in preeklampside prediktif bir biyobelirteç ve terapötik müdahale için potansiyel bir hedef olarak klinik olarak potansiyel olarak kullanılabilirliğini gösterir(40).

Anjiyogenezin rejeneratif tıpta çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnsan amniyotik mezenkimal kök hücreleri (HAMSC'ler), düşük immünojeniklikleri, elverişlilikleri ve özellikle anjiyogenez teşvik etmedeki büyük avantajları nedeniyle umut verici tohum hücreleri olarak geniş ilgi görmüştür. HAMSC'ler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve anjiyopietin-1 gibi bazı temsili pro-anjiyojenik faktörlerin ciddi derecede yüksek seviyelerini eksprese eder ve bunları salgılar. Yuan ve arkadaşları, literatürde, yaptıkları bir çalışmalarında HAMSC'lerin, İnsan umbilikal ven endotelial hücreleri (HUVEC)'nin in vitro ve in vivo olarak filizlenmesini ve tüp oluşumunu arttırdığını göstermiştir. Bugüne kadar, artan kanıtlar, onarım süreçlerinde mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) trofik etkilerinin, MSC'ler tarafından salınan parakrin faktörlerine atfedildiğini, ancak bunların istenen hücrelere farklılaşmadığını desteklemektedir. Anjiyogenezin, pro-anjiyojenik faktör VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve anjiyogenin (ANG) ve anjiyogenez inhibitörleri vazohibin1 (VASH1) ve platelet faktörü 4(PF4) gibi bir dizi anjiyogenez ile ilişkili sitokin tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. HAMSC'ler, kısmen anjiyojenik salgılayarak anjiyogenez teşvik eden

faktörlerdir, ancak pro-anjiyogenik sürecin altında yatan kesin mekanizma belirsizliğini koruyor(43).

Sezer ve arkadaşları erken ve geç başlangıçlı preeklamsi ve normal gebeliklerde plasental VEGF, PIGF ve HIF-1'a düzeylerini karşılaştırdık. Bazı araştırmalar preeklampitik hastaların plasentalarında kontrol grubuna göre VEGF ekspresyonunun daha yüksek olduğunu bildirirken, çalışmaların çoğu daha düşük ekspresyon bildirmektedir. Yine bu çalışma ile uyumlu olarak Wang ve ark. 30 şiddetli preeklamsi vakası ile 30 normal gebeliğin plasentalarını karşılaştırdıkları araştırmalarında, VEGF ekspresyonunun preeklamsi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. IUGR'nin ek komplikasyonu ile preeklamsi ve preeklamsi ile ilgili başka bir çalışmada, sadece IUGR grubunda VEGF immün boyama yoğunluğunun kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuştur. Literatürün gözden geçirilmesi, bu çalışma ile uyumlu olarak, preeklampitik plasentalarda HIF-1a protein seviyelerinin daha yüksek bulunduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, hem erken hem de geç başlangıçlı preeklampitik gebe kadınların plasentalarında, sağlıklı gebeliğe sahip kadınların plasentalarına göre VEGF ekspresyonu daha az ve HIF-1a'nın daha yüksek yoğunluk seviyelerinde olduğu gözlemlendi. Güçlü PIGF ekspresyonunun sadece geç başlangıçlı eklampsi grubunda kontrol grubuna göre daha fazla azaldığı görüldü. Çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı preeklamsi grupları karşılaştırıldığında iki grup arasında fark görülmedi. Bu çalışmanın bulgularının aksine, Rolfo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken başlangıçlı preeklampitik plasentalarda HIF-1a düzeylerinin geç başlangıçlı preeklamsi ve kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kısıtlı kaynaklar nedeniyle, bu çalışma sadece az sayıda vaka ile gerçekleştirilebildi. Örneklem büyüklüğümüzün küçük olması ve hastanemiz, son ve üçüncü sevk merkezi konumunda olması nedeniyle, preeklamsi hastalarını ağırlıklı olarak durumu ağır olan hastaları kabul ettiğinden, erken ve geç başlangıçlı, hafif ve şiddetli arasında bir sınıflandırma yapılmamıştır. Sonuç olarak, genel olarak mevcut çalışmanın literatürle uyumlu olarak, VEGF ve PIGF anjiyogenik faktörlerinin düzeylerinin daha az olduğu bulunurken, preeklampitik hastaların plasentalarındaki hipoksi göstergesi HIF-1a'nın sağlıklı plasentalara göre çarpıcı biçimde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Öte yandan, erken ve geç başlangıçlı preeklamsi grupları arasında VEGF, PIGF ve HIF-1a boyamasında bir fark görülmedi. Bu çalışmada preeklampsinin başlama zamanı ile bu faktörlerde meydana gelen plasenta değişiklikleri arasındaki korelasyonun olduğu görülmüştür. Erken ve geç başlangıçlı preeklamsi gruplarının hem hafif hem de şiddetli vakalarında daha büyük örneklerle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğuna inanılmaktadır(44).

Hwa Im ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada IUGR ve kontrol grupları arasında plasentaların brüt ve mikroskopik bulgularını karşılaştırdı. Tüm gözlemler aynı patolog tarafından yapıldı. Genel olarak bulgular, plasental ağırlık, plasental çap ve kalınlığının yanı sıra koryonik plak alanları, plasental enfarktüsler ve göbek kordonunun insersiyosunu içeriyordu. Plasentadan altı kesit alındı ve beş slayt şekline getirildi: zar (bir slayt) , disk (üç slayt) ve göbek kordonu (bir slaytta iki bölüm olmak üzere). Elde edilen patolojik bulgular, Pediatrik Patoloji Derneği (SPP)(2005) tarafından kabul edilen sınıflandırma kriterlerine göre sınıflandırıldı ve raporlandı. Plasentadan elde edilen histolojik veriler dört ana kategoriye ayrıldı: maternal malperfüzyon, fetal vasküler trombo-tıkayıcı hastalık, amniyotik sıvı enfeksiyonu ve kronik inflamatuvar lezyonlar. Amniyotik sıvı enfeksiyonları, koryoamniyotik maternal yanıtları (akut, nekrotizan ve subakut koryoamniyonit ve ayrıca akut subkoryonit/koryonit) ve fetal inflamatuvar yanıtı (umblikal arterit, umblikal flebit/koryonik vaskülit, nekrotizan funisit) içermiştir. Maternal malperfüzyon, villöz değişiklikleri (plasental enfarktüs, artan sinsityal düğümler, villöz aglütinasyon, artmış intervillöz fibrin, azalmış plasental ağırlık/artmış fetoplasental ağırlık oranı ve distal villus hipoplazisi) ve vasküler değişiklikleri (bazal plak arterlerinin kalıcı kaslaşması, mural hipertrofi, desidual arteriyoller, bazal plak arterlerinin akut aterosizi ve desidual damar trombüsü) içermekteydi. Fetal vasküler trombo-oklüzyon, villöz değişiklikler (hyalinize avasküler villus, villöz stromal-vasküler karyoreksis ve fetal trombotik vaskülopati) ve vasküler lezyonları(fetusta orta büyüklükteki fibromusküler sklerozu ve büyük fetal damarların trombüs ve/veya intimal fibrin yastıkları) içerir. Kronik inflamatuvar lezyonların arasında kronik desiduit, kronik villit veya kronik koryoamniyonit bulunur(45).

6. SONUÇ

Literatürde yer alan diğer çalışmalar temel alınarak bu çalışmada, üçüncü trimesterde normal sağlıklı gebeler ile gebeliğinde IUGR ve SGA tanısı alan gebelerde maternal serum Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 düzeyleri karşılaştırıldı.

En yüksek ortanca maternal serum Vasohibin-1 düzeyi 1391,38 ng/ml ile kontrol grubunda bulunurken, IUGR grubunda 1227,41 ng/ml ve SGA grubunda 1311,15 ng/ml olarak belirlendi, maternal serum Vasohibin-1 düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,139$). En yüksek ortanca maternal serum Vasohibin-2 düzeyi 14,34 ng/ml ile kontrol grubunda bulunurken, IUGR grubunda 11,24 ng/ml ve SGA grubunda 11,86 ng/ml olarak belirlendi, maternal serum Vasohibin-2 düzeyi açısından da gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,198$).

Bu çalışmanın başındaki hipotezimizde, preeklampitik olgularda gösterildiği gibi, gebeliği FGR ile komplike olan olgularda maternal serum Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 düzeylerinin daha yüksek olacağını düşündük. Çalışmamızda IUGR şiddeti ile anne serum Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 düzeyleri arasında bir ilişki bulamadık. Muhtemel IUGR için preeklampsi subgrup oluşumuyla mevcut verilerin anlamlı çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Katılımcı sayısının az olması ve Vasohibin 1 ve Vasohibin-2 düzeylerine birinci ve ikinci trimesterde bakılmamış olması, plasental Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 ekspresyonunun değerlendirilmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Bildiğimiz kadarıyla bu, izole IUGR ve SGA tanısı almış gebelerin, üçüncü trimesterde, maternal serumdaki çözümlü Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 düzeyini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Bu çalışma bir ön çalışma olup, ileride yapılacak olan geniş serili prospektif çalışmalar ile maternal serum Vasohibin-1 ve Vasohibin-2 düzeylerinin IUGR'nin klinik tanısında ve takiplerinde kullanılabilecek yararlı bir molekül olacağını düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

1. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020 Aug 1;174(8):772.
2. Wan L, Luo K, Chen P. Mechanisms Underlying Neurologic Injury in Intrauterine Growth Restriction. *J Child Neurol* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Jun 25];36(9):776–84. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073821999896>
3. Suenaga K, Kitahara S, Suzuki Y, Kobayashi M, Horie S, Sugawara J, et al. Role of the Vasohibin Family in the Regulation of Fetoplacental Vascularization and Syncytiotrophoblast Formation. Kume T, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Sep 3 [cited 2022 Jun 25];9(9):e104728. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0104728>
4. Verma P, Chaudhary H. Understanding intrauterine growth restriction (IUGR): a review. *J Biomed Sci.* 2015;2(4):31–7.
5. Du H, Zhao J, Hai L, Wu J, Yi H, Shi Y. The roles of vasohibin and its family members: Beyond angiogenesis modulators. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2022 Jun 25];18(11):827–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384047.2017.1373217>
6. Resnik R. Intrauterine Growth Restriction. 2002;99(3):7.
7. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061–77.
8. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GR, Prefumo F, et al. The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Jul 12];226(3):366–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937821025862>
9. Lausman A, Kingdom J, Gagnon R, Basso M, Bos H, Crane J, et al. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Jul 13];35(8):741–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1701216315308653>
10. Imdad A, Bhutta ZA. Nutritional Management of the Low Birth Weight/Preterm Infant in Community Settings: A Perspective from the Developing World. *J Pediatr* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Jul 13];162(3):S107–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347612013947>
11. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry. *Semin Perinatol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Jul 22];32(3):140–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014600050800030X>
12. Devaskar SU, Chu A. Intrauterine growth restriction: hungry for an answer. *Physiology.* 2016;31(2):131–46.
13. Suhag A, Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2(2):102–11.
14. Nardoza LMM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano ACR, Lee DJR, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Jul 5];286(1):1–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-012-2330-6>
15. Bamfo JEAK, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *J Pregnancy* [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 13];2011:1–15. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jp/2011/640715/>

16. Biron-Shental T, Kidron D, Sukenik-Halevy R, Goldberg-Bittman L, Sharony R, Fejgin MD, et al. TERC telomerase subunit gene copy number in placentas from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Sep 13];87(2):73–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037837821000232X>
17. Lattuada D, Colleoni F, Martinelli A, Garretto A, Magni R, Radaelli T, et al. Higher Mitochondrial DNA Content in Human IUGR Placenta. *Placenta* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Sep 13];29(12):1029–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400408003159>
18. Biri A, Bozkurt N, Turp A, Kavutcu M, Himmetoglu Ö, Durak İ. Role of Oxidative Stress in Intrauterine Growth Restriction. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2007 [cited 2022 Sep 13];64(4):187–92. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/106488>
19. Cetin I, Alvino G. Intrauterine Growth Restriction: Implications for Placental Metabolism and Transport. A Review. *Placenta* [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 Sep 16];30:77–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400408004190>
20. Mari G, Hanif F, Treadwell MC, Kruger M. Gestational Age at Delivery and Doppler Waveforms in Very Preterm Intrauterine Growth-Restricted Fetuses as Predictors of Perinatal Mortality. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Sep 18];26(5):555–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7863/jum.2007.26.5.555>
21. Scifres C, Stamilio D, Macones G, Odibo A. Predicting Perinatal Mortality in Preterm Intrauterine Growth Restriction. *Am J Perinatol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Sep 18];26(10):723–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1223284>
22. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality—case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014 Dec [cited 2022 Sep 18];14(1):63. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-14-63>
23. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction: *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Sep 18];49(2):257–69. Available from: <http://journals.lww.com/00003081-200606000-00008>
24. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of Post-term Births: The Role of Fetal Growth Restriction and Malformations. 1999;94(5):5.
25. Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Sep 18];193(3):1213–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937805010720>
26. Waseem N, Afsar R, Batool N, Aleem W. THE ULTRASOUND EVALUATION OF FETAL BIOMETRY IN INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION: A NARRATIVE REVIEW. 2020;06(02):9.
27. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 Sep 18];9(5):395–401. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084275604000247>
28. Belizán JoséM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, De Vicuña LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: Measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1978 Jul [cited 2022 Sep 18];131(6):643–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937878908244>
29. Salomon LJ, Alfircvic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Sep 13];53(6):715–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.20272>

30. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):290-e1.
31. Venkatesh I. Physics behind ultrasound – What should i know as a neonatologist? *J Clin Neonatol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 19];9(3):157. Available from: <http://www.jcnonweb.com/text.asp?2020/9/3/157/291643>
32. Hoskins PR. Estimation of blood velocity, volumetric flow and wall shear rate using Doppler ultrasound. *Ultrasound* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Sep 19];19(3):120–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ult.2011.011015>
33. Burns PN. The physical principles of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound* [Internet]. 1987 Nov [cited 2022 Sep 19];15(9):567–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcu.1870150903>
34. Evans DH, Jensen JA, Nielsen MB. Ultrasonic colour Doppler imaging. *Interface Focus* [Internet]. 2011 Aug 6 [cited 2022 Sep 19];1(4):490–502. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsfs.2011.0017>
35. Gebb J, Dar P. Colour Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in the prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Sep 19];25(3):355–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152169341100023X>
36. Mone F, McAuliffe FM, Ong S. The clinical application of Doppler ultrasound in obstetrics: Doppler in obstetrics. *Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2022 Sep 20];17(1):13–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tog.12152>
37. Norita R, Suzuki Y, Furutani Y, Takahashi K, Yoshimatsu Y, Podyma-Inoue KA, et al. Vasohibin-2 is required for epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells by modulating transforming growth factor- β signaling. *Cancer Sci* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Sep 22];108(3):419–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.13157>
38. Miyamoto A, Shirasuna K, Shimizu T, Matsui M. Impact of angiogenic and innate immune systems on the corpus luteum function during its formation and maintenance in ruminants. *Reprod Biol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Jun 25];13(4):272–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1642431X13002805>
39. Sato Y. The vasohibin family: Novel regulators of angiogenesis. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Jun 25];56(5–6):262–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1537189112000043>
40. Liang Y, Wang F, Chen G, Lu W, Zhang Y. Vasohibin 1, a clinically relevant biomarker, contributes to pre-eclampsia. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 May [cited 2022 Jun 25];75(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14017>
41. Blue NR, Beddow ME, Savabi M, Katukuri VR, Mozurkewich EL, Chao CR. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 May [cited 2022 Jul 13];131(5):835–41. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201805000-00012>
42. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Feb [cited 2022 Sep 18];218(2):S790–S802.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937817324778>
43. Yuan Z, Bian Y, Ma X, Tang Z, Chen N, Shen M. LncRNA H19 Knockdown in Human Amniotic Mesenchymal Stem Cells Suppresses Angiogenesis by Associating with EZH2 and Activating Vasohibin-1. *Stem Cells Dev* [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2022 Sep 22];28(12):781–90. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/scd.2019.0014>

44. Sezer SD, Küçük M, Döğer FK, Yüksel H, Odabaşı AR, Türkmen MK, et al. VEGF, PIGF and HIF-1 α in placentas of early- and late-onset pre-eclamptic patients. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Sep 22];29(8):797–800. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2013.801437>

45. Hwa Im D, Kim YN, Cho HJ, Park YH, Kim DH, Byun JM, et al. Placental Pathologic Changes Associated with Fetal Growth Restriction and Consequent Neonatal Outcomes. *Fetal Pediatr Pathol* [Internet]. 2021 Sep 3 [cited 2022 Sep 18];40(5):430–41. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15513815.2020.1723147>

ⁱ (24)