



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

**İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN GEÇ
PRETERM GEBELİKLERDE ANTI APOPTOTİK BCL-2 VE
APOPTOTİK KASPAZ-9 İLE SFASL SERUM BELİRTEÇ
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Şerife Özlem GENÇ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2017



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

İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN GEÇ
PRETERM GEBELİKLERDE ANTİAPOPTOTİK BCL-2 VE
APOPTOTİK KASPAZ-9 İLE SFASL SERUM BELİRTEÇ
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Şerife Özlem GENÇ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Yrd. Doç. Dr. Savaş KARAKUŞ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2017

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye

Üye

Üye

Bu tez, 28.06.2016 tarih ve 2016 – 06/09 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekanı



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. Giriş.....	15
2. Genel Bilgiler	17
2.1. İntrauterin büyüme kısıtlılığı	17
2.1.1. İntrauterin büyüme kısıtlılığı tanımı ve tipleri	19
2.1.2. İntrauterin büyüme kısıtlılığı risk faktörleri.....	24
2.1.3. İntrauterin büyüme kısıtlılığının patofizyolojisi.....	28
2.1.4. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanların sorunları.....	30
2.2. Fetal büyüme ve antenatal izlem	31
2.2.1. İntrauterin büyüme kısıtlılığında Doppler ultrason bulguları.....	36
2.2.2. Non-stress test.....	39
2.2.3. Biyofizik profil	40
2.2.4. İntrauterin büyüme kısıtlılığında doğum zamanlaması.....	42
2.3. Geç preterm yenidoğanlar.....	43
2.4. Apoptoz.....	45
2.4.1. Apoptoz ve implantasyon.....	49
2.4.2. Apoptoz ve plasental villüs	50
2.4.3. Apoptoz ve intrauterin büyüme kısıtlılığı	52
2.4.4. Bcl-2, kaspaz-9 ve sFasL nin apoptozdaki yeri.....	53

3. Gereç ve Yöntem	57
4. Bulgular	61
5. Tartışma.....	74
6. Sonuç.....	78
7. Kaynaklar	79
8. Özgeçmiş	102
9. Ekler (Etik Kurul Onayı).....	103



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görev yapan bilime ve hayata bakışımızı derinleştiren Prof. Dr. Ali ÇETİN'e ve Prof. Dr. Meral ÇETİN'e, cerrahiye sanata dönüştüren Prof. Dr. Ali YANIK'a ve Prof. Dr. A. Gonca YENİCESU'ya teşekkür ederim. Tezimin planlanmasında ve yürütülmesinin her aşamasında çalışmayı yönlendiren, klinik bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım değerli hocam, Yrd. Doç. Dr. Savaş KARAKUŞ'a teőekkürlerimi sunarım. İhtisasım süresince gece gündüz birlikte çalıştığımız, ailemizden daha çok birlikte vakit geçirdiğimiz çok değerli asistan arkadaşlarımlın hepsine tek tek teşekkür ederim.

Dr. Şerife Özlem GENÇ

ÖZET

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan geç preterm gebeliklerde antiapoptotik Bcl-2 ve apoptotik kaspaz-9 ve sFasL serum belirteç düzeylerinin incelenmesi

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), çeşitli patolojik durumlar sebebiyle fetusun büyüme ve gelişme potansiyelinin tamamını kullanamamasıdır. Gebeliklerin yaklaşık %5'inde görülür ve ciddi fetal mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Etkilenmiş bebekler perinatal asfiksi, serebral palsy, mekonyum aspirasyon sendromu, koagülasyon bozuklukları, nekrotizan enterokolit, bağışıklık sistemi bozuklukları gibi uzun süren tedavi gereken hastalıklar açısından da yüksek risk altındadırlar. İUBK etyopatogenezinde apoptozun anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir. Apoptoz sadece fetal gelişimi değil aynı zamanda plasenta gibi fetus için önemli olan organları da etkiler. Sonuç olarak, İUBK ile komplike olan gebeliklerde fetal komplikasyonların apoptozun şiddetine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, apoptoz şiddetinin maternal kan örneğinden ölçülebilmesi ve İUBK şiddetinin değerlendirilmesi, İUBK kaynaklı istenmeyen sonuçların oranlarını düşürebilir. Çalışmamızda normal gebeliği olan 80, İUBK ile komplike gebeliği olan 79 gebe vardı. ELISA yöntemi ile "Human Bcl-2, caspase-9, soluble FasL " kiti kullanılarak maternal ve fetal kanlardaki belirteç düzeyleri belirlendi. Bcl-2 düzeyleri hem anne hem bebek kanlarında İUBK grubunda anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi. sFasL ve kaspaz-9 değerleri açısından ise her iki grupta farklı bulunmadı. Yakın gelecekte yapılacak geniş hasta grupları olan farklı çalışmalar bu konudaki bilgi birikimini artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, geç preterm doğum, sFasL, kaspaz-9, Bcl-2, apoptoz

ABSTRACT

Evaluation of anti-apoptotic Bcl-2 and apoptotic sFasL and caspase-9 serum marker levels on late preterm pregnancy with intrauterine growth restriction

Intrauterine growth restriction (IUGR) is the inability to use of full potential of fetal growth and development due to various pathological conditions. It occurs in about 5% of pregnancies and associated with severe fetal mortality and morbidity. Affected babies are also at high risk that needs long-term treatments such as perinatal asphyxia, cerebral palsy, meconium aspiration syndrome, coagulation disorders, necrotizing enterocolitis and immune system disorders. It is thought that apoptosis plays a key role in the etiopathogenesis of IUGR. Apoptosis affects not only the fetal growth but also the organs which are important for the fetus, such as the placenta. In conclusion, fetal complications are thought to be related to apoptosis severity in pregnancies complicated with IUGR. As a result, it is thought that fetal complications depend on apoptosis in pregnancies complicated by IUGR. For this reason, to expect the severity of apoptosis from the maternal blood sample and the severity of IUGR may reduce the rates of IUGR-induced adverse outcomes. In our study, there were 79 pregnant women who had normal pregnancies and 80 women with pregnancy complicated by IUGR. The levels of markers in maternal and fetal blood were determined by ELISA using 'Human Bcl-2, caspase-9, soluble FasL' kit. Bcl-2 levels found to be significantly increased both maternal and fetal blood in the IUGR group. However, sFasL and caspase-9 levels found to be similar between groups. In the future, different studies with large patient groups may help to increase knowledge on this subject.

Keywords: Late preterm birth, intrauterine growth restriction, Bcl-2, caspase-9, sFasL, apoptosis.

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1. Yayınlanmış çalışmalara göre İUBK tanımlamasındaki değişiklikler ve perinatal sonuçları
- Tablo 2.2. Çalışma popülasyonuna dayanan neonatal ağırlık tablosu
- Tablo 2.3. Simetrik ve asimetrik İUBK arasındaki farklar
- Tablo 2.4. İUBK için maternal, fetal and plasental risk faktörleri
- Tablo 2.5. Çoğul gebeliklerde doğum ağırlığının gebelik haftası ile ilişkisi
- Tablo 2.6. Biyofizik profil skoruna göre doğum yönetimi
- Tablo 2.7. Geç preterm doğum etyolojilerinin dağılımı
- Tablo 2.8. Apoptoz ve Nekroz arasındaki farklar
- Tablo 3.1. Preeklampsi için tanı kriterleri
- Tablo 4.1. Çalışma gruplarında anne yaşı verileri
- Tablo 4.2. Çalışma gruplarının umbilikal kord pH değerleri
- Tablo 4.3. Çalışma gruplarının YDYB ihtiyacı açısından karşılaştırılması
Kord kan gazı değerleri ile yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı yönünden grupların karşılaştırılması
- Tablo 4.4. Her iki gruptaki bireylerin NST yönünden karşılaştırılması
- Tablo 4.5. Bcl-2 düzeyinin gruptaki anneler arasındaki dağılımı
- Tablo 4.6. Bcl-2 düzeyinin gruptaki bebekler arasındaki dağılımı
- Tablo 4.7. Kontrol grubunda bebek ve anne serumları arasındaki Bcl-2 düzeyinin korelasyonu
- Tablo 4.8. İUBK grubunda anne ve bebeklerin serumları arasındaki Bcl-2 düzeyinin korelasyonu
- Tablo 4.9. Kaspaz-9 düzeyinin gruptaki anneler arasındaki dağılımı
- Tablo 4.10. Kaspaz-9 düzeyinin gruptaki bebekler arasındaki dağılımı
- Tablo 4.11. Kontrol grubunda bebek ve anne serumları arasındaki Kaspaz-9 düzeyinin korelasyonu
- Tablo 4.12. İUBK grubunda bebek ve anne serumları arasındaki Kaspaz-9 düzeyinin korelasyonu
- Tablo 4.13. sFasL düzeyinin gruptaki anneler arasındaki dağılımı
- Tablo 4.14. sFasL düzeyinin gruptaki bebekler arasındaki dağılımı

Tablo 4.15. Kontrol grubunda bebek ve anne serumları arasındaki sFasL düzeyinin korelasyonu

Tablo 4.16. İUBK grubunda bebek ve anne serumları arasındaki sFasL düzeyinin korelasyonu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde morbidite ve mortalite

Şekil 2.2. SGA ile İUBK farkı

Şekil 2.3. Kız fetüsler için Fenton büyüme eğrileri

Şekil 2.4. Erkek fetüsler için Fenton büyüme eğrileri

Şekil 2.5. Umblikal arter akımı Doppler dalga formu örnekleri

Şekil 2.6. Çalışmaya katılan bireylerin Doppler ultrason verileri

Şekil 2.7. Geç preterm tanımının şekil ile gösterimi

Şekil 2.8. Memeli hücrelerinde intrinsik ve ekstrinsik apoptoz yolları

Şekil 2.9. Fas- FasL sisteminin şematik gösterimi

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AC: Karın Çevresi (abdominal circumference)
- ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists- Amerikan doğum uzmanları ve jinekologlar topluluğu
- AEDF: Absent End Diastolic Flow -Umbilikal arter doppler değerlendirmesinde diyastol sonu akım kaybı
- AFI: Amniotic fluid index- Amniyotik sıvı indeksi
- Apaf-1: Apoptotik proteaz aktive edici faktör 1
- BPD: Bronkopulmoner displazi
- CPR: Cerebroplasental Ratio (serebroplasental oran)
- DIGITAT: Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term- Termde orantısız intrauterin büyüme müdahalesi
- DISC: Death inducing signal complex -Ölüm başlatan sinyal kompleksi
- DV: Duktus Venozus
- FADD: Fas associated death domain protein- Fas ilişkili ölüm bölgesi proteini
- FasL: Fas Ligand
- FL: Femur length – femur uzunluğu
- GRIT: Growth Restriction Intervention Trial- Büyüme kısıtlılığı müdahalesi çalışması
- HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count- Hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük trombosit
- İUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı
- IVH: İntraventriküler hemoraji
- MCA: Middle Cerebral Artery- Orta serebral arter
- NEK: Nekrotizan enterokolit
- NST: Non-stress test- kardiyotokografi
- P: Persantil
- PI: Pulsatilité İndeksi
- PVL: Periventriküler lökomalazi

- RCOG: Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists in United Kingdom- Birleşik Krallık'ta doğum uzmanlarının ve jinekologların koleji
- REDF: Reversed End Diastolic Flow-Umbilikal arter doppler değerlendirmesinde diyastol sonu akım tersleşmesi
- RI: Rezistans İndeksi
- SOGC: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – Kanada'nın doğum uzmanları ve jinekologları birliği
- sFasL: Soluble Fas Ligand- Çözünebilir Fas ligand
- SGA: Small for Gestational Age- Gebelik yaşına göre küçük
- TFA: Tahmini Fetal Ağırlık
- TNF: Tümör nekrozu faktörü
- TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
- TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand- TNF ilişkili apoptoz indükleyici ligand
- TRUFFLE: Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe- Avrupa'da Umbilikal ve fetal akış çalışması
- UA: Umbilikal arter
- USG: Ultrasonografi

1. Giriş

Antenatal takibin bir parçası olan fetal büyüme ve gelişim izlemi; kötü perinatal sonuçlara neden olabilen büyüme gerilikli fetüsleri zamanında saptayıp uygun antenatal yönetimin sağlanması gerektiğinden önemlidir. Bu gereklilik özellikle düşük doğum ağırlıklı fetus varlığında; fetusun gebelik yaşı normogramlarına göre persantili azaldıkça perinatal morbidite ve mortalite riski artmasından dolayıdır (1-4). İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), gebeliklerin yaklaşık %10'unu etkilemektedir (4). Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere nazaran 6 kat daha sık İUBK tanılı bebek gözlenir. Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanların %23,8'inde yani yılda 30 milyon yenidoğanda görülür (5). İUBK'yi tanımlamak için hangi klinik ve sonografik parametrelerin en uygun olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Patolojik ve fizyolojik küçük fetal boyut ayırımına yardımcı olmak için Doppler ultrasonografi ile bazı damarların değerlendirilmesi, amniyotik sıvı volümü, fetal ölçümlere bakılarak hesaplanan persentilin antenatal takiplerde aynı kalıp kalmadığı gibi ipuçları kullanılmaktadır. Doğum zamanlamasının planlanması, ölüdoğumun önüne geçilmesi ve morbiditenin azaltılması için bu parametrelerin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

İUBK tanısı alan fetüs, intrauterin ölüm, intrapartum distres, hipoksemi ve asidemi riski altındadır Ayrıca yenidoğan döneminde ise persistan pulmoner hipertansiyon, pulmoner hemoraji, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji ve prematür retinopati gibi neonatal komplikasyonlar açısından da bu bebekler risk altındadır. İUBK'nın sadece fetal neonatal etkileri bulunmayıp uzun dönemde de insan hayatında çeşitli morbiditelere sebep olmaktadır. Erişkinlikteki arteriyal hipertansiyon, diyabetes mellitus tip 2, kronik obstrüktif pulmoner hastalık gibi kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların insidansındaki artışla da ilişkili bulunmuştur (6,7). Kısa ve uzun dönem etkileri oldukça ağır olan İUBK konusu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ortaya çıkmasında fetal, maternal, plasental ve çevresel birçok faktör rol oynar. Etyolojide plasental disfonksiyonun en önemli faktör olduğu öne sürülmektedir (8,9). Bu durum ise artmış apoptoz ile açıklanmaktadır (10-13).

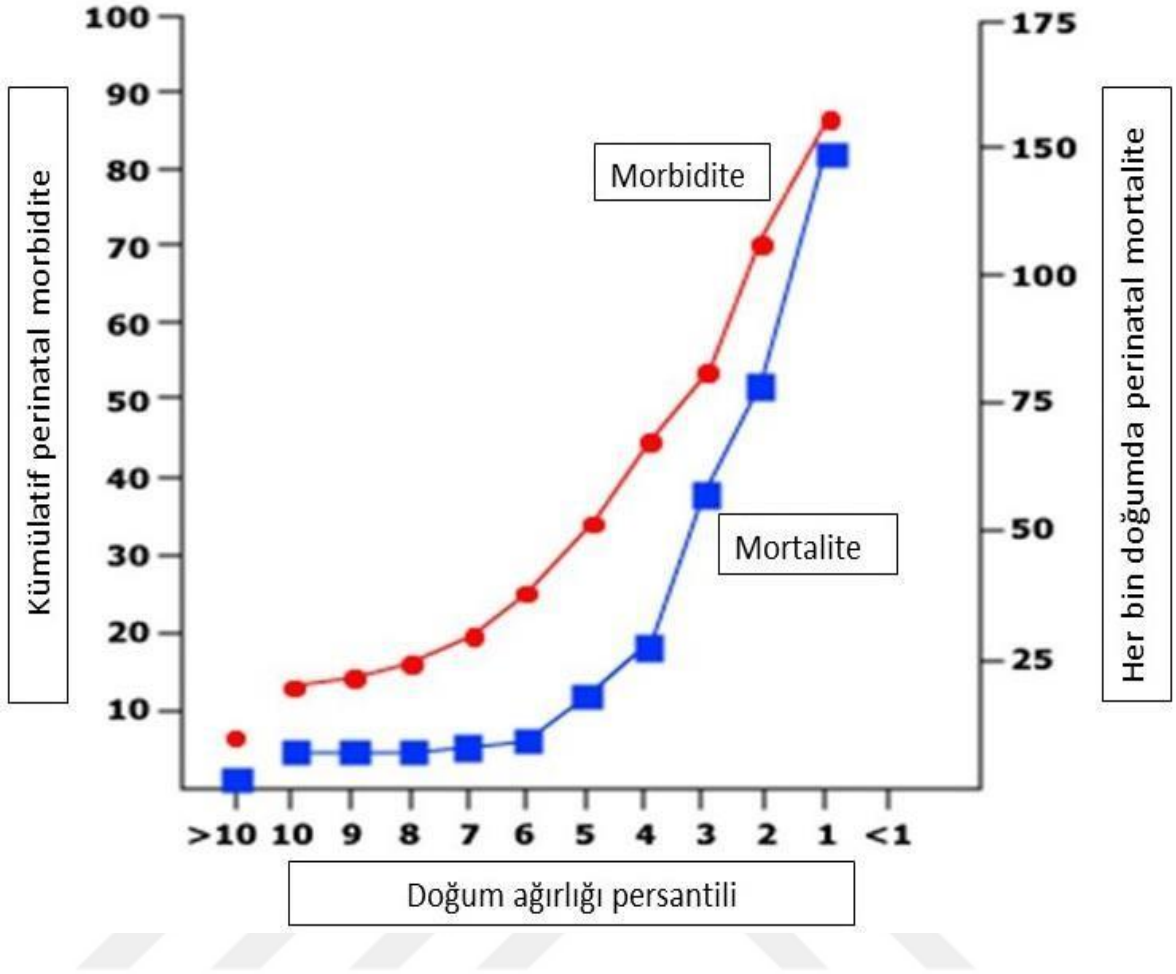
Amacımız, İUBK saptanan gebeliklerdeki apoptotik ve pro apoptotik belirteçler olan maternal ve fetal Bcl-2, kaspaz-9 ve sFasL, düzeyleri ile gebelik sonuçlarının ilişkisini araştırarak hastalığın şiddetinin öngörülebilirliğini test etmek, gelecekte perinatal mortalite, morbidite ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını bu sayede iyileştirebilmektir.



2.Genel Bilgiler

2.1. İntrauterin büyüme kısıtlılığı

İUBK, önemli, sık görülen ve kompleks bir obstetrik problemdir. Tanımlama kriteri ve terminolojisi açısından uluslararası bir konsesüs yoktur. Bu sebeple de belirli bir gebelik haftasında fetüsün sahip olması beklenen kilo baz alınarak İUBK varlığı tahmin edilmeye çalışılır. Yayınlanmış çalışmalardaki İUBK tanımında değişiklikler ve perinatal sonuçlar tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.1). İntrauterin büyüme kısıtlılığı fetal ve neonatal ölümün önemli nedenleri arasındadır. Fetüsün persantili azaldıkça mortalite artar (Şekil 2.1) (3). İUBK, prenatal olarak tanınmadığında ölüdoğum diğer gebeliklere göre 8 kat daha fazla gözlenmektedir (14).



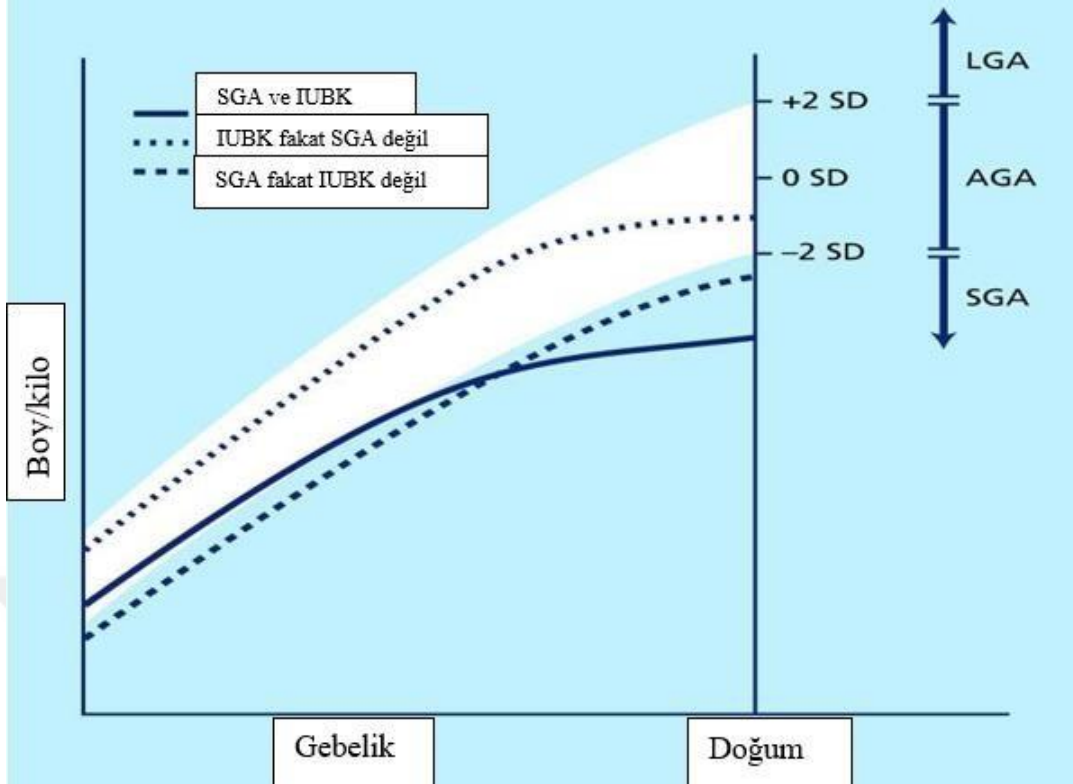
Şekil 2.1 İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde morbidite ve mortalite (3).

2.1.1. İnteruterin büyüme kısıtlılığı tanımı ve tipleri

İnteruterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) tanım olarak gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebek ile eş anlamlı olarak kullanılsa da ikisi arasında birtakım farklar mevcuttur. Tahmini fetal ağırlığın (TFA) veya abdomen çevresinin (AC) gebelik yaşı ve cinsiyete göre 10 persentilin altında olması SGA olarak tanımlanır ki 3 persentilin altında olması durumunda ciddi SGA varlığından söz edilir ve bu durum genellikle İUBK ile birlikte (9,19). İUBK anormal büyümeyi (anormal uterin ve / veya umbilikal Doppler bulguları olsun veya olmasın) işaret eden bulgularla birliktelik gösteren SGA'ya karşılık gelir. Yani İUBK, üç hafta aralıklarla yapılan en az iki ölçümde büyümenin durması veya büyüme hızını koruyamama, persentilin gerilemesi anlamına gelmektedir (19,20). Kısaca İUBK, fetüsün kendi büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır (21). Bir başka tanımı ise fetal büyüme standartlarının ortalama yaşa göre boy sınırlarının ± 2 standart sapmayla tanımlandığı değerler ve altında olması durumudur (22). Tanımlamaların daha net anlaşılabilmesi için Şekil 2.2'ye ve Tablo 2.2'e bakılabilir (23,24).

Tablo 2.1. Yayımlanmış çalışmalara göre İUBK tanımlamasındaki değişiklikler ve perinatal sonuçları (P: Persantil, AC: Abdomen çevresi, UA: Umbilikal arter, PI: Pulsatilite indeksi, TFA: Tahmini fetal ağırlık, IVH: İntraventriküler hemoraji, NEK: Nekrotizan enterokolit, PVL: Periventriküler lökomalazi, BPD: Bronkopulmoner displazi.).

ÇALIŞMA	TRUFFLE çalışması (Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe) (15)	GRIT çalışması (Growth Restriction Intervention Trial) (16)	DIGITAT çalışması (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term) (17)	Erken başlangıçlı plasental disfonksiyonda neonatal sonuçların prediktörleri (18)
ÇALIŞMANIN BÜYÜKLÜĞÜ	503 fetüs (2'si letal anomalili) 20 Avrupa merkezi (2005-2010)	587 fetüs (79'u çoğul fetüs ve 9'u letal anomalili) 69 Avrupa merkezi (1993-2001)	650 anomalisiz fetüs, 52 ulusal merkez (Hollanda) (2004-2008)	604 anomalisiz fetüs, 12 perinatal merkez (2000-2006)
ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	26+0 ve 31+6 hafta arasında AC <10 P ve UA PI >95 P (her bölgesel standarda göre) olması.	24+0 ve 36+6 hafta arasında klinisyenin doğum yaptırıp yaptırmama arasında kalması.	36+0 ve 41+0 hafta arasında TFA <10 P veya AC'nin gelişim eğrisinde gerilemesi.	33+0 hafta öncesinde doğum olması, AC <5 P ve UA PI >95 P (her bölgesel standarda göre) olması.
KÖTÜ PERİNATAL SONUÇLAR	BPD, IVH, PVL, sepsis, NEK, ölüm gözlenmesi.	Hastanede kalma, 2 yaşındaki sakatlıklar (serebral palsi, işitme ve görme problemleri.)	5. dakika APGAR skorunun <7, kord kanı pH<7,1, hipoglisemi <2,2 mmol/L olması, hiperbilirubinemi/ fototerapi, IVH, entübasyon gerekliliği.	BPD, IVH, NEC.



Şekil 2.2 SGA ile İUBK arasındaki fark (23).

Tablo 2.2 Çalışma popülasyonuna dayanan neonatal ağırlık tablosu (24).

Gestasyonel hafta	Ağırlık persantili (gram)						
	5	10	25	50	75	90	95
25	450	490	564	660	772	889	968
26	523	568	652	760	885	1016	1103
27	609	660	754	875	1015	1160	1257
28	707	765	870	1005	1162	1322	1430
29	820	884	1003	1153	1327	1504	1623
30	947	1020	1151	1319	1511	1706	1836
31	1090	1171	1317	1502	1713	1928	2070
32	1249	1338	1499	1702	1933	2167	2321
33	1422	1519	1696	1918	2169	2421	2587
34	1608	1714	1906	2146	2416	2687	2865
35	1804	1919	2125	2383	2671	2959	3148
36	2006	2129	2349	2622	2927	3230	3428
37	2210	2340	2572	2859	3177	3493	3698
38	2409	2544	2786	3083	3412	3736	3947
39	2595	2735	2984	3288	3622	3952	4164
40	2762	2904	3155	3462	3798	4127	4340
41	2900	3042	3293	3597	3930	4254	4462
42	3002	3142	3388	3685	4008	4322	4523
43	3061	3195	3432	3717	4026	4324	4515



İUBK, etyolojisine göre ya da fetal hasarın başladığı zamana göre simetrik ve asimetrik olmak üzere ikiye ayrılır. Bu tiplerin sonuçları da birbirinden farklıdır (Tablo 2.3) (25).

Tablo 2.3 Simetrik ve asimetrik İUBK arasındaki farklar (25)

	Simetrik İUBK	Asimetrik İUBK
İnsidans	%20-30	%70-80
Büyüme kısıtlılığının dönemi	Birinci ve ikinci trimesterde başlar.	Üçüncü trimesterde başlar.
Fizyolojik karakteristikler	Başın ve karnın her ikisi de küçük	Baş küçük, karna göre göreceli olarak büyük
Patofizyoloji	Embriyonik hücre bölünmesi bozukluğu Hücrel hiperplazi ± hipertrofi bozukluğu Hücre sayısında ve büyüklüğünde azalma	Hücrel hipertrofi bozukluğu Hücre büyüklüğünde azalma
Etyoloji	Sıklıkla intrinsek: kromozomal anormallikler ve konjenital malformasyonlar Enfeksiyonlar İlaçlar Erken başlangıçlı şiddetli preeklampsi 30 haftanın altında kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi	Sıklıkla: ekstrinsek: plasental ve maternal vasküler faktörler (Örneğin: Plasental yetmezlik)
Sonuçlar	Yüksek morbidite ve mortalite	Düşük morbidite ve mortalite

Simetrik SGA nedenleri arasında; kromozomal anomaliler, intrauterin viral enfeksiyonlar (Sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi), annenin sigara, alkol, opioid veya uyuşturucu kullanması sayılabilir.

Asimetrik SGA nedenleri ise plasental yetmezlik (gebeliğe bağlı hipertansiyon, maternal vasküler hastalık), annenin 35 yaşından büyük olması, gebelikte yetersiz

kilo alımı, çoğul gebelik ve sigara kullanımını gibi tüm gebeliği etkileyen durumlardır (26).

Simetrik veya asimetrik İUBK ayrımı etyoloji hakkında bilgi verse de çok gerekli değildir. Ne Birleşik Krallık'taki RCOG (Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists in United Kingdom) ne de Amerika'daki ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) büyüme kısıtlılığını simetrik ve asimetrik olarak alt gruplara bölmemektedir ve Kanada'daki SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) der ki 'İUBK'nın simetrik veya asimetrik olup olmaması dikkatli bir fetal anatomi ve Doppler çalışmasına göre daha az klinik öneme sahiptir' (27).

2.1.2. İntrauterin büyüme kısıtlılığı risk faktörleri

İntrauterin olarak fetüsü etkileyen faktörlerin nasıl ve ne oranda tam olarak etkilediğini bilemesek de İUBK risk faktörlerini bilmek, önlenbilir risk faktörlerinden kaçınabilmek için önemlidir (Tablo 2.4) (28). İUBK'nın altta yatan sebepleri genelde dinamik, multifaktöryel, kompleks ve genellikle de üstüste gelmiştir.

Tablo 2.4. İUBK için maternal, fetal and plasental risk faktörleri (28)

Maternal faktörler:
Önceki gebelikte SGA veya İUBK Konstitüsyonel küçük anne veya gebelik öncesi düşük kilo Yetersiz maternal beslenme (<1500kcal/gün) ve yetersiz kilo alımı Düşük sosyoekonomik düzey Sigara, alkol, uyuşturucu kullanımı Maternal yaş (<16 yaş veya >35yaş) Yardımcı üreme teknolojisi Önceki gebelikten farklı partner Teratojenler: Antikonvülsanlar, metotreksat, warfarin Vasküler hastalıklar: Kronik hipertansiyon, gebelik öncesi diyabet, antifosfolipid antikor sendromu, kollajen doku hastalıkları Hipoksi- yüksek rakım (>10 000 ft) Hemoglobin bozukluklarını da içeren anemi Etnisite
Fetal faktörler:
Konjenital enfeksiyonlar: CMV, sifiliz, rubella, varisella, toksoplazma, tüberküloz, HIV, konjenital malarya Anöploidiler: Triploidi, trizomi 13, 18, 21 Mikrodelesyonlar: 4p- İmprinting: Russel-Silver sendromu Genetik sendromlar ve fetal anomaliler Çoğul gebeliklerde büyüme diskordansı
Plasental faktörler:
Uteroplasental vasküler yetmezlik Koryonik ayrılma (kısmı ayrılma, hematoma) Yaygın villus enfarktı Marjinal veya velamentöz kord insersiyonu (koryon regresyonu) Majör uterin malformasyonlar (unikornuat uterus) Plasental mozaisizm İleri plasental matürasyon

2.1.2.1. Maternal faktörler

Fetal gelişimi etkileyen fizyolojik maternal faktörlerden etnisite önemlidir. Beyaz olmayan kadınlar risk altındadır (29). Düşük sosyoekonomik düzey ve yardımcı üreme teknikleri, gelişmekte olan ülkede yaşamak da risk faktörleri arasındadır (30,31). Özellikle bir önceki gebeliğinde İUBK tanısı almış olanların yaklaşık çeyreğinin bir sonraki gebeliğinde İUBK tanısı aldığı görülmüştür. Ortalama ya da düşük vücut kitle indeksi olan kadınlarda gebelik boyunca yetersiz kilo alımı, İUBK ile ilişkili olabilir. Yeme bozuklukları olan annenin bebeğinde İUBK görülme sıklığı artmıştır (32,33). İnfertilite öyküsü olan kadınlarda infertilite tedavisi uygulanırsa da uygulanmasa da gebe kaldıklarında gebelik yaşına göre küçük bebeğe sahip olma riskleri artmıştır (34). İlaçlar ve kimyasal maddelerin bir kısmı fetal gelişimi kötü etkileyebilir. Bazıları teratojenik olduğundan ilk sekiz haftada (organogenez dönemi) etkili olabilir. Bazıları fetal etkilerini organogenezin tamamlanmasından sonra gösterir ve etkisini göstermeye devam eder. Sigara içmek, opiat kullanımı, alkol, kokain gibi bağımlılık yapan maddeler de gebenin beslenmesini bozarak, vazokonstriksiyon yaparak ve birçok mekanizma ile büyüme kısıtlılığına neden olabilir. Maternal anemi, özellikle durumlar hariç çoğu İUBK'da primer neden değildir. Özellikle durumlar, orak hücreli anemi ve diğer kalıtsal anemilerdir (28,35). Aksine, kan hacminin artışında duraksama olması İUBK ile ilişkili bulunmuştur (36). Antifosfolipid antikorlardan antikardiyolipin antikor, lupus antikoagülan ve $\beta 2$ glikoprotein-1'e karşı antikor İUBK gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilgilidir (37). Kronik damar hastalıkları, süperempoze preeklampsi gibi durumlar da İUBK ile sonuçlanabilir. Gebelik öncesinde diabet tanısı alan gebelerde intrauterin büyüme kısıtlılığı, konjenital malformasyonlara bağlı olabilir veya ilerlemiş maternal vaskülopati nedeniyle beslenmede yetersizlik sonucu olabilir. İUBK görülme olasılığı, nefropati ve proliferatif retinopatinin gelişimi ile özellikle de birlikte olduklarında artar (38). Preeklampsi, kronik hipertansiyon, astım, sigara içme ve yüksek bölgelerde yaşamak kronik uteroplasental hipoksiye sebebiyet verir. Bu kronik hipoksiye maruz kalan bazı fetuslarda doğum ağırlığı önemli derecede azalır (39). Anne veya fetusta genetik polimorfizmin İUBK ile ilişkileri

araştırmacılar tarafından incelenmiştir (40). Araştırmacıların çoğu (41,42), kalıtsal trombofililer ile büyüme kısıtlılığı arasında ilişki bulamamışlardır. İUBK tanılı fetüslerin az bir kısmında intrauterin enfeksiyon olduğu saptanmıştır. Bunlar içinde en iyi bilineni Rubella ve Sitomegalovirus enfeksiyonlarıdır. Her ikisi için de gebeliğin ne kadar erken döneminde enfeksiyona yakalanılırsa o kadar kötü sonuçlar doğurur. Tüberküloz ve sifiliz de İUBK'ya neden olabilir. Sifilizde ödem ve perivasküler inflamasyon nedeniyle, plasentanın boyu ve ağırlığı artmıştır. Konjenital sifiliz ise hem preterm hem de düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir (43). Toksoplazma gondi de konjenital enfeksiyona neden olarak, İUBK'na neden olabilir (44).

2.1.2.2. Fetal faktörler

Trizomi 21'de İUBK genelde hafiftir. Trizomi 18'de ise fetal büyüme hemen her zaman belirgin şekilde etkilenmiştir (45). Fetal anöploidi riski sadece İUBK varlığında %7 olup, normal veya artmış amniyon mayii indeksi olduğunda %27, yapısal anomali varlığında %32 veya her ikisinin varlığında %47'ye yükselir (46). Ayrıca kız bebekler aynı gündeki erkek bebeklerden ortalama olarak 50 gram daha hafiftir (47).

2.1.2.3. Plasental ve uterin faktörler

Endotel disfonksiyonuna neden olan anormal bir implantasyon, intrauterin büyüme kısıtlılığına neden olabilir (48). İnkomplet trofoblastik invazyon gibi implantasyon bozuklukları hem İUBK hem de hipertansif hastalıklar ile birliktelik gösterebilir (49). Plasentasyon bozukluklarının nedeni ve sonucunun plasenta yerleşim bölgesindeki hipoperfüzyonun olabileceği gösterilmiştir. Kronik plasenta dekolmanı, koryoanjioma, yaygın infarktüs, sirkumvallat plasenta, marjinal ya da velamentöz kordon insersiyonu, plasenta previa ve umbilikal arter trombozu içeren olgulardaki büyüme başarısızlığının sıklıkla uteroplental yetmezliğe bağlı olduğu düşünölmüştür. Plasenta uterus dışına implante olduğunda da genellikle İUBK izlenir. Ayrıca bazı uterin anomaliler de büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidir.

2.1.2.4. Çoğul gebelik faktörü

Fetus sayısı arttıkça gebelik süresi kısalmır, gebelik haftasına göre beklenen fetal ağırlık azalmır (Tablo 2.5) (50). Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının yaygınlaşması ile çoğul gebelik oranı artmakta, buna bağılı olarak preterm doğum sayısı da artmaktadır.

Tablo 2.5. Çoğul gebeliklerde doğum ağırlığının gebelik haftası ile ilişkisi (50).

Yenidoğan ağırlığı	İkiz (n:2x792: 1584)	Üçüz (n:3x37:111)	Çoğul (n:1695)
≤ 2500 g	979 (%61.80)	109 (%98.20)	1088 (%64.19)
≤ 2000 g	584 (%36.87)	85 (%76.58)	679 (%39.47)
≤ 1500 g	251 (%15.84)	63 (%56.75)	314 (%18.52)
≤ 1000 g	100 (%6.31)	21 (%18.92)	121 (%7.14)
≤ 500 g	26 (%1.46)	5 (%4.50)	31 (%1.83)

2.1.3. İntrauterin büyüme kısıtlılığının patofizyolojisi

Etyopatogenez multifaktöriyel olup fetal, plasental ve maternal sebeplerden kaynaklanır (51). Uygun plasentasyon ve plasentanın gelişimi için, gelişim gösteren blastokisti alttaki desidüaya tutturulan villüsten türeyen ekstravillöz trofoblast en önemli rolü oynamaktadır. Spiral arteriyollerin myometrial segmentlerinin endovasküler trofoblast invazyonunun olmaması, İUBK'nın karakteristiği olup, maternal spiral arteriollerde kalıcı düz kas histolojisine sahip yüksek dirençli bir vaskülarizasyona sebep olur. Bu dönüşüm eksikliği hipoperfüzyona, hipoksiye, yeniden perfüzyon hasarına, oksidatif strese ve sonuçta gebeliğin ikinci yarısında villöz ağacın kötü gelişim işaretlerine, yani İUBK ile ilişkili tüm faktörlere yatkınlığa neden olur (52).

Plasenta üzerinden besin tranportu ilk önce maternal spiral arterler aracılığıyla intervillöz aralığa giren besin maddelerine dayanır. Plasental fonksiyon gebeliğin tüm aşamalarında kritiktir, ancak gebeliğin üçüncü trimesterinde fetusun üçe katlanmasıyla birlikte villöz trofoblastlarda besin tranportu gereksinimi en yüksek seviyededir (53). Sinsityotrofoblastlar, fetal gereksinimleri karşılamak için

gebelik sırasında gelişen kompleks, dinamik hücre tabakasıdır. Sinsityotrofoblastın anatomik bütünlüğü kritiktir, çünkü çeşitli reseptörler ve enzimler ile anne-fetus değişimini düzenlerler (54). Sinsityotrofoblastın normal fonksiyonunda bozulmanın İUBK ilişkili plasental yetmezliğin ana sebebi olduğu düşünülmektedir (55). Sinsityotrofoblast boyunca transselüler geçiş için mikrovillüs plasma membranı ve bazal membrandaki taşıyıcı proteinlerin sinsityotrofoblast boyunca net transferi belirlediği, mikrovillüs plasma membranı ve bazal membrandaki bu proteinlerin fetüse besinleri sağladığı düşünülmektedir. Taşıyıcı ve parakrin fonksiyonları olan sinsityotrofoblastlar başarılı bir gebelik için gereklidir.

İntrauterin hayatta, maternal glukoz fetüs için primer enerji kaynağıdır. Fetüsün glukoz üretimi minimaldir bu yüzden fetal enerjinin çoğu transplasental glukoz transportuyla anneden sağlanır (56,57). Plasentalın fonksiyonel olarak bozukluğunda özellikle de glukoz transportu etkilendiğinde, çoğu zaman fetal enerji metabolizması da bozulur. Ana etyolojisi transplasental glukoz transportunun bozulması olarak ortaya çıkan fetal hipoglisemi İUBK'da da görülür (58).

İUBK; plasental disfonksiyon, fetal malformasyon, intrauterin infeksiyon veya maternal faktörlerin bir sonucu olabilir. Kromozomal bozukluklar, viral enfeksiyonlar ve teratojen maruziyetinden dolayı meydana gelen gelişme geriliklerinde gebelik sonucu öncelikle altta yatan sebepten kaynaklanır. İUBK da en sık görülen etyolojinin plasental disfonksiyon olduğu düşünülse bile, moleküler seviyedeki patoloji halen büyük oranda bilinmemektedir (8,59). Ancak plasental yetmezlik sebebiyle görülen İUBK'de gebelik sonucu; gebelik haftası, gebenin durumuna ve fetusun takibine bağlıdır.

İUBK etyolojisinde anahtar rolü oynadığı düşünülen yolak ise artmış apoptozdur. Programlanmış hücre ölümü (apoptoz), insan plasentalının gelişiminde merkezi bir role sahiptir (8,9). Plasental villüsteki apoptoz miktarı normal gebelik boyunca değişir, ilk trimesterde en düşüktür, üçüncü trimesterde ise artar ve gebeliğin 40 haftasında en fazla hızdadır (60,61). İUBK tanısı alan fetüslerde ise fizyolojik olan bu sürecin daha abartılı olduğu öne sürülmektedir. İnsan plasentalında İUBK tanılı gebeliklerde, trofoblast hücre sayısı, spiral arterlerin sayı ve lümen genişliğindeki azalma apoptoz ile ilişkili olabilir (62). Bu da İUBK'da

Doppler ultrasonografi bulgularındaki bozukluğun hipoksi ve bozulmuş kan akışından kaynaklanmasını açıklayabilir (63).

2.1.4. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanların sorunları

Fetal büyüme ve gelişme kısıtlılığı anlamlı perinatal morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir (3,4). Son zamanlarda İUBK, prenatal olarak tanınmadığında ölü doğuma sebebiyet veren major faktör olarak belirlenmiştir (14).

İUBK kısa ve uzun dönem istenmeyen sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Bu kötü sonuçların görülme riski büyüme kısıtlılığının derecesi ile ilişkilidir. Yani, persantil küçüldükçe perinatal sonuçlar da kötüleşir. Diğer önemli prenatal tanımlayıcı ise gestasyonel yaş ve doğum ağırlığıdır. 30 gebelik haftasından küçük ve 800 gramdan az doğum kilosuna sahip bebeklerin nöral gelişim ve postpartum sonuçlar açısından önemli derecede etkilenmiş olduğu gözlenmiştir (18).

İUBK'lı bebekleri hematolojik ve metabolik problemler ve bozulmuş termoregulasyon riskleri beklemektedir. Fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, neonatal hipoglisemi, hipotermi, beslenme ve sindirim problemleri nedeniyle bu bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ihtiyaçları artmıştır(64,65). Ayrıca İUBK'lı bebekler daha uzun süre hastanede kalırlar ve morbiditeleri nedeni ile tedavi masrafları da yüksektir (66).Buna ek olarak preterm İUBK'lı bebekler respiratuvar distress sendromu, bronkopulmoner displazi (BPD), pnömotoraks, pnömoni/sepsis, patent duktus arteriozus, nekrotizan enterokolit (NEK), prematürite retinopatisi, intraventriküler hemoraji (IVH), periventriküler lökomalazi (PVL) ve serebral palsi açısından da risk altındadırlar (64,65). BPD, İUBK'da en sık görülen neonatal komplikasyon olup 33 haftanın altında doğan bebeklerin %23ünde görülür, bunu %15 ile IVH ve %12 ile NEK izler (18).

Gebelikte İUBK tanısı almış olup hayatta kalanlar, uzun dönemde pediatrik morbiditeyi artırdığından büyük bir halk sağlığı problemidir. Anormal nörolojik gelişim, serebral palsi, motor disfonksiyon, davranışsal ,düşük entelektüel başarıyla konuşma ve bilişsel gecikme ve düşük okul başarısı da bu bebeklerde

gözlenmektedir. Bu durum hem term hem de preterm büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlar için geçerlidir (67,68).

İUBK saptanan bebeklerde ileri dönemde erişkin çağda da kronik rahatsızlıklar, metabolik hastalıklar, öğrenme güçlüğü gibi problemler izlenmiştir. Barker hipotezi ile açıklanan bu durum fetal programlanmanın bozuk olması ve postnatal kompensatuvar büyümeyi yakalamaya çalışmanın sonuçları olarak yorumlanmıştır (69). İntrauterin çevrenin kötülüğünün erişkinlikte metabolik sendrom, hipertansiyon, insülin rezistansı ve tip 2 diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı ve inme sıklığı risklerini artırdığı günümüzde kanıtlanmıştır (70,71). Epigenetik değişiklikler (72), ve artmış leptin sentez ve rezistansı (73,74) bu erişkin hastalıkları ile İUBK arasındaki ilişkiyi açıklar.

2.2. Fetal büyüme ve antenatal izlem

Fetal büyüme, toplam üç evrede gerçekleşir. Birinci evre sellüler hiperplazi evresi (4-20. gestasyon haftası arası), ikinci evre sellüler hiperplazi ve hipertrofi evresi (20-28. gestasyon haftası arası), son evre ise sellüler hipertrofi evresi (28-40. gestasyon haftası arası; kas, yağ ve bağ dokusu gelişimi) olarak bilinir. İUBK, etyolojisine bağlı olarak bu dönemlerin hepsini veya bir kısmını etkiler.

Günümüzde gebelik haftasına ve fetal cinsiyete göre düzenlenmiş 2013 yılında güncellenmiş olan Fenton büyüme eğrileri kullanılmaktadır. Yapılan ölçüm sonrası ultrasona tanımlanmış olan fetal ölçüm programına göre yaklaşık olarak fetüsün olması beklenen hafta bazında sonuç alınır. Bu ölçümlerin yaklaşık 2 hafta yanılma payı vardır. Yapılan ölçümün verdiği hafta ile hastanın ifadesindeki son adet tarihine göre yapılan hesaplama karşılaştırılıp üç ve daha fazla fark olması klinisyenin günleme yapmasını gerektirir. Son adet tarihini net olarak hatırlamayan ya da gebeliğin ilk trimesterinden beri fetal ölçümler ile gestasyonel hafta uyumsuzluğu olan hastalarda günleme ilk trimester CRL'sine göre yapılır. Eğer hastanın ilk trimester ultrasonografisi de yoksa hastada mevcut en erken tarihli USG baz alınarak günleme yapılır. Hasta antenatal takiplere geldiğinde persentilin ya da olması gereken ölçümlere uzaklığın seyrine de bakılır. Büyüme kısıtlı fetüslerin çoğu 3 haftada bir seri ultrasonografiyle yeterince değerlendirilebilir; ultrasonografik

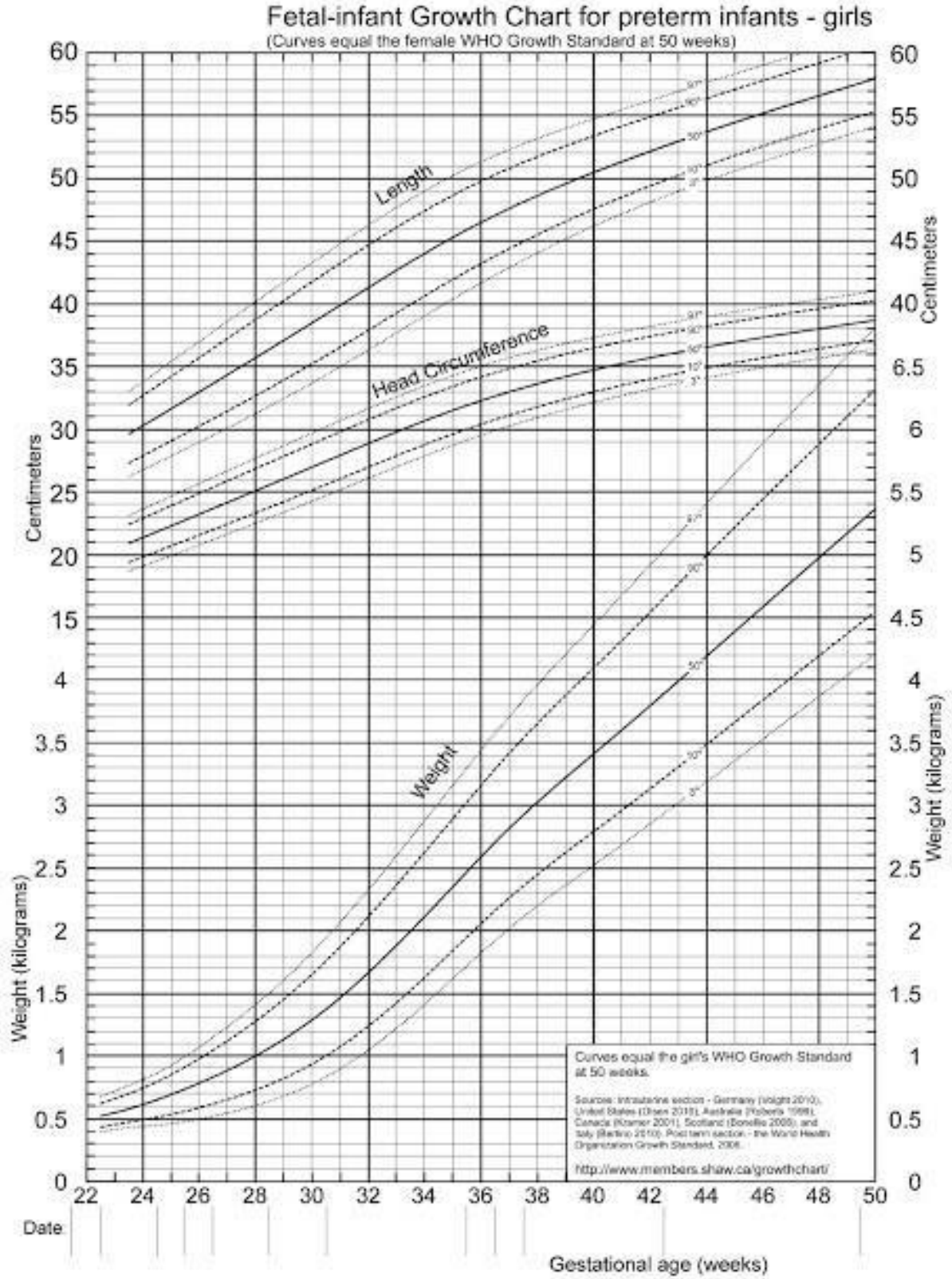
değerlendirmelerin doğasında var olan yanılma payından ötürü, ultrason ile fetal değerlendirme 2 haftadan daha sık yapılmamalıdır (76). TFA ölçümü, tanı ve izlemede en önemli bulgudur. TFA ölçümünün yanısıra tek başına fetal AC ölçümü İUBK tespitinde en fazla duyarlılığa sahiptir. AC, glikojen depolarının, karaciğer boyutunun ve abdominal bölgedeki yağ dokunun azalmasından dolayı İUBK olanlarda daha küçük saptanır (77). İUBK, SGA alt gruplarından birini oluşturmaktayken, gestasyonel yaşa göre ortalama değere sahip bir fetüsün beklenen büyüme potansiyeline erişemediğinde de bu kavramdan söz edilir (78).

Bir fetüse İUBK tanısı koyabilmek için USG'de maternal boy, kilo, parite, fetal cinsiyet bilgilerini kullanarak her hasta için oluşturulabilen normogramlara ihtiyaç vardır. Gerçekte SGA tanısı konulan bebeklerin %25-60'ının, annenin etnik grubu, paritesi, ağırlığı, boyu göz önüne alındığında gebelik haftasına uygun olarak büyümüş oldukları sonucuna varılmıştır (79). İUBK tanısının doğru olarak konulmasıyla gereksiz ileri düzey bakım ve bunun maliyeti ile birlikte maternal anksiyeteden de kaçınılmış olunur (80).

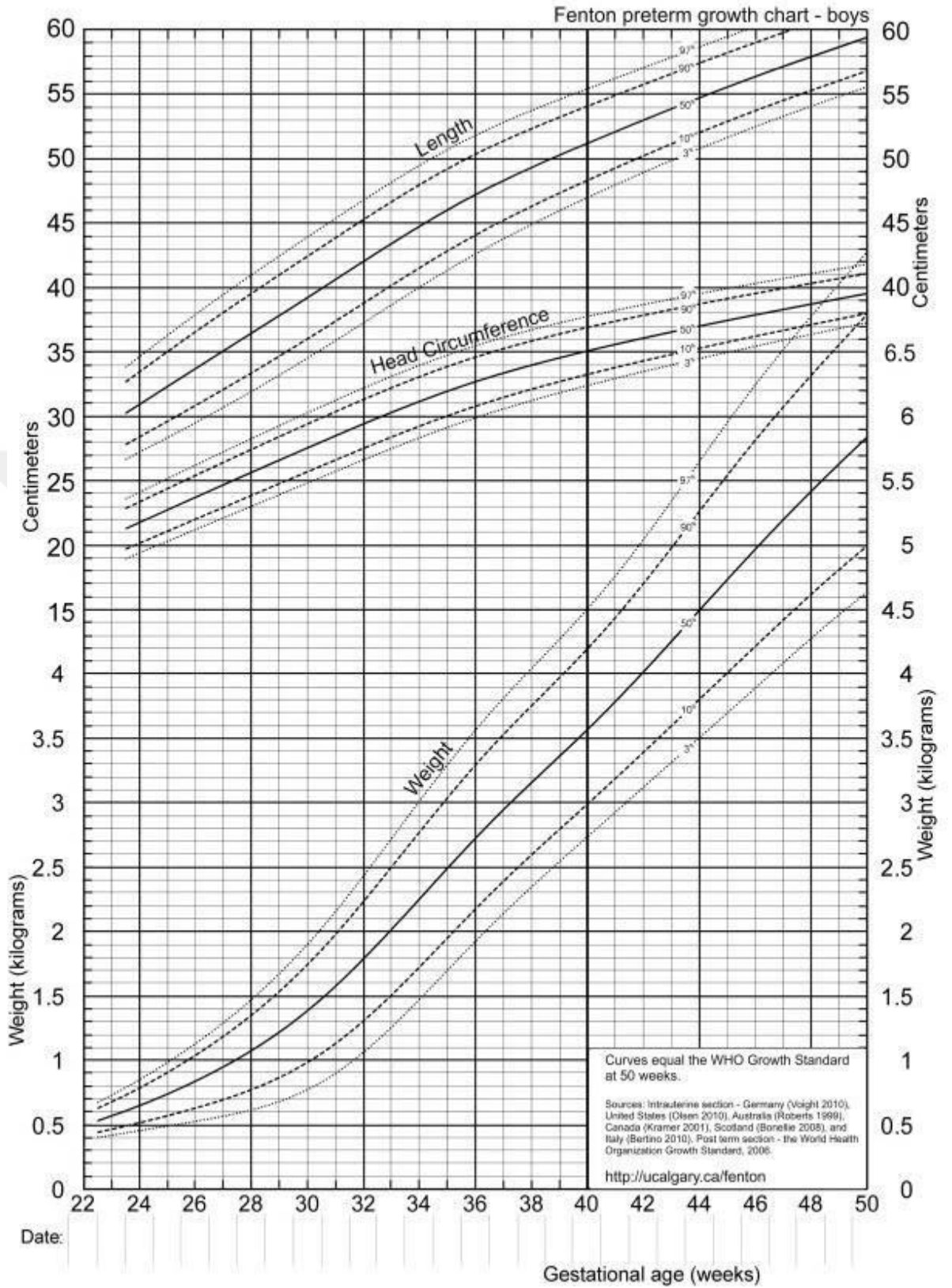
Fetal büyümenin ırk, yaşanılan yerin yüksekliği, genetik faktörlerden de etkilendiği kanıtlanmıştır. Yüksek irtifada yaşayan bebeklerinin doğum kilosu, deniz seviyesinde yaşayan bebeklerin doğum kilosundan azdır. Deniz seviyesinde miadında doğan bebekler ortalama 3400 gr, 1500 metre yüksekliktekiler 3200 gr ve 3000 metre yüksekliktekiler 2900 gr olarak doğarlar. Bu nedenle araştırmacılar, çeşitli toplulukları ve coğrafi bölgeleri kullanarak fetal büyüme eğrileri geliştirmişlerdir (80-83). Erkeklerin tüm gebelik haftalarında tartıları kızlara göre nispeten daha fazla olması nedeni ile, ideal olarak her iki cinsiyet içinde ayrı büyüme eğrileri kullanılmalıdır. Ek olarak, anne ve diğer kardeşlerin doğum tartılarını da göz önünde bulunduran standartların kullanılması İUBK sınıflamasını geliştirebilir (84). Normal olmayan fetal büyümenin saptanabilmesi için doğum öncesi uygun danışmanlık ve takip gerekmektedir. İlk basamak olarak risk teşkil edecek durumların (maternal enfeksiyon, kronik hastalıklar, SGA bebek doğum öyküsü vb) hikayesi detaylı olarak alınmalıdır.

Tüm gebelere yapılan gebelik izlemi, gebe ve fetüsün sağlık durumunu belirlemek, obstetrik yaşı belirlemek ve bakım planı oluşturmak için gereklidir. Aylık yapılan kontrollerde İUBK'nın taranmasında Trizomi 21 için yapılan biyokimyasal tarama testi (plasental yetmezliğin gösterilmesinde yardımcı olabilir), ilk trimestere göre ultrasonografik günleme ve nukal saydamlık, biyokimyasal belirteçlerde anormallik mevcuttsa 19-23.haftalarda uterin arter doppleri, ultrasonografi ile tahmini doğum ağırlığı, amniyotik sıvı volümünün hesaplanması, biyofizik profili ve/veya umbilikal arter doppler çalışmaları önerilmektedir (85).





Şekil 2.3. Kız fetüsler için Fenton büyüme eğrileri (75).



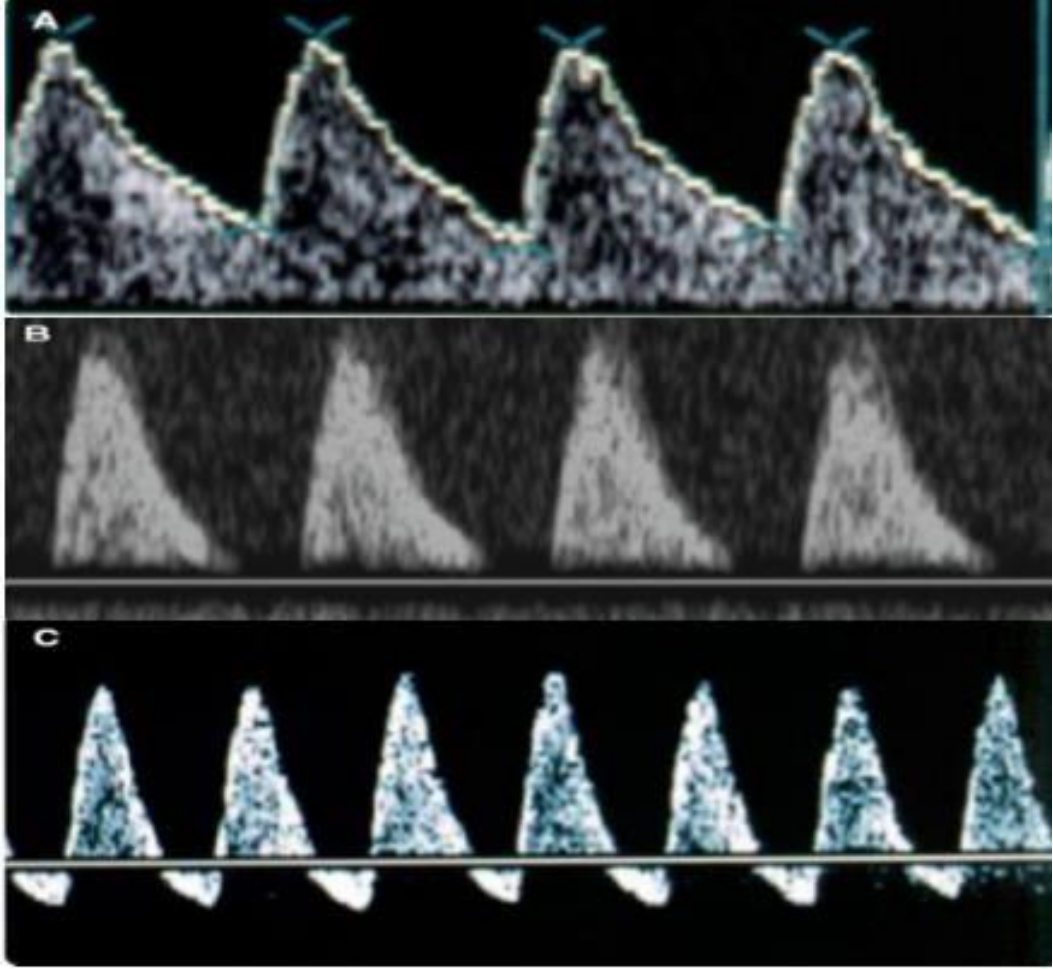
Şekil 2.4. Erkek fetüsler için Fenton büyüme eğrileri (75).

2.2.1. İntrauterin büyüme kısıtlılığında Doppler ultrason bulguları

İUBK'nın efektif bir tedavisi olmamasına rağmen, antenatal yönetim gebeliğin yakın takibi ve doğum için ideal zamanın seçimi odaklıdır. Fetal ve maternal damarlardaki Doppler velosimetri ölçümleri İUBK 'dan şüphelenildiğinde plasental fonksiyonun değerlendirilmesinde altın standarttır. Plasentanın her iki tarafındaki akım değerlendirildiğinden, bu metot plasental fonksiyonu değerlendirmede non invazif bir seçenek olarak kullanılır. Doppler velosimetri ölçümleri fetal kompanzasyon ve adaptasyonları da değerlendirir (87). Doppler velosimetri ölçümleri genellikle pulsatilite indeksleri (PI) ile anılır. PI bir damardaki kan akımı rezistansını ölçmede kullanılır ($PI = (\text{pik sistolik velosite} - \text{minimum diastolik velosite}) / \text{kardiyak döngü sırasındaki ortalama velosite}$).

2.2.1.1. Umbilikal arter Doppler ölçümleri

Doppler velosimetri ölçümlerinin obstetri pratiğinde kullanımıyla, öncelikli olarak umbilikal arter kan akımı gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (88,89,90). Doppler ile umbilikal arter akımının ölçülmesi; fetoplasental ünite kan perfüzyonu direncini değerlendirmektedir (Şekil 2.5) (91). Umbilikal arterdeki Doppler kan akımı plasental kan akım rezistansının indirekt göstergesidir (92). Umbilikal arter değerlendirilirken umbilikal arter sistol/ diastol oranı, pulsatilite indeksi, rezistivite indeksine bakılır. Gebeliğin ilerlemesiyle diastolik komponentin ortaya çıkarak belirginleşmesi umbilikal arter dalga formlarında değişim ile sonuçlanır. Gebelik devam ettikçe umbilikal arterde vasküler rezistans azalacağından PI, RI ve S/D oranı gebelik haftası arttıkça azalır (91,92). Umbilikal arterde yüksek S/D oranı, düşük doğum ağırlığı ve artmış morbidite ve mortaliteyle beraberdir (93-94). İUBK'dan şüphelenildiğinde umbilikal arter Doppler velosimetri ölçümleri perinatal ölümlerin sayısını azaltır ve hatta gereksiz obstetrik müdahalelerin sayısını azaltır (95,96).



Şekil 2.5: Umbilikal arter akımı Doppler dalga formu örnekleri: A) Normal umbilikal arter Doppler akım dalga formu B) Akım kaybı C) Diyastol sonu ters doppler akımı (91).

Umbilikal arter Doppler'inin İUBK'lı gebeliklerde fetoplental ünitenin rezistansının değerlendirilmesi için primer olarak bakılan değer olması kabul görmüştür (97,98). Umbilikal arterde diastolik akım kaybı (AEDF) ve ters dönmüş diastol sonu akım (REDF) uteroplental yetmezlik göstergesidir. REDF varlığında plasental arterlerin yaklaşık %70'inin oblitere olduğu düşünülür (99). Umbilikal arterde patolojik Doppler bulgularının görülmesiyle geç deselerasyonlarla birlikte patolojik kardiyotokografi (100) veya patolojik kısa vadeli varyabilite gelişimi arasındaki süre (101), fetüsün gestasyonel yaşıyla ters orantılıdır. Bu, preterm İUBK fetüslerinin hipoksi sürecini term İUBK fetüslerinden daha iyi tolere ettiğini göstermektedir.

2.2.1.2. Diğer Doppler parametreleri

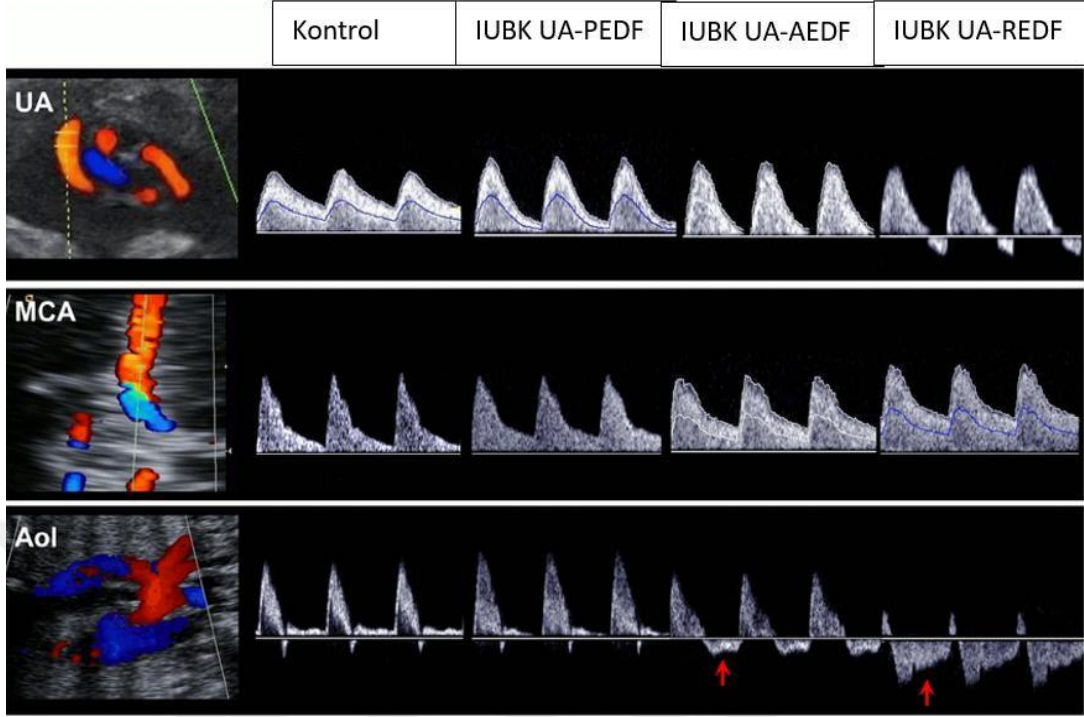
Umbilikal arter dışında bakılan parametreler ise, anne tarafında uterin arterler, fetal tarafta orta serebral arter, duktus venozus ve aortik istmusu içerir (86,102). Normal şartlarda serebral dolaşım yüksek impedanslı dolaşımdır, ancak İUBK vakalarında fetüs kronik hipoksiyi kanı beyne, kalbe ve adrenal beze, yönlendirerek kompanse etmeye çalışır. Buna beyin koruyucu etki denir. Serebro plasental oran (CPR) orta serebral arter (MCA) PI'sının UA PI'sına oranıdır ve normalde 1 in üzerindedir. Serebral redistribüsyon $CPR < 1$ olduğunda görülür. CPR hem plasental durum hem de fetal cevabı gösteren daha hassas bir indekstir (103,104).

Bir diğer Doppler parametresi olan uterin arterleri değerlendirirken, sağ ve sol uterin arterin PI'ne ve diastol sonu çentiklenmenin olup olmadığına bakılır. Uterin arter ölçümleri İUBK tahmininde kullanılabilir (Şekil 2.6) (105-107). PI ve uterin arterlerdeki diastol sonu çentiklenmenin olup olmama durumu kombine edilerek 0 ile 4 puan arasında uterin arter skoru verilir. 2 puanın üzerinde olması, yüksek riskli gebeliklerde kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur (108).

Duktus venozus (DV) Doppleri doğum kararını vermek için önemlidir (109). 18 çalışmayı kapsayan bir derlemede anormal DV nin fetal ve neonatal iyilik halini değerlendirmede etkin olduğu öne sürülmüştür (110). Ancak gestasyonel hafta küçüldükçe duktus venozusu değerlendirmek zorlaşmaktadır.

Orta serebral arterde Doppler velosimetri ölçümleri İUBK'dan şüphelenilen vakalarda yapılır (86). Orta serebral arterde PI'nin düşüşü "beyin koruyucu etki" olarak bilinir ve hipoksik durumda erken olarak görülen bulgulardandır (111).

Şüpheli İUBK'da duktus venozustaki kan akımı da özellikle preterm bebeklerde bakılmıştır (86). Duktus venozustaki kan akımı değişimleri kan velositesinin düşebileceği atrial kasılma sırasında veya ciddi hemodinamik hastalıklarda gözlenir (112). Bu değişiklikler ise hipoksik durumda geç olarak ortaya çıkar (113) ve minimum duktus venozus kan akımı tabana ulaşır veya kalp rahatsızlığı olduğunda negatifleşir (112). Aortik istmusta diastolik akımın yokluğu veya tersine dönmesi (ARED) büyüme kısıtlı fetüslerde kan akışının redistribüsyonunun erken bir işaretidir. Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde AoI'de görülen retrograd akış, kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir (114).



Şekil 2.6. Çalışmaya katılan bireylerin Doppler ultrason verileri (105). Kontrol grubu ve intrauterin büyüme kısıtlılığı bulunan (İUBK) üç grup; mevcut (PEDF), olmayan (AEDF) veya ters (REDF) diyastol sonu akım oluşuna göre gruplar ayrılmıştır. Üstte Umbilikal arter (UA), ortada orta serebral arter (MCA) ve altta aortik istmus (AoI) Doppler kayıtları bulunmaktadır. Kırmızı oklar AoI'da ters akımı göstermektedir.

2.2.2. Non-stress test

Son 40 yılda, antepartum kardiyotokografi (NST), yüksek riskli gebeliklerde fetal sağlığın değerlendirilmesinde primer fetal gözlem metodu olarak kullanılmıştır. Fetüsün son iyilik halini belirlemede kardiyotokografi genişçe kabul görmüştür. NST akut hipoksi için kullanışlı olsa da kronik hipoksiyi göstermede zayıftır. Bununla birlikte, NST'de azalmış kısa dönem varyabilite görülmesi asidozla ve hipoksiyle yakın ilişkilidir (115). Bu sebeple NST'deki nonreaktivite büyük önem arz eder.

NST, fetal nörolojik gelişimin matürleştiği ve fetüsün viabilite kazandığı 26-28. gebelik haftasından sonra çekilmelidir. Testin çekilme sıklığı için herhangi bir fetal kanıt yoktur. Ancak önerilere göre haftada bir kez çekilmesi yeterlidir. Fakat yüksek riskli olgularda maternal veya fetal hipoksemi olgularında NST sıklığına

klınısyen tarafından karar verilmelidir (116,117). Dopler bulguları bozulmaya başlamış olan fetüste en son bozulan ve akut fetal hipoksiyi gösteren bulgu NST olduğundan yüksek riskli gebelerde NST takibi büyük önem taşır.

2.2.3. Biyofizik profil

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde eskiden beri yaygın olarak kullanılan fetal biyofizik skorlama sistemi 1980'lerde ön plana çıktı. Fetal biyofizik profil (BFP), üçü akut (fetal solunum hareketleri, yaygın fetal hareketler ve fetal tonus) ve biri kronik (amniotik sıvı indeksi-AFI) belirteçlerden oluşan dört ultrasonografik kriter ve bir kardiyotokografik kriterin (fetal hareketlere yanıt olarak geçici hızlanma) değerlendirilmesinden oluşur (118). Her bir kritere 0 veya 2 puan verilir ve tüm ölçütlerin toplamı sonucu verir. 8 ve 10 puanları normal kabul edilir (Tablo 2.5). BFP yüksek riskli gebeliklerde fetal iyilik halinin antepartum değerlendirmesi için etkili bir yöntem olmakla birlikte aşırı kalabalık ve yetersiz bir hastanede uygulanabilirliği sınırlıdır: fetal sonograf cihazı, ultrason cihazı ve kardiyotokografi uygulamak için eğitimli personel ve prosedürün doğru bir şekilde uygulanması için ek olarak 30 dakikaya ihtiyaç vardır. 8'den az bir skor fetüsün yeterli oksijen alamıyor olabileceğini gösterir. Bununla birlikte, azalmış biyofiziksel aktiviteler, fetal akciğer olgunluğunu artırmak için verilen betametazon veya deksametazon ile tedavi sonrası erken dönemdeki fetusta kısa bir süre görülebilir (121).

Tablo 2.5. Biyofizik profil skoruna göre doğum yönetimi

Test Skoru	ACOG (119)	SOGC (120)
10 puan, AFI normalken 8 puan, NST çekilmemişken 8 puan		Obstetrik veya maternal faktörler nedeni ile doğum.
8 puan (AFI anormal)	Komplikasyonsuz, izole persiste oligohidramniosda 36-37 hafta arasında doğum.	Normal üriner sistem fonksiyonu varsa, membranlar intaktsa, termde doğum. Olgunlaşmayı maksimize etmek için <34 hafta sıkı takip.
6 puan (AFI normal)	37 hafta ve ilerisinde ayrıntılı değerlendirme ve doğumun gözönünde bulundurulması. 37 hafta altındaysa 24 saatte biyofizik profilin tekrarlanması.	24 saatte biyofizik profili tekrarla.
6 puan (AFI anormal)		Termse doğum. <34 hafta ise olgunlaşmayı maksimize etmek için yakın takip.
4 puan	Doğum genellikle endikedir. 32 haftanın altında yönetim bireyselleştirilmelidir ve yoğun monitörizasyon gerekir.	Doğum.
2 puan	Doğum.	Doğum.
0 puan	Doğum.	Doğum.

Son zamanlarda kısa sürede yapılabilmesi ve yöntemin yüksek doğruluk oranı olması sebebi ile modifiye biyofizik profil kullanımı yaygınlaşmıştır (122,123). Fetal iyilik halini değerlendirmede biyofizik profil kadar iyidir. Modifiye biyofizik profil AFI ve NST'nin değerlendirilmesinden oluşur. NST reaktif ve amniotik sıvının en derin dik cebi 2 santimetreden büyükse, modifiye BFP normal kabul edilir. Modifiye BFP ya NST'nin reaktif olmadığı veya amniotik sıvının en derin dik cepünün 2 cm veya daha düşük olması durumunda anormal kabul edilir (119). ACOG; antepartum fetal testin risk altındaki çoğu hastada 32 haftadan önce başlanmamasını öneriyor. Bununla birlikte, çoklu veya özellikle endişe verici yüksek riskli koşullardaki gebeliklerde (örneğin, İUBK'dan şüphelenilen kronik hipertansiyon), perinatal fayda için erken gebelik haftasında da başlanılabilir. Eğer doğum planlanmıyorsa (örneğin erken gestasyonel yaşta), antenatal gözetim yapılmamalıdır, çünkü sonuçlara uygun yönetim mümkün olmayabilir (119).

2.2.4. İntrauterin büyüme kısıtlılığında doğum zamanlaması

Preterm gebelikte İUBK'nı yönetmek, fetal ve yenidoğan riskleri arasındaki hassas bir denge dir. İkinci trimesterde İUBK tanısı alındığında, uzamış gebeliklerin faydaları geniş kapsamlı olması nedeniyle, hipoksik süreç, doğum kararının verilmesinden önce daha ileri gitmeye izin verebilir. İUBK değerlendirmesinde fetal sonuçların şiddetini anlayabileceğimiz tek bir test olmaması nedeniyle birkaç testi kombine olarak değerlendirerek doğum zamanlaması yapılmaya çalışılır.

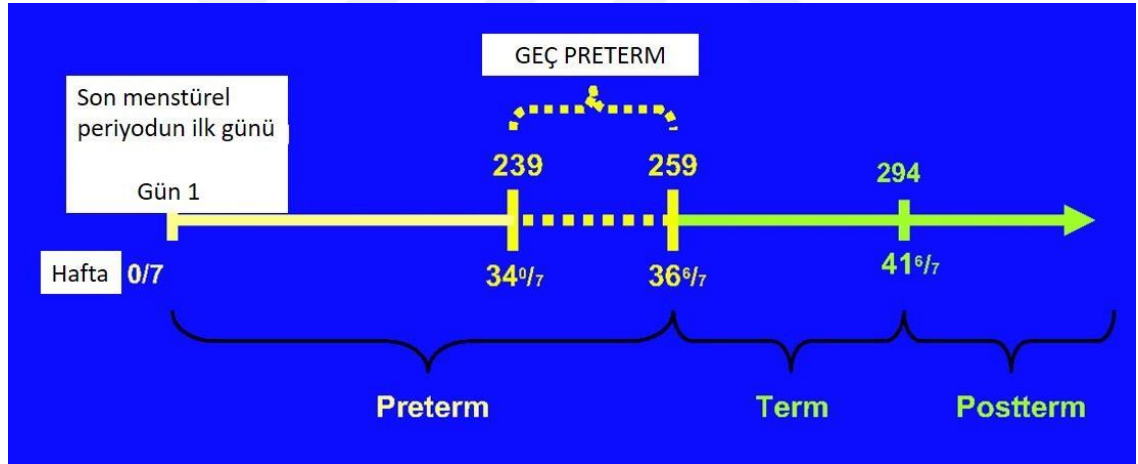
Sağ atriyal basınçta artış, duktus venozusta dilatasyon, miyokardiyal disfonksiyon, duktus venozusta a dalgasının kaybı, kardiyak anormalliklerin gözlenmeye başlanması ve duktus venozusta ters dönmüş a dalgası dekompanzasyon belirtileri olup bunlardan herhangi biri varlığında doğum gerçekleştirilmelidir (109,110). İkinci trimester İUBK vakalarında duktus venosus kan akımı (86) ve / veya kısa vadeli kalp hızı değişkenliği (100) optimal doğum zamanını belirlemek için kullanılabilir. Üçüncü trimester İUBK'da, uzamış gebeliğin potansiyel faydaları daha azdır ve hipoksik sürecin ilerlemesine izin verilmemektedir. Üçüncü trimesterde umbilikal arter kan akımı, NST ile birlikte optimal doğum zamanını belirlemek için

kullanılabilir (86). Son trimesterde biyofizik profil de doğum zamanlaması için kullanılabilir (Tablo 2.5).

Doğrudan plasental fonksiyonu in vivo olarak tahmin etmek için klinik olarak mevcut herhangi bir yöntem yoktur. İUBK için, plasental disfonksiyonun şiddetini teşhis etmek ve tahmin etmek için yeni teknikler gerekmektedir.

2.3. Geç preterm yenidoğanlar

Son adet tarihine göre 239-259. günler arasında yani 34 hafta ile 36 hafta 6 gün gebelik haftaları arasında doğmuş olan yenidoğanlar geç preterm olarak kabul edilir (Şekil 2.7) (124). Son zamanlarda prematüre doğumların %75'ini oluşturan geç pretermelerin sayısının artışı bu gruba dikkati çekmiştir (125).



Şekil 2.7. Geç preterm tanımının şekil ile gösterimi (124).

Gelişmemiş olan geç preterm bebekler, term bebeklerin (>37 hafta) boy ve kilolarında olsa da term bebeklere göre yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (126). Geç pretermelerin mortalite oranları, erken pretermelere göre daha iyi olsa bile ülkemizin Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 verileri ile birlikte bebek ölümlerinin %11'ini geç preterm doğumların oluşturmada olduğu gözlenmiştir (124).

Geç preterm doğum bazı sorunları da beraberinde getirir. Doğum sonrası hastaneye yatış gereksinimleri term bebeklere göre fazladır (128). Erken dönemde saptanan en önemli sorunlar hipotermi, hipoglisemi, beslenme güçlüğü, hiperbilirubinemi, solunum sıkıntısı ve sepsistir (129). Uzun dönemde ise bilişsel yeteneklerinin azalabileceği ve davranışsal sorunların gözlenebileceği bildirilen sorunlar arasındadır (127).

Türkiye’de geç preterm doğum oranının %9,4 ila %15,2 arasında olduğu bilinmektedir (131-132). Son yıllarda obstetrik bakımın artması ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanımıyla çoğul gebelik oranlarının artması nedeniyle de geç preterm doğum oranının arttığı görülmüştür. Birleşmiş Devletler’de, tıbbi endikasyonla doğumların tüm doğumlara oranının 1992’de %29 olduğu 2002’de %41’ e yükseldiği gözlenmiştir (133). Ayrıca obez gebelerin normal kiloda olanlara göre, obezitenin yüklediği hastalıklarla ilişkili olarak (maternal diyabet ve hipertansiyon) preterm doğum risklerinin arttığı izlenmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında geç preterm doğum oranını azaltmak için etyolojik faktörlerin (Tablo 2.7) ve eğilim yaratan durumların belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir (134). Düzeltilebilir etyolojileri saptayabilmek için bu önemlidir.

Tablo 2.7. Geç preterm doğum etyolojilerinin dağılımı (134).

ETYOLOJİ	SIKLIK
Spontan Preterm Eylem	% 30-50
Çoğul Gebelik	% 10-30
Preeklampsi/Eklampsi	% 12
Erken membran rüptürü	% 5-40
Diğer	% 8-9
Antepartum Kanama	% 6-9
Fetal Büyüme Geriliği	% 2-4

2.4. Apoptoz

Apoptoz, ilk kez 1972’de tanımlanan hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda görülebilen programlanmış bir hücre ölümünün bir şeklidir (135). ‘Fizyolojik hücre ölümü’, ‘hücre intiharı’ ‘programlanmış hücre ölümü’ gibi ifadeler apoptoz ile aynı anlamı taşırlar. Nekrotik hücre ölümünün aksine, apoptoz, istenmeyen hücre materyalini uzaklaştıran, enerji bağımlı bir dizi olayı temsil eder. Apoptoz nekrozdan birçok yönüyle farklıdır (Tablo 2.8) (136). En büyük farklardan biri apoptozun ATP bağımlı olmasıdır. Bir diğer önemli fark ise; nekrozisde plazma zar bütünlüğünün bozulmasından dolayı hücre materyallerinin dış ortama salınması gerçekleşmesi ve inflamasyonun uyarılması, ancak apoptozda apoptotik cisimciklerin komşu hücreler ve makrofajlar tarafından fagosite edilmesinden dolayı inflamasyonun oluşmamasıdır.

Apoptoz morfolojisi; kromatinlerin yoğunlaşması, hücrenin büzülmesi, çekirdeğin parçalara ayrılması, apoptotik cisimcik oluşumu ve makrofajlar tarafından apoptotik cisimciklerin fagositozunu içerir. Bir hücre, ölüm sinyali aldığı anda, hücresel proteinlerin ve DNA’nın parçalanmasına neden olan ardışık bir protein

aktivasyonu gözlenir. Ölmüş hücrelerden gönderilen sinyaller, onların sindirilebilmesi için diğer hücreleri bilgilendirir. Bu sayede bu hücrelerden ve artıklarından arınılır (137).

Hücrelerin çeşitlerine göre yaşam süresi değişir. Ancak, travma sonucunda görülen nekroz dışında tüm hücre ölümleri apoptoz ile gerçekleşir. Apoptoz, dengeli hücre çoğalması ile dokulardaki hücre sayısını belli bir sayıda tutar. Bu, doku homeostazı ve doku bütünlüğünün korunabilmesi için önemlidir (138). DNA hasarı olduğunda, hasarın gözlemlendiği hücre apoptoza giderek ortadan kaldırılır. Bu sayede, DNA’ında zararlı mutasyonlar barındıran hücrelerin kansere dönüşümünün önüne geçilmiş olunur. Bu süreç, doku homeostazının korunmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca fetal gelişim ve erişkin dokulardaki birçok fizyolojik olayda da rolü vardır. Programlanmış hücre ölümü, hücre çoğalması ve farklılaşmasıyla birlikte, normal embriyogenez sırasında önemli rol oynar (139).

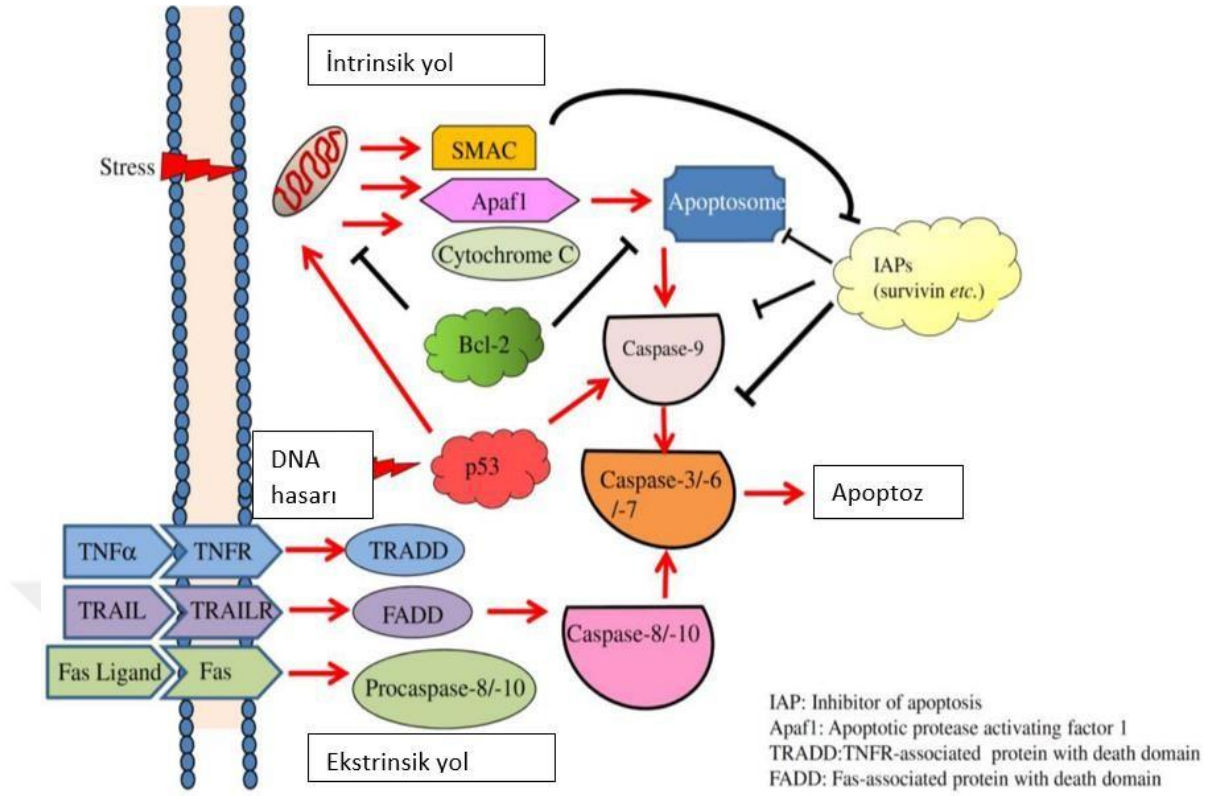
Apoptoz oranının az olması durumunda hücre sayısı artarken, bilakis, apoptoz oranı arttığında hücre sayısı azalır ve istenmeyen doku yıkımı oluşur (140,141). Apoptoz, hücre çoğalması ile dengede olan, büyümesi ve yeniden şekillendirilmesi için sorumlu olan hamilelik boyunca normal plasentada da ispatlanmıştır (142). Ancak İUBK ile komplike gebeliklerde olması gerekenden fazla miktarda apoptoz olduğu düşünülmektedir.

Tablo 2.8. Apoptoz ve Nekroz arasındaki farklar (137).

Özellikler	Apoptoz	Nekroz
Yol açan nedenler	Büyüme faktörü eksikliği, Hücre yaşlanması, HIV, Kanser ilaçları, Radyasyon, Sitotoksik T lenfositler,	İskemi, Hipertermi, Hipoksi, Toksik maddeler, Ağır metaller, Şiddetli oksidatif stres,
Morfolojik Özellikler	Hücre membranı sağlamdır. Hücre küçülür. Blebler oluşur. Kromatin kondensasyonu gerçekleşir. Organeller sağlamdır. Apoptotik cisimcikler oluşur. Erken evrede fosfatidil serin translokasyonu gözlenir.	Hücre membran bütünlüğü kaybolur. Hücre şişer. Büyük vakuoller oluşur. Organeller parçalanır. Hücre lizisi gerçekleşir. Fosfatidil serin translokasyonu yoktur.
Biyokimyasal özellikler	ATP gerektirir. DNA kırıkları merdiven şeklini alır.	ATP gerekmez. DNA rastgele parçalanır.
Diğer özellikler	Fizyolojik ve patolojik şartlarda gerçekleşebilir. Makrofajlar tarafından fagosite edilirler. İnflamasyon görülmez.	Patolojik şartlarda gerçekleşir. Lizozomal enzimler salınır. İnflamasyona neden olur.

Apoptoz ekstrinsik veya intrinsik yolla başlar. Apoptotik hücre ölümünün organizma üzerinde çok önemli etkisi vardır ve bu nedenle her iki yol da kaspazlar olarak adlandırılan, sisteine bağımlı aspartate özgü proteazlar olan mediyatörler tarafından sıkı ve çok katmanlı olarak düzenlenmiştir (143). İntrinsik yol, oksidatif stres, DNA hasarı veya büyüme faktörü yoksunluğu gibi çeşitli uyarılar vasıtasıyla başlatılır. Ekstrinsik yolak ise ölüm reseptörleri tarafından başlatılır. Reseptör değişiklikleri ve Caspase-8'in aktive edildiği çok bileşenli bir kompleks içine adaptör proteinlerin alınması ile sonuçlanır (Şekil 2.8) (144,145).

Apoptozdaki hücresel konumu ve rolü ile kaspazlar iki gruba ayrılabilir: başlatıcı kaspazlar (Kaspaz-8 ve 9), ve efektör kaspazlar (Kaspaz-3,6 ve 7) (146). Bunlar çok bileşenli protein komplekslerinde aktive edilir ve daha sonra, her iki yol kaspaz 3'ün aktivasyonuna yol açar, hücredeki cellat olarak tanımlanır çünkü diğer proteinleri parçalayıp membranda şişme, sitoplazmik ve nükleer yoğunlaşma, DNA parçalanması ve apoptotik cisimciklerin oluşumu gibi morfolojik özelliklere yol açarlar. Kaspaz kaskadı, geri dönüşümsüz hücre intiharına yol açar. Kaspazların proteolitik aktivitesi, homeostaz, tamir ve hücrelerin yapısında yer alan birkaç alt protein grubunu hedef alır (147). Apoptoz birkaç proapoptotik ve antiapoptotik faktör tarafından düzenlenir (148).



Şekil 2.8. Memeli hücrelerinde intrinsik ve ekstrinsik apoptoz yolları (145).

2.4.1. Apoptoz ve implantasyon

Endometriyuma embriyonun implantasyonu, gebeliğin doğuma kadar başarılı şekilde devam etmesini sağlayan önemli bir süreçtir, çünkü invazyonun sınırlarının ve derinliğinin belirlenmesi özellikli bir durumdur (149). Tüm implantasyon işlemi 14 günde tamamlanır. Bu süreden sonra embriyonun tamamı maternal doku ile çevrilidir (150).

Normal plasental gelişim, maternal desiduanın ekstravillöz trofoblast yoluyla invazyonuna ve ardından maternal spiral arterlerin yeniden şekillenip plasentaya stabilite sağlayarak etkili utero-plasental kan akışı sağlanmasına dayanır (151). Ekstravillöz trofoblast maternal desiduyu miyometriyumun üçte birine kadar invaze eder.

Ekstravillöz trofoblastın bir alt grubu maternal spiral arterlerin endotelini değiştirir ve maternal vaskülarizasyonu yeniden şekillendirir (152). Sonunda gerekli olsa da başlangıçta bu süreç trofoblasttan bağımsızdır (153). Trofoblastlar, endoteli bozarak desiduanın daha fazla trofoblast invazyonunu sağlar (154). Embriyonun invazyon işlevinin bozulması yetersiz implantasyona neden olabilir, bu da muhtemelen gelişimsel bozukluklara yol açan birçok bilinen hastalıkların ortaya çıkmasını sağlar; hatta anne ve/veya embriyonik hayatı da tehdit edebilir.

Vasküler yeniden yapılanmanın dolaylı olarak kemokinlerin salgılanmasını endotel hücrelerinin damar içi trofoblast ile kontrol edilebileceği öne sürülmüştür. Bu kemokinler desidual lökositleri, özellikle uterus doğal öldürücü hücreleri ve makrofajları çeker ve vasküler düz kas hücresi apoptosisine yol açar (155). Endotel hücre hasarına yönelik öne sürülen bir mekanizma, uterus spiral arterlerinin endotel ve vasküler düz kası hücrelerinde bulunan Fas / FasL sistemi aracılığıyla (153).

İUBK'da hem spiral arterlerde hem de myometriyumda trofoblast invazyonunda azalma olduğu düşünülmektedir (156). Zayıf trofoblast invazyonu ve uterin spiral arterlerin yeniden şekillendirilmesinin, plasental villüs yapısında hasarlanma yapabilecek yüksek basınçlı plasental kan kaynağının gelişmesine yol açtığı öne sürülmüştür (157,158). Bu hasarın İUBK'daki fetal hipoksi ve kan akışında bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir. Preterm doğum, intrauterin büyüme kısıtlaması, HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük trombosit) sendromunda gözlenen ortak bulgulardan biri implantasyonun azalmış olmasıdır (159,160).

2.4.2. Apoptoz ve plasental villüs

On haftalık gebelikten sonra, annedeki kan göllenmesi sayesinde plasental villüsler gelişip ağaç benzeri dallanmalar oluştururlar. Terminal villüs şekline kıvrılır. Bu terminal villi stroma içerir, sitotrofoblast hücrelerinin altında uzanan fetal kapillerleri içerir ve sinsityotrofoblastlarca çevrilir. Sinsityotrofoblast, maternal uterin kapillerlerin rüptürü ve kaplanması yoluyla maternal vasküler sisteme bağlanmayı kolaylaştırır (161). Ayrıca sinsityotrofoblast, fetal ve maternal

dolaşım aralarında bir bariyer oluşturur ve plasentanın normal immünolojik, endokrin ve nutrisyonel fonksiyonları için şarttır (162).

Villüsteki apoptoz yoğunlukla sinsityotrofoblastta lokalizedir (173-175). Hipoksik çevre uteroplasental kan akışında bozulma olması, yüzeysel sinsityotrofoblastik tabakanın kaybına neden olur. Apoptoz neredeyse sadece sinsityotrofoblastta lokalizedir ve sinsityal düğüm olarak adlandırılan kümeleşmiş çeşitli yoğunlukta çekirdekleri içerirler (176). Sinsityal düğüm, yüzeysel intervillöz alana çıkıntı yapan apoptotik sinsityal çekirdek kümeleridir.

Sinsityotrofoblast, fosfatidilserin, kaspaz-8 ve kaspaz-9 aktivasyonu, sitokeratin-18 bölünmesi ve DNase aktivitesi gibi apoptoz ile ilişkili özellikler sergilemektedir (175,177,178). İki yol düşünülmektedir; bunlardan birincisi kaspaz 8'in sitotrofoblastın sinsityotrofoblast ile kaynaşmasına katılması ile, ikincisi ise bazı sinsityotrofoblast çekirdeklerinin periferik kromatin yoğunlaşması ile apoptozun morfolojik özelliklerini göstermesiyedir.

Gebelik komplikasyonlarında gözlenen aşırı apoptozun orijini halen netleşmemiştir. Ekstrinsik yol trofoblastlarda aktif olsa da (179,180), uterin spiral arterlerin anormal dönüşümü, hipoksi ve / veya oksidatif stres ile daha kolay ilişkilendirilir. Buna destek olarak, apoptoz ve reaktif oksijen materyallerinin abartılı olarak gözlenmesi durumu (181), trofoblastlarda hipoksiye maruziyet ile hücre dışında üretilebilir (182). Yine ilginç bir şekilde, İUBK veya preeklampsi ile komplike olan gebeliklerin plasentalarında görülen villöz trofoblastlar, bu hücrelerin oksidatif hasara karşı daha savunmasız hale getiren doğal bir değişiklik olan apoptozla karşı duyarlılığın arttığını göstermektedir (164,166-168).

Hem sitotrofoblast hem de sinsityotrofoblastın TNF (Tümör nekrozu faktörü) reseptörlerini, Fas ve Fas ligandını (FasL) eksprese ettiği ve TRAIL (TNF ilişkili apoptoz indükleyici ligand) ile reseptörlerin yalnızca apoptozda değil bağışıklık düzenlenmesinde de önemli bir rol oynayabileceği bilinmektedir (184,185). Proapoptotik ve antiapoptotik regülatörlerin etkileşimi apoptozun kontrolü için önemlidir ve bunların villöz trofoblastta eksprese edilmesi önemli bir çalışmanın konusudur (183). Hem sitotrofoblast hem de sinsityotrofoblastın, Fas ve FasL

eksprese ettiği ve ölüm reseptörlerinin her ikisi için de yalnızca apoptozda değil bağışıklık düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığı ve diğer önemli düzenleyicileri (transkripsiyon faktörü p53 ve Bcl-2 ailesinin üyeleri gibi proteinleri) içerdiği bilinmektedir (186,187).

2.4.3. Apoptoz ve intrauterin büyüme kısıtlılığı

İUBK'lı gebeliklerin plasentalarından alınan villöz sitotrofoblastlar, kontrol gebeliklerinden izole edilen aynı gestasyonel yaştaki fetuslar ile karşılaştırıldığında hem hipoksiye hem de sitokinlere yanıt olarak hücre ölümüne maruz kalma için daha fazla duyarlılık sergiler (166,180,188). Apoptoz birçok seviyede düzenlenir. Hipoksiye maruz bırakılan kültürlenmiş trofoblastlar, antiapoptotik Bcl-2'nin azalmış ekspresyonunu göstermektedir (189,190).

Gerçek sinsitiyal düğümler, sinsityotrofoblast apoptozunun karakteristik bir özelliğini yansıttığı için, İUBK'lı gebeliklerde plasentadaki apoptozdaki artışın bir işareti, kontrol gebeliklerinin normal villöz histolojisine kıyasla sinsitiyal düğümlerin öne çıkmasıdır (167). İUBK'da villüslerde normalden yüksek apoptoz düzeylerinin izlenmesi, kaspazın bölünme ürünlerinin ekspresyonu ile de yansıtılır (166,167).

Villöz trofoblast tabakasının aşırı şekilde yaralanması İUBK'da sinsityotrofoblastın fonksiyonel kütesini düşürebilir ve villusun besin transportuna aracılık etme kapasitesini sınırlar. Üstelik, mikroskobik yaralanma, plasentaya ait geçirgenlik üzerinde fonksiyonel etkilere sahiptir, zira α -fetoprotein ve küçük moleküler ağırlıklı bileşikler, maternal ve fetal dolaşımları arasında sinsityotrofoblast sitoplazmasına aracılık etmeden geçebilir (191,192). Epitel hasarına tepki olarak veya bağımsız olarak, villöz trofoblast yaşam döngüsü boyunca proliferasyon, farklılaşma ve apoptozun normal dengesinde bir değişiklik, villus yüzeyinde görülen trofoblast fonksiyonel kütesini de sınırlar. Bu öncül ile uyumlu olarak, İUBK plasentalarından alınan sitotrofoblastlar, trofoblast tabakasının görünür artmış apoptotik döngüsüne rağmen, proliferasyonda telafi edici bir artış göstermemektedir (180,182,183).

2.4.4. Bcl-2, kaspaz-9 ve sFasL nin apoptozdaki yeri

Apoptoz gerçekleşirken ortaya çıkan genetik olaylar bu işlemde tümör supresör genleri ve onkoproteinler beraber görev aldığı için önemlidir. Son zamanlarda apoptoz genetiğiyle ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Apotoz işleyişinde kaspaz-3, kaspaz-9, Bax ve Bcl-2 proteinleri çok önemli bir yer tutar (140,193). Kaspazlar, sitoplazmada inaktif proenzimler halinde bulunmaktadır. Ancak proteolitik parçalanmayla kaspazlar aktif hale geçerler. Başta, kaspazlar mitokondriyal membranda hasar oluşturarak membranda, hücre iskeletinde ve çekirdekte değişime yol açan hasarlardan sorumludur. Ayrıca sitokrom C'nin prokaspaz zimojenlerini de aktif hale getirir (140).

2.4.4.1. Bcl-2'nin apoptozdaki yeri

Bcl-2 ve ilgili sitoplazmik proteinler apoptozun kilit düzenleyicileridir. Bcl-2 ailesinin üyeleri, apoptoz ile ilgili farklı eylemleri yönetir.

Bcl-2 ailesinin proteinleri, mitokondriyal homeostazı modüle edebilme yetenekleri ile proapoptotik veya antiapoptotik bir şekilde işlev görürler (194). Birkaç subtipi mevcuttur (195).

- a. Bcl-2 alt ailesi (antiapoptotik): Bcl-2, Bag-1, Bcl-xL, Bcl-w, Mic ve A1;
- b. Bax alt ailesi (proapoptotik): Bax, Bak ve Bok;
- c. BH3 alt ailesi (proapoptotik): Bad, Bak, Bcl-xS, Bid, Bik, Hrk, BNIP3 ve BimL.

Şimdiye kadar literatürde mevcut bilgiler, erken aşamadaki plasentada bol olan, preterm plasentada daha az olan ve term plasentada en az bulunan, sinsityotrofoblast hücrelerinde Bcl-2 proteininin ekspresyonunu göstermiştir (196). Sonuç olarak, artmış apoptozun erken aşamadaki plasentanın, sinsityotrofoblast hücrelerinin yüksek proliferatif aktivitesiyle ilişkili olduğu görülmüştür. İntrinsik yolak, hücrel stresle başlar; DNA hasarı, reaktif oksijen türleri, katlanmamış protein yanıtı gibi. İntrinsik yolağın aktivasyonu, proapoptotik ve antiapoptotik Bcl-2 proteinlerinin ilişkisinde dengenin bozulması nedeniyle mitokondriyal membran geçirgenliğinde değişikliklere neden olur (193). Aktivasyonu takiben, bu ölüme

neden olan proteinler, kaspaz aktivasyonu ve nükleer DNA parçalanması da dahil olmak üzere çoklu yollar yoluyla apoptotik hücre yıkımını teşvik eder (197). Bcl-2 ve Bcl-xL'nin dış mitokondriyal zar boyunca bir transmembraner gözenek oluşumunu önlediği düşünülmektedir (195).

2.4.4.2. Kaspaz-9'un apoptozdaki yeri

Kaspazlar, başlatıcı ve efektör ve inflamatuvar kaspazlar olmak üzere üç çeşittir. Apoptozda kaspazların temel rolü, peptitleri yıkıma uğratarak DNA polimeraz enzim aktivitesine engel olup hücrenin apoptozla ortadan kaldırılmasını sağlamaktır (134).

Mitokondri, normal şartlarda ATP oluşturmak için sitokrom c bulundurulur. Mitokondriyal stres durumunda serbestleşen sitokrom c, kaspaz-3 aktivasyonu ile apoptozun başlamasında önemli rol oynamaktadır. Bu yolda mitokondri tarafından kontrol edilen apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 (apaf-1) ve kaspaz-9 yer almaktadır. Bcl-2 proteini, mitokondri porlarının geçirgenliğini ayarlar, Apaf-1 proteininin bir molekülünü bağlar. Bcl-2, hücreyi hasarlayarak mitokondride çatlaklar oluşturup Apaf-1 ve sitokrom c salınımına sebep olur. Kofaktör nükleotit trifosfat ile aktif duruma gelen sitokrom c ve Apaf-1 birleşerek prokaspaz-9'un aktif hale gelmesini sağlar. Bu bileşen apoptozom olarak adlandırılır (198-200). Aktive kaspaz-9 ise kaspaz-3'ü aktif duruma getirerek kaspaz kaskadının tetiklenmesini sağlar (193).

2.4.4.3. Fas/ Fas Ligand sistemi ve Soluble Fas Ligand'ın apoptozdaki yeri

Fas-FasL sistemi hücre ve dokulardaki apoptozisi indükleyen önemli bir yoldur ve trofoblastlarda ve fetal membranlarda bulunur (201,202). FasL gebelik boyunca trofoblastlarca üretilir (203,204). Fas ekspresyonu term fetüslerde koryon ve amniotik zarlarda ve erken gebelikte desidua gösterilmiştir (205,206).

Fas-FasL aracılı apoptoz hücre yüzey reseptörü Fas aracılığı ile oluşur. Fas ligandın Fas reseptörüne bağlanması ile Fas reseptörünün hücre içinde bulunan parçası Fas ilişkili protein (FADD- Fas associated death domain protein) ile birleşerek ölüm başlatan sinyal kompleksini (death inducing signal complex-DISC)

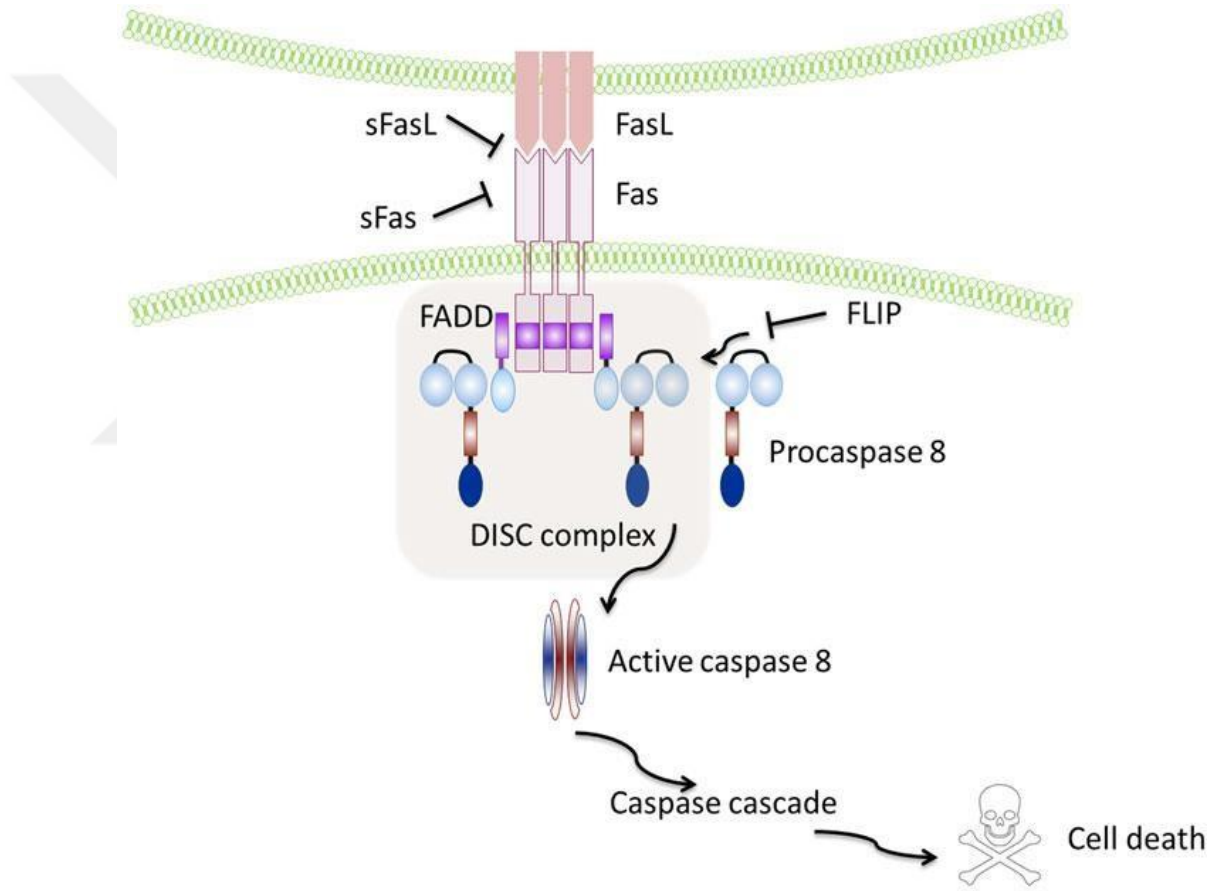
tetikleyerek, sırası ile kaspaz-8, 10, 3, 7 ve 9 aktivasyonu ile apoptoz gerçekleşir (Şekil 2.9) (207).

FasL ekspresyonu implantasyon alanında trofoblastları iki mekanizmayla yönlendirebilir; birincisi FasL aracılı sitotoksisteyi başlatarak, ikincisi trofoblastlarda Fas duyarlılığını düzenleyerek (apoptoz) implantasyonun başarısı ya da yetersizliği aktive olan yolla ilişkilidir. Fas-FasL aracılı apoptoz immün toleransta fetomaternal aralıkta görülür (208,209). Bu sistemin implantasyonda, plasental gelişimde ve trofoblast invazyonunun düzenlenmesinde ve spiral arter yeniden şekillendirilmesinde ve uteroplasental yetmezlikte rolü vardır (210-212). Ki bu da Fas-FasL sisteminin İUBK'daki patofizyoloji üzerine önemli etkisi olduğunu açıklamak için yeterlidir. İUBK'da anormal Fas-FasL ekspresyonu olduğu bildirilmiştir (213).

Fas'ın bağlanması prokaspaz-8'in protein adaptörü FADD ve ölüm-indükleyici sinyal kompleksinin (DISC) oluşumu ile aktivasyona ve aktivasyona neden olur. Aktif kaspaz-8 kaspaz-3'ü doğrudan böler ve sonuçta hücre ölümüne yol açan kaspaz kaskadını başlatır. Çözünür Fas ve çözünür FasL, yolağın aktivasyonunu inhibe eden ilgili ligandlara bağlanır. FLIP, kaspaz-8'in aktivasyonunu inhibe eder ve böylece büyük bir anti-apoptotik proteindir.

FasL'in iki farklı formu olup bu formların üstlendiği roller birbirlerinden farklıdır. Membrana bağlı olan formun immün yanıtı bağlı allograft rejeksiyonunda görev alır (214,215). Diğer formu olan formu ise birinci trimesterde, trofoblastlarda membranla ilişkisi olmayan, mikroveziküler salınan sFasL formudur (216,217). Fas ve FasL'nin membrana bağlı formlarının aksine, çözünür formlar (sFas ve sFasL), apoptotik ölüm sinyalini dönüştürmez ve bu nedenle muhtemelen apoptozu baskılar (218). Bu bağlamda, plasental yatakta sFas, ekstrasvillöz trofoblast ile eksprese edilen FasL'nin bağlanmasını inhibe ederek, Fas reseptörünü taşıyan maternal immünite hücrelerini apoptozdan koruyabilir (219,220). sFas immün sistem hücreleri tarafından meydana getirilir. sFasL'nin T hücrelerinin zarında bulunan Fas reseptörüne bağlanması, daha önceden aktiflenmiş ve görevini bitirmiş olan lenfositlerin apoptozla ortadan kaldırılmasını sağlar (221-223).

Fetomaternal bileşkedeki maternal lenfositlerdeki Fas aracılı apoptozun bağışıklık sistemini desteklediği normal plasantasyonu sağladığı düşünülmektedir. Fas reseptörü taşıyan immun hücreler, sFas bu hücreleri trofoblastlardan eksprese olan FasL bağlanana kadar apoptozisten korur. Bu sebeple aktive olan immun hücreler apoptozda artma olana kadar bekler.



Şekil 2.9. Fas-FasL yolğunun şematik gösterimi (208).

3. Gereç ve Yöntem

Bu prospektif klinik çalışmada kliniğimize İUBK tanısı ile müracat eden geç preterm gebelerin plasma sFasL, Bcl-2 ve caspase-9 düzeylerini İUBK olmayan geç preterm gebeler ile karşılaştırarak İUBK'nın maternal venöz kanda bakılan parametreler ile öngörülebilirliğinin olup olmadığını saptamayı amaçladık. Bu sayede erken, noninvazif ve doğru tanı ile fetal mortalitenin ve yoğun bakım ihtiyacının da azalmasını hedefledik.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında 2016-2017 yılları arasında 34 ile 37. gebelik haftaları arası doğum yapan gebeler çalışmaya dahil edildi. Bu gebelikler, doğum ağırlıkları ve gebelik haftasına göre gelişim durumları ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) varlığı açısından iki gruba ayrıldı. Anne demografik (annenin yaşı, eğitim durumu, ekonomik durumu, gravidesi, paritesi, kilosu, gebelik boyunca aldığı kilo, boyu, eşinin boyu, akrabalık durumu, sistemik hastalık varlığı, sigara kullanım durumu, operasyon öyküsü;), klinik (annenin preeklampsi durumu, doğum haftası, non stres test (NST) tipi (reaktif veya non-reaktif), doğum öncesi son bir hafta içerisinde yapılan obstetrik ultrasonografi ölçümleri ve bulguları (biparietal çap (BPD), karın çevresi (AC), femur uzunluğu (FL), amniotik sıvı indeksi (AFI) , fetal prezantasyon, plasenta yerleşim yeri, umbilikal arter (UA) ve duktus venozus (DV) doppler bulguları) kaydedildi. Ayrıca yenidoğanın cinsiyeti, yenidoğanın amniyon sıvısında mekonyum varlığı, 1. ve 5. dk. APGAR skoru), laboratuvar (yenidoğanın umbilikal kord kan gazı pH'ı, pO₂, pCO₂) bilgileri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen her yenidoğanın boy ve kiloları fenton eğrisinden persentilleri hesaplanarak değerlendirmeye alınmıştır. Gruplar arasında bütün parametreler karşılaştırıldı ve normal yanlışlık payı yüzdesi ile bu parametreler arasında olası ilişkinin varlığı araştırıldı.

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş olan 80 adet İUBK tanısı alan, 79 adet kontrol grubu geç preterm gebe olmak üzere toplam 159 gebe ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan gebelere ait demografik özellikler Tablo 8'de sunulmuştur.

Cumhuriyeti Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik kurulu'nun 28.06.2016 tarihli 2016- 06/09 karar numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra tüm hastalar çalışma hakkında aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

İUBK kriterleri olarak DIGITAT çalışmasında (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term) (17) belirtildiği gibi TFA (tahmini fetal ağırlık) <10 persantil veya abdominal çevrenin gelişim eğrisinde gerileme gözlenmesi esas alınmıştır. ACOG (Amerikan doğum uzmanları ve jinekologlar topluluğu) gebeliğin indüklediği hipertansiyon rehberinde belirtilen (Tablo 3.1) (226) kriterlere göre preeklampsi tanısı konulan gebeler, intrauterin ölü fetüs bulunanlar ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin boy ve kiloları fenton eğrisinden persentilleri hesaplanarak değerlendirilmiştir.

İUBK olan ve İUBK olmayan gebelerin ve bebeklerin doğum esnasında 10 cc venöz kanları alınıp 2500 rpm de 15 dakika süre ile santrifüj edilerek kan serumları Eppendorf tüplerinde tüm örnekler çalışılana kadar -86°C derecede saklandı.

Bu araştırmada sFas, Bcl-2, kaspaz 9 düzeyleri, ELISA kitleri (Elabscience firmasına ait Human sFas, Bcl-2, Caspase-9 ELISA kit, Made in PRC) kullanılarak ve kitlerin prospektusüne uyularak Bcl-2 ve Kaspaz-9 için ng/ml, sFasL için pg/ml olarak tespit edildi.

NST' de 20 dakika içerisinde iki veya daha fazla en 15 saniye süren en az 15 atımlık akselerasyonların yokluğu ve test 40 dakikaya uzatıldığında da fetal kalp hızında artışın gözlenmemesi nonreaktif NST olarak tanımlandı. Ultrasonografi yardımıyla fetal biyometriye ve biyofizik profillere (Fetal solunum hareketleri, gros fetal hareketler, fetal tonus ve amniotik sıvı indeksi), fetal umbilikal arter dopler kan akımlarına bakıldı.

İstatistiksel analiz için çalışmadan elde edilen tüm veriler için Prism Graphpad 7.04 for Windows istatistik paket programı kullanıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorof- Simirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinde Mann-Whitney-U testi, Pearson korelasyon analizi, sayımlarla elde edilmiş verilerin

değerlendirilmesinde 2X2 düzenlerde Khi-kare, Fisher kesin Khi-kare ve çok gözlü düzenlerde Khi-kare testi uygulanmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.



Tablo 3.1. Preeklampsi için tanı kriterleri (226).

Kan basıncı	Öncesinde normal kan basıncı olan 20 gebelik haftasından sonra en az 4 saatte 2 ölçümde ≥ 140 mm Hg sistolik veya ≥ 90 mm Hg diastolik kan basıncı olması
	≥ 160 mm Hg sistolik veya ≥ 110 mm Hg diastolik kan basıncı olması
Ve	
Proteinüri	<ul style="list-style-type: none"> • 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg (veya zamanlı bir biriktirmeden bu miktar tahmin edilebilir) Veya • Protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ • Sadece diğer kantitatif yöntemler yapılamıyorsa ölçüm çubuğu ile 1+
Veya proteinüri yokluğunda, yeni ortaya çıkan hipertansiyon ile birlikte aşağıdakilerin herhangi birinin olması durumunda:	
<ul style="list-style-type: none"> • Trombositopeni (platelet sayımı $< 100.000/mL$) • Böbrek yetmezliği (diğer renal hastalıkların yokluğunda serum kreatinin düzeyinin $> 1,1$ mg/dL veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2 katına çıkması) • Bozulmuş karaciğer fonksiyonu (karaciğer transaminazları kan düzeylerinin yükselmesi veya normal konsantrasyonunun 2 katına çıkması) • Pulmoner ödem • Serebral veya vizüel semptomlar 	

4. Bulgular

Çalışmamız geç preterm gebelikte, olağan (n=79) veya İUBK (n=80) gebeliği bulunan olgular ile tamamlandı.

Serum Bcl-2 düzeyleri dikkate alındığında, İUBK grubunun maternal serum Bcl-2 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.5). Ayrıca İUBK grubunun yenidoğan göbek kordonu serum Bcl-2 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.6). Kontrol grubunda annelerdeki Bcl-2 düzeyi ile bebeklerdeki Bcl-2 düzeyleri arasında aynı yönlü ($r=0,55$) bir ilişki bulundu. Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,0001$; $\alpha=0,05$) (Tablo 4.7). Buna göre Bcl-2 anne kan serumunda arttığında aynı yönlü ve orantılı olarak bebek serumunda da artmakta olduğu söylenebilir. Hasta grubunda da anne Bcl-2 ve bebek Bcl-2 düzeyleri arasında aynı yönlü ($r=0,24$) bir ilişki bulundu. Bu ilişki istatistiksel olarak önemlidir ($p=0,035$; $\alpha=0,05$) (Tablo 4.8). Fakat istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen ilişki yönünden zayıftır.

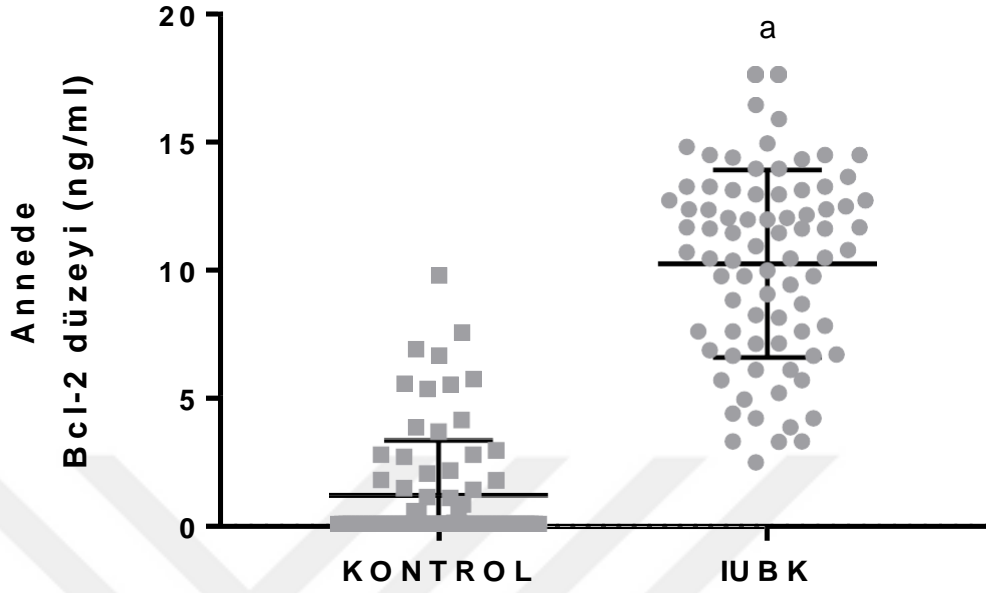
Apoptotik bir belirteç olan Kaspaz-9 düzeyi, her iki grup annelerinde karşılaştırılarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0,58$, $p>0,05$) (Tablo 4.9). Her iki grup bebekleri karşılaştırıldığında da gruplar arası fark önemli bulunmadı ($p=0,25$, $p>0,05$) (Tablo 4.10). Ancak kontrol grubunun anne ile bebek serumlarının Kaspaz-9 düzeyleri açısından aynı yönlü ilişki gösterdiği görüldü ($p=0,01$, $\alpha=0,05$) (Tablo 4.11). Bu ilişki istatistiksel olarak önemli olsa da zayıftır ($r=0,36$). İUBK grubunda da anne ve bebeklerin Kaspaz-9 düzeyleri açısından aynı yönlü ilişki gösterdiği ve bu ilişkinin istatistiksel olarak önemli olmasıyla birlikte orta düzeyde bir ilişki gösterdiği bulundu ($r=0,44$) ($p=0,0001$, $\alpha=0,05$) (Tablo 4.12).

sFasL yönünden ise anne kan serumları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,51$, $p>0,05$) (Tablo 4.13). Bebek kan serumlarında da sFasL düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,08$, $p>0,05$) (Tablo 4.14). Kontrol grubunda anne ve bebek kanları arasında sFasL yönünden aynı yönlü ilişki bulundu ($p=0,01$, $\alpha=0,05$) (Tablo 4.15). Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olsa da zayıftır ($r=0,35$). İUBK grubundaysa anne ve bebek

kan serumundaki sFasL düzeyleri değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür ($p=0,64$, $\alpha=0,05$), ($r=0,05$) (Tablo 4.16).

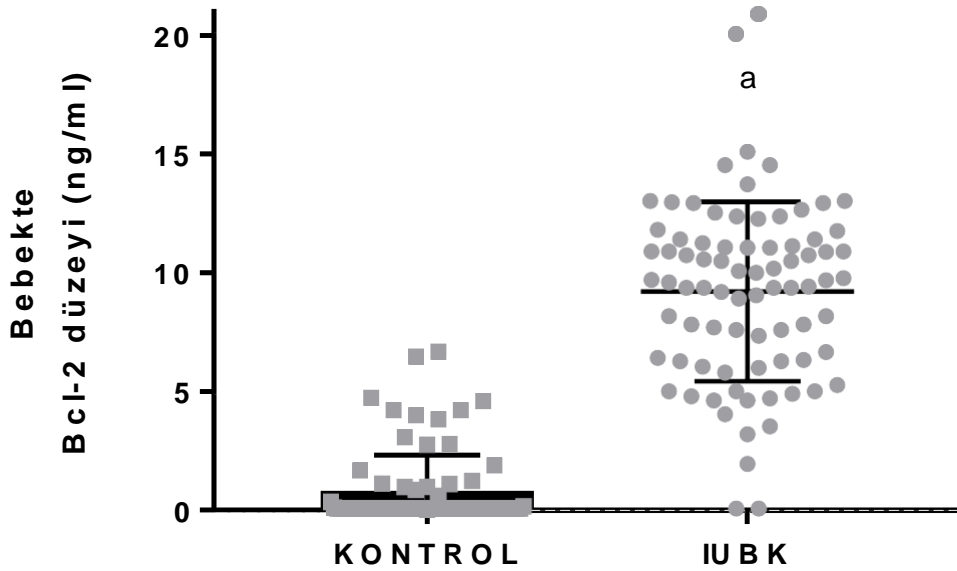


Tablo 4.5. Bcl-2 düzeyinin gruplardaki anneler arasındaki dağılımı



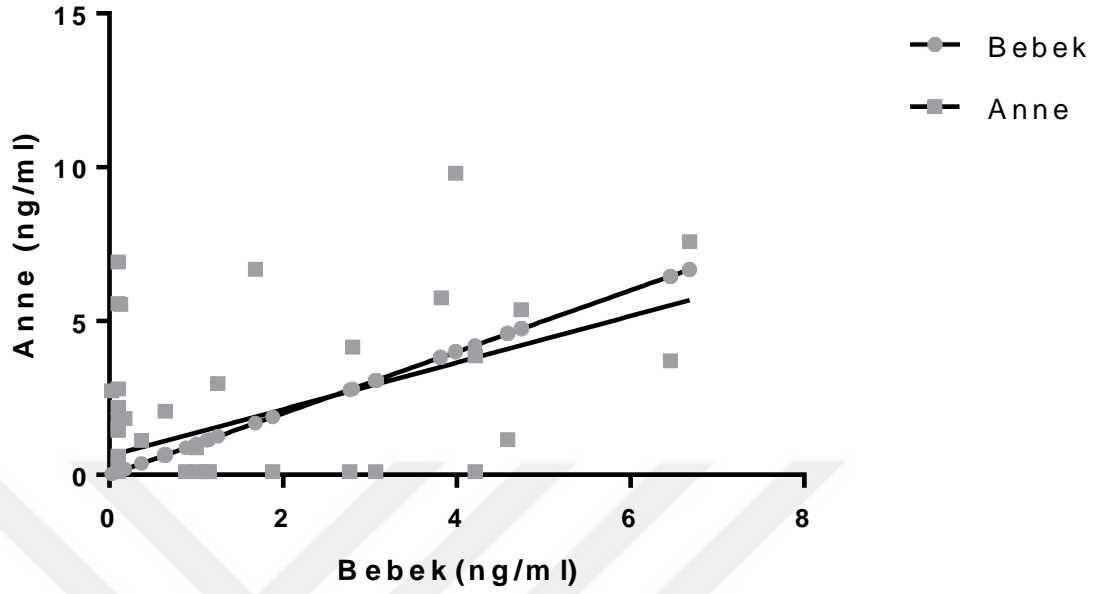
a: $p < 0,05$, $p < 0,0001$

Tablo 4.6. Bcl-2 düzeyinin gruplardaki bebekler arasındaki dağılımı

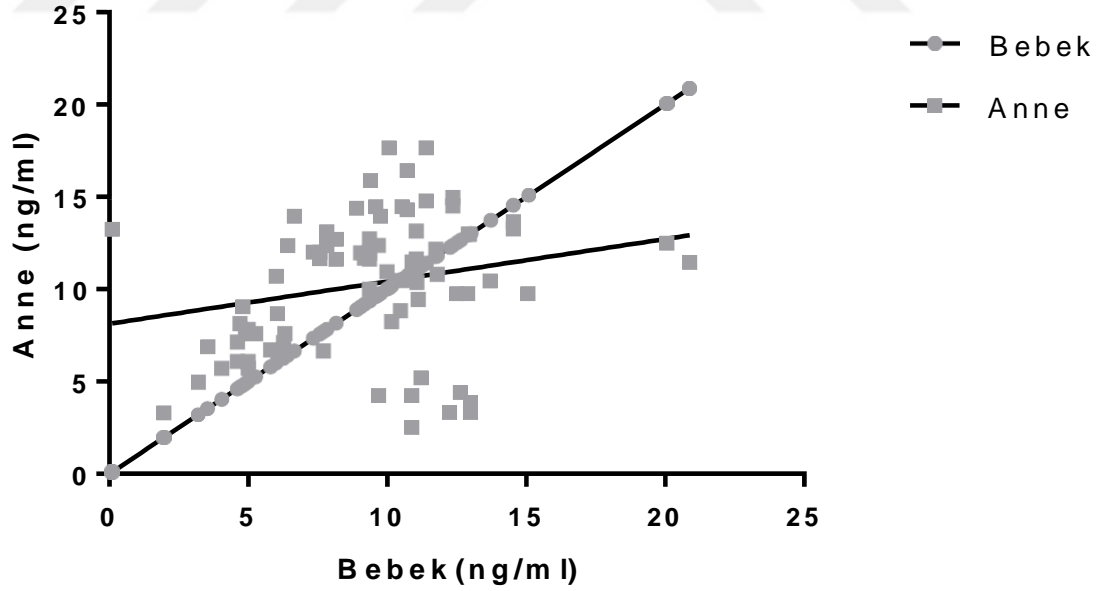


a: $p < 0,05$, $p < 0,0001$

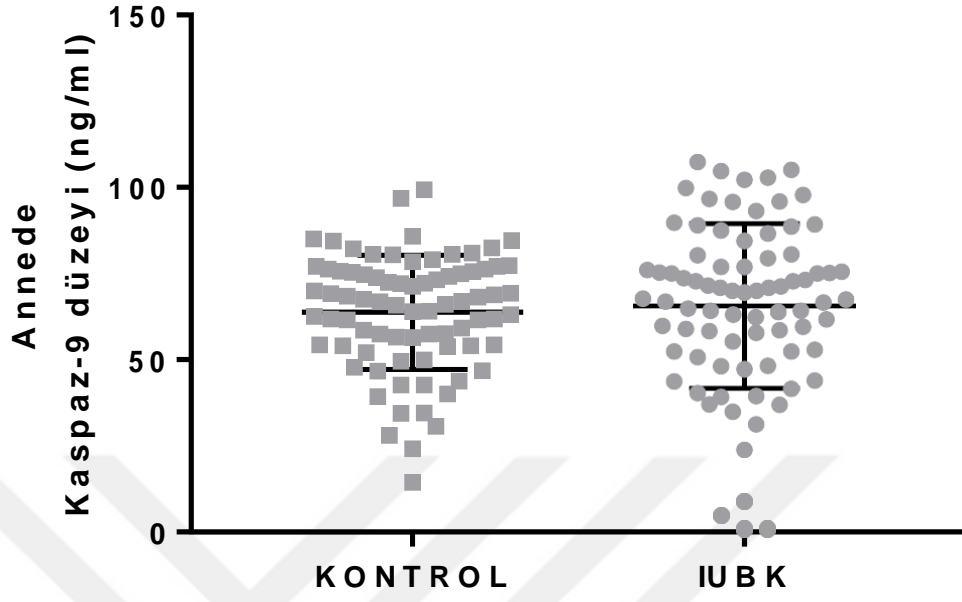
Tablo 4.7. Kontrol grubunda bebek ve anne serumları arasındaki Bcl-2 düzeyinin korelasyonu



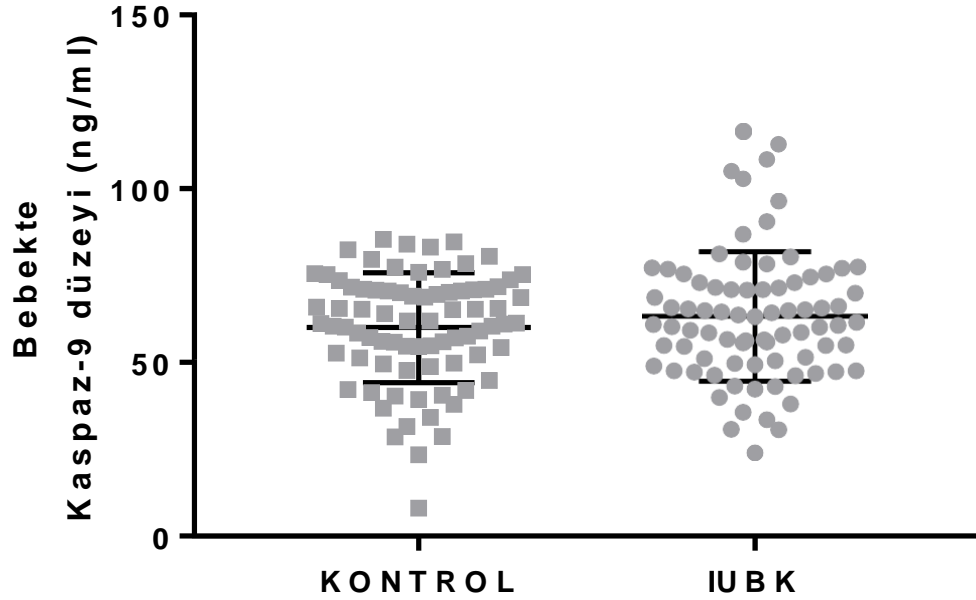
Tablo 4.8. İUBK grubunda anne ve bebeklerin serumları arasındaki Bcl-2 düzeyinin korelasyonu



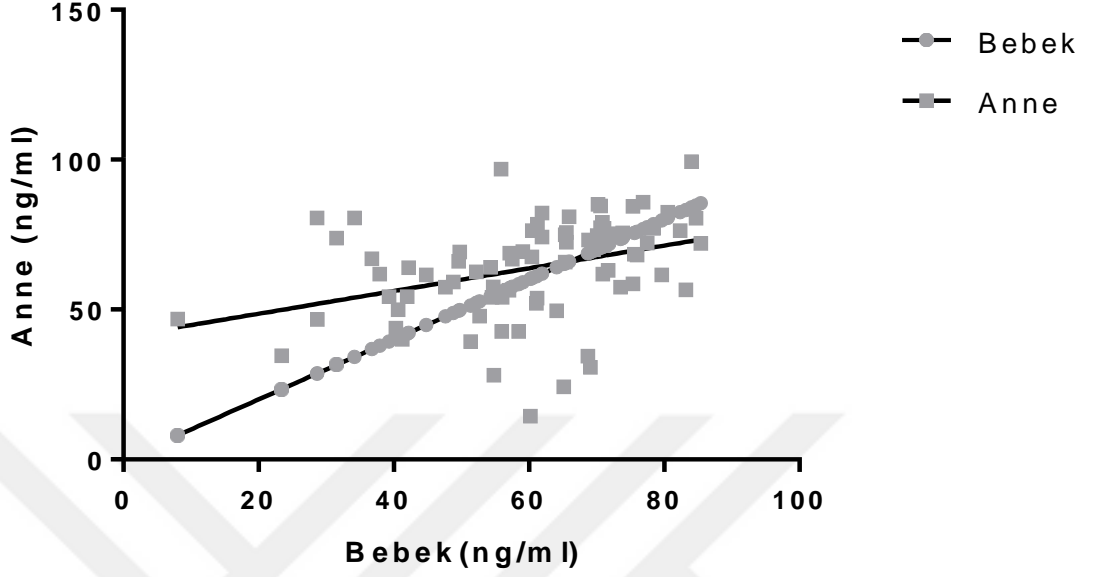
Tablo 4.9. Kaspaz-9 düzeyinin gruplardaki anneler arasındaki dağılımı



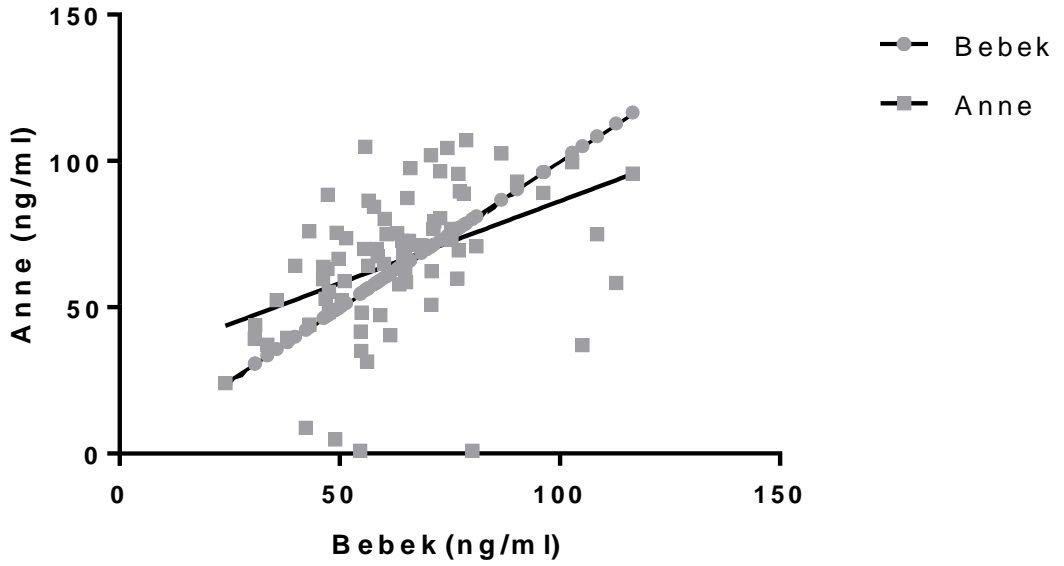
Tablo 4.10. Kaspaz-9 düzeyinin gruplardaki bebekler arasındaki dağılımı



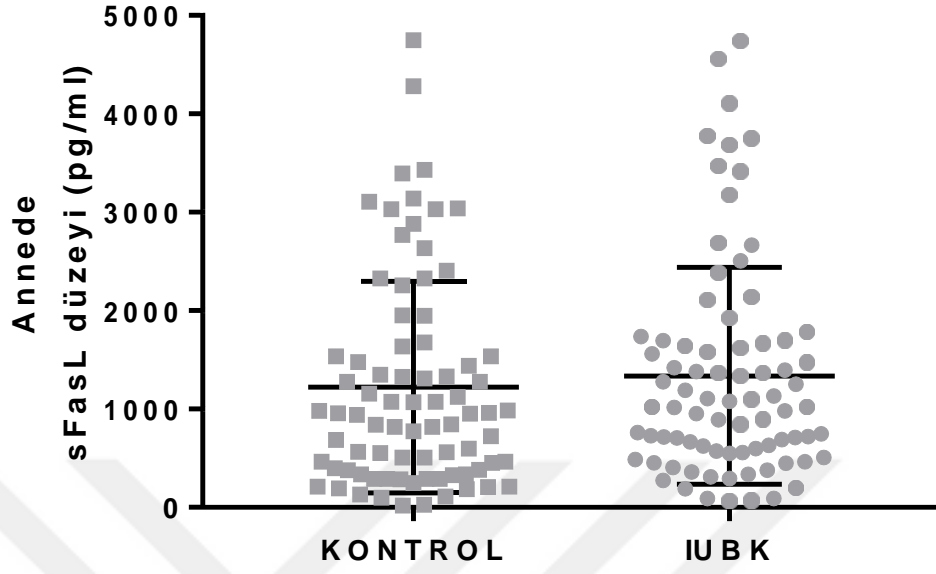
Tablo 4.11. Kontrol grubunda bebek ve anne serumları arasındaki Kaspaz-9 düzeyinin korelasyonu



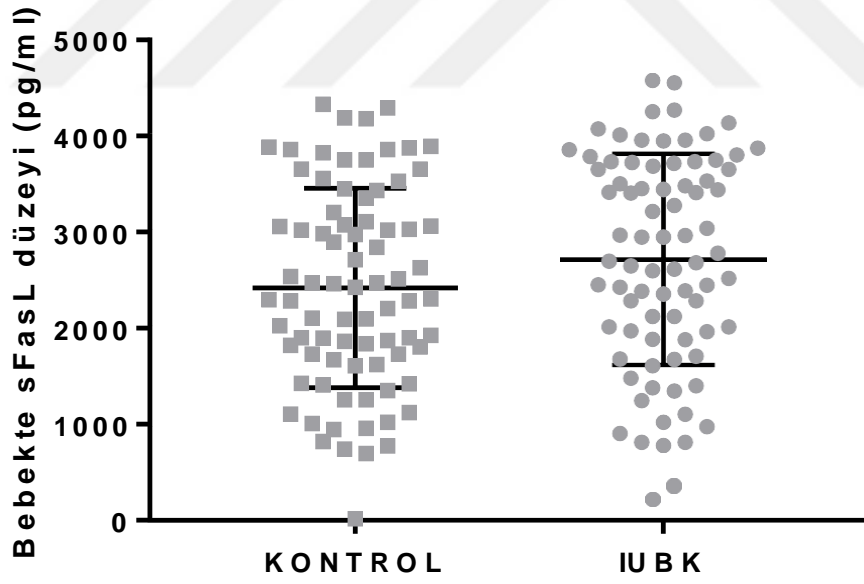
Tablo 4.12. İUBK grubunda bebek ve anne serumları arasındaki Kaspaz-9 düzeyinin korelasyonu



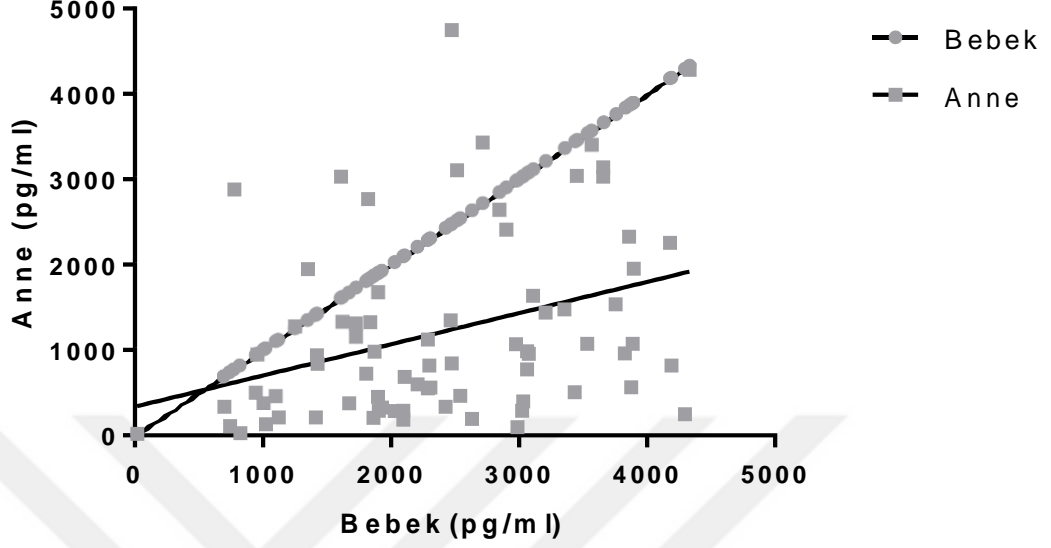
Tablo 4.13 sFasL düzeyinin gruplardaki anneler arasındaki dağılımı



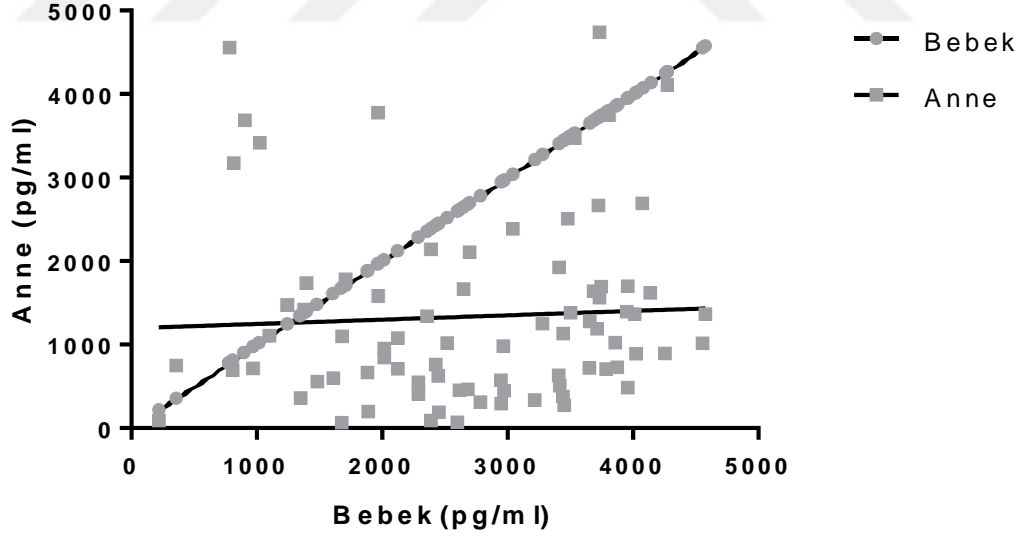
Tablo 4.14. sFasL düzeyinin gruplardaki bebekler arasındaki dağılımı



Tablo 4.15. Kontrol grubunda bebek ve anne serumları arasındaki sFasL düzeyinin korelasyonu



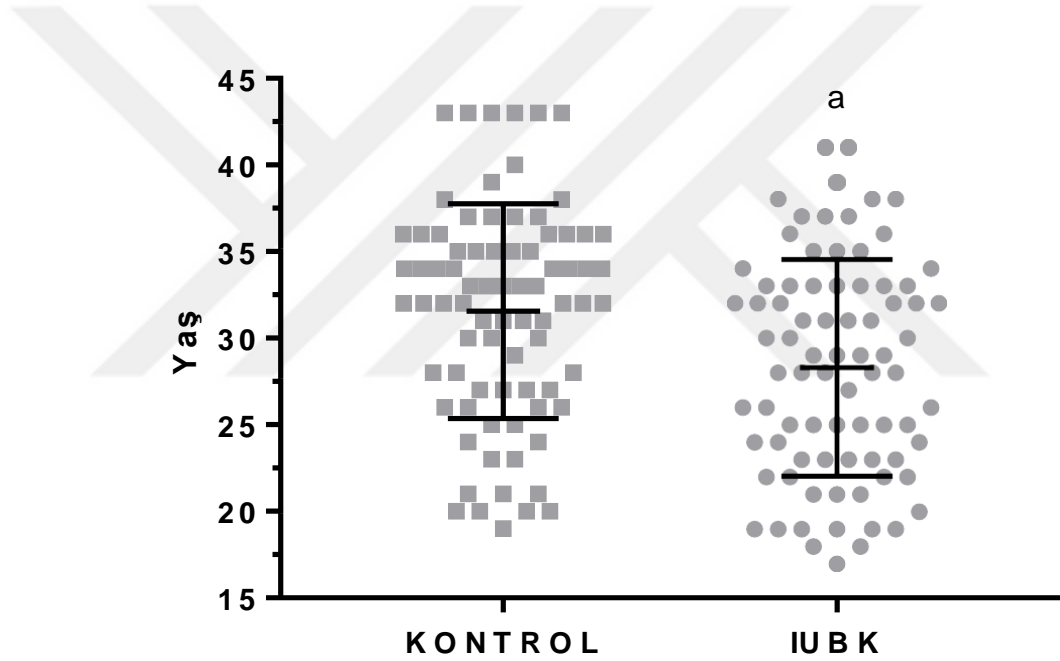
Tablo 4.16. İUBK grubunda bebek ve anne serumları arasındaki sFasL düzeyinin korelasyonu



Elde edilen verilere göre, kontrol grubundaki bireylerin yaşları $31,57 \pm 6,205$; hasta grubundakilerinse $28,3 \pm 6,231$ olarak bulundu. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p=0,001$; $p<0,05$) (Tablo 4.1). Bireyler DM, OGTT sonuçları, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, geçirilmiş batın cerrahisi sayısı, akraba evliliği

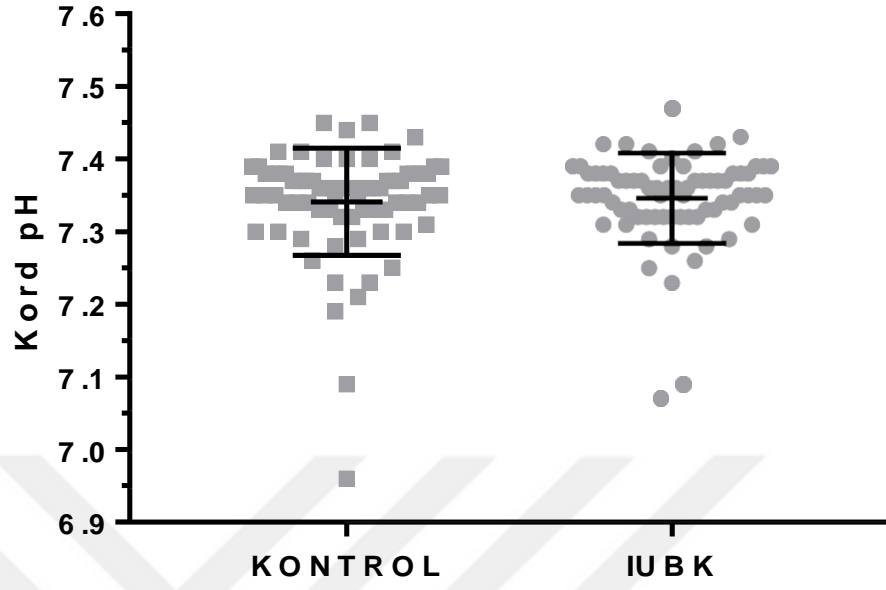
durumu, kronik hastalık birlikteliği, gestasyonel hipertansiyon varlığı, kullandığı ilaçlar, kan grubu, plasentanın yerleşim yeri yönünden de karşılaştırılmış olup iki grup arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Hasta grubundaki bireylerin önemli oranda ilk gebeliği olduğu tesbit edildi ($p<0,05$). Fetal cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Hasta grup ve kontrol grubu arasında bebeklerin 1 ve 5. dakika ve APGAR skoru, kord kanı pH'ı, pO_2 ve pCO_2 yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2). Ancak gruplarda hastanede yatan bebekler arasında yenidoğan yoğun bakım yatış süresi yönünden hasta olan grupta anlamlı olarak yatış süresi yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarında anne yaşı verileri

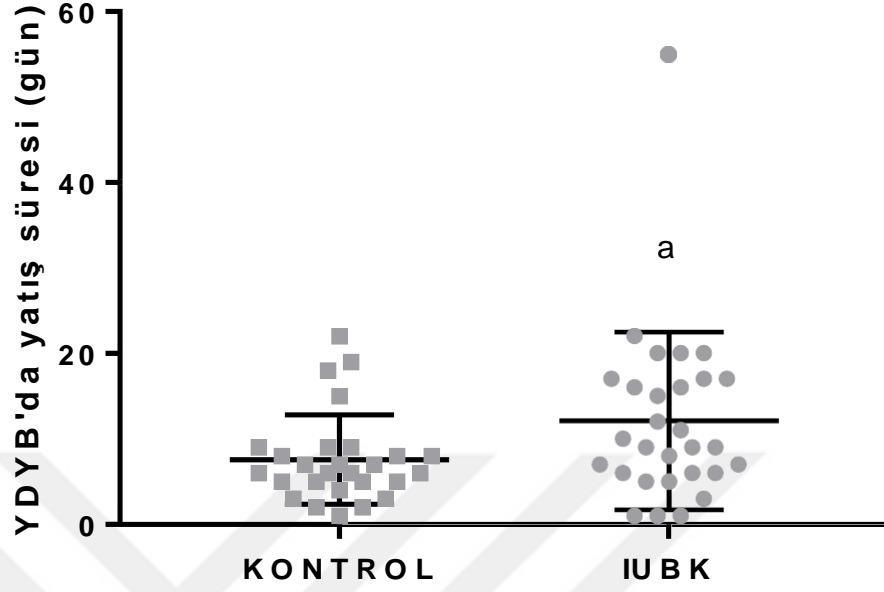


a: $p<0,05$

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının umbilikal kord pH değerleri

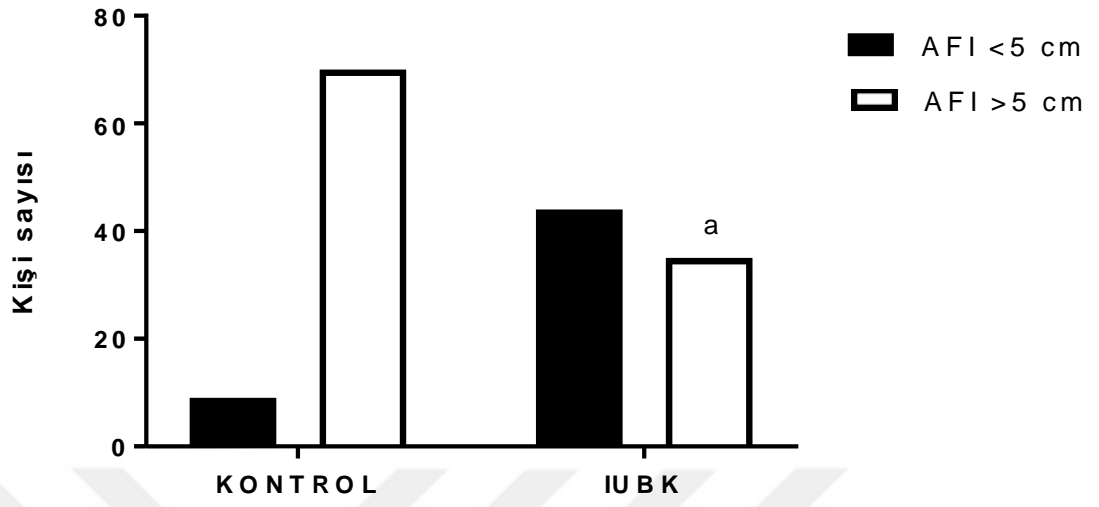


Tablo 4.3. Çalışma gruplarının YDYB ihtiyacı açısından karşılaştırılması



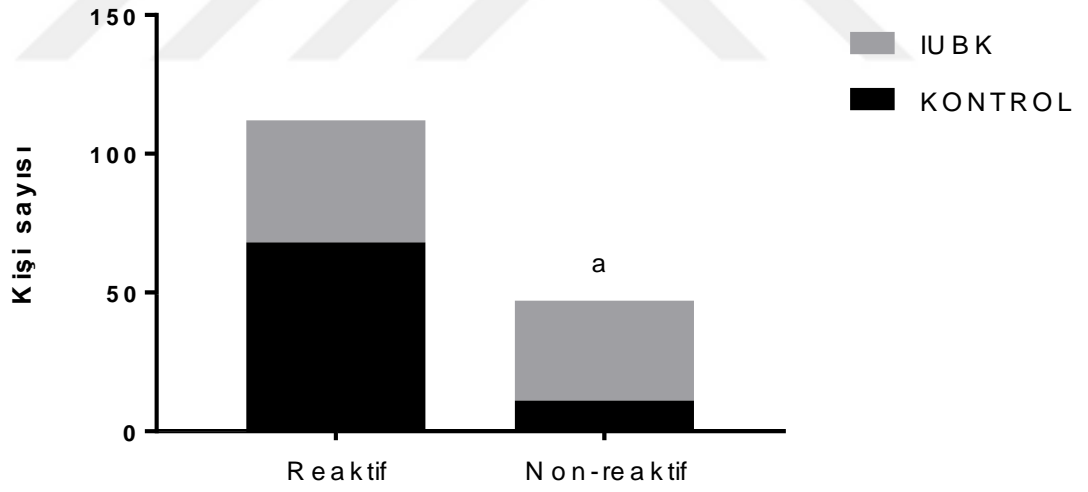
Gruplar arası AMI ölçüm değerlerinin hasta grupta diğer gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0,0001$, $p<0,05$) (Tablo 4.3). Ayrıca hasta grubun NST takipleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak non reaktif bulundu ($p=0,0016$, $p<0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların AMI yönünden karşılaştırılması



a: $p < 0,05$.

Tablo 4.4. Her iki gruptaki bireylerin NST yönünden karşılaştırılması



a: $p < 0,05$.



5. Tartışma

Gebelik sürecinde fetal dokulara karşı gelişen maternal tolerans (semiallojenik fetal trofoblastlara karşı aktive olan maternal immun sistem hücrelerinin, maternal apoptozis ile inaktive edilmesi) uygun plasentasyon ve normal gebeliğin devamlılığında önemli mekanizmalardan biridir. Bu fizyolojik apoptotik sürecin abartılı olarak gözlenmesi ise plasental disfonksiyona yol açar. Yeterli plasental destek sağlanamadığında ise fetüsün büyüme potansiyeli kısıtlanarak intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) gözlenir. Buna dayanarak İUBK etyolojisinde temel rolü artmış apoptozun üstlendiği düşünülmektedir.

Apoptoz, hücrelerin yok olmasında fizyolojik bir yoldur. Vücut dengesi için apoptozun miktarı önemlidir. Normal gelişim esnasında ve erişkin organizmadaki çeşitli hücre tiplerinin tahribatı sırasında bazı hücrelerin kaybindan sorumludur. Normal gebeliklerde de plasentada artmış apoptoz varlığı çalışmalarda gösterilmiştir (142). Bu nedenle apoptoz miktarının hastalıklarla birlikteliğinin ortaya konulabilmesi için apoptotik belirteçler kullanılmaktadır. İUBK, preeklampsi, HELLP ile komplike gebeliklerde de patolojik düzeylerdeki apoptozun büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Karakus ve arkadaşları da HELLP sendromu, preeklampsi gebeler ve kontrol gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada, preeklampsi ve HELLP sendromunda artmış M30 düzeyleri ile apoptozun artmış olduğunu gösterdiler (235).

Bir çalışmada villöz trofoblastlardaki proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengenin değişmesinden maternal dolaşımdaki apoptotik fetal doku sorumlu tutulmuştur (224). Bu durumun sistemik endotelial aktivasyonu yaparak plasental disfonksiyona sebep olabileceği öne sürülmektedir. Proapoptotik ve antiapoptotik regülatörlerin etkileşimi apoptozun kontrolü için önemlidir ve bunların villöz trofoblastta ekspresyonu önemli bir çalışmanın konusu olmuştur (183).

Apoptoz durumunu belirlemede kullanılan antiapoptotik belirteçlerden biri olan Bcl-2 birçok çalışmada kullanılmıştır. Bcl-2, plasental villüsün trofoblast tabakasından salınan anti-apoptotik özellikli bir proteindir ve Bcl-2 plasental villüsün bu anahtar tabakasını apoptozdan korur (227). Şimdiye kadar literatürde mevcut

bilgiler, erken aşamadaki plasentada bol olan, preterm plasentada daha az olan ve term plasentada en az bulunan, sinsityotrofoblast hücrelerinde Bcl-2 proteininin ekspresyonunu göstermiştir (196). Literatürde İUBK tanılı gebeliklerde genellikle artmış plasental apoptoz (166, 235) yer etse de azalmış apoptoz (231, 232) da bildirilmiştir. Aban ve arkadaşları ise, plasental apoptozun artışı M30 ve kaspaz-3 düzeyiyle gösterdikleri çalışmada İUBK ve preeklampsi ile komplike gebeliklerde artmış nükleer faktör kappa beta ve azalmış Bcl-2 ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir (231). Stepan ve arkadaşlarının HELLP, preeklampsi ve İUBK tanılı gebeliklerde plasental apoptozu apoptotik mediyatörler olan Nix ve BNip3 ile göstermek için yaptıkları çalışmada çalışma gruplarında azalmış apoptoz gözlendiğini bunun sebebinin de kronik hipoksiye tolerans gelişmesi olabileceğini savunmuşlardır (232). Yaptığımız çalışmada Bcl-2'nin geç pretermelerde yüksek bulunması, artmış apoptozla birlikte immatür olan bir plasentanın varlığına da işaret ediyor olabilir. Antiapoptotik Bcl-2 düzeyinin yüksek bulunması Stepan ve arkadaşlarının açıkladığı gibi kronik hipoksiye tolerans nedeni ile de olabilir. Çalışmamızdaki hasta gruptaki Bcl-2 yüksekliği bundan da kaynaklanıyor olabilir. Öbür yandan, ilginç olarak, Cali ve arkadaşlarının preeklampsi, İUBK ve HELLP sendromunda plasental apoptozu göstermek için kaspaz-3 ve Bcl-2 düzeyini plasental dokuda inceledikleri çalışmada aynı gestasyonel haftadaki sağlam grup ile hasta gruplar arasında Bcl-2 düzeyi açısından anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir (233). Ischihara ve arkadaşları İUBK ve preeklampsi tanılı gebeliklerde artmış plasental apoptozu Fas antijen ve Bcl-2 ile göstermişlerdir (166).

ve apoptotik kaspaz-9 ve sFasL

Aktive kaspaz-9 ise kaspaz-3'ü aktif duruma getirerek kaspaz kaskadını başlattığından kaspaz-9 apoptozda önemli bir rol alır (193). Daha önce kaspaz-9'un maternal veya fetal serumdan incelendiği herhangi bir çalışmaya literatürde tarama yapıldığında rastlanılamamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatüre katkıda bulunmuştur. Kaspaz-9 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı değildi. Bununla birlikte, bebek ve anne kanındaki düzeyleri her iki grupta da birbiriyle aynı yönlü ilişkili bulundu.

Fas geninin alternatif olarak eklenmiş bir ürünü olan çözünebilir Fas, Fas membran formu ile Fas ligandı arasındaki bağlanmayı antagonize ederek hücreleri apoptozdan korur (218). Ayrıca serumda çözünen Fas düzeylerinin yükselmesi, otoimmün hastalık, malignite varlığı, hepatit, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyon gibi hastalıklarda da görülmektedir (236). Bu konuda yapılmış çalışma sayısı az olmakla birlikte, Preeklampatik gebelerde Fas ve FasL ekspresyonunun anlamlılığına bakılan bir çalışmada hem Fas hem de solubl Fas L serum düzeyleri sağlıklı gebelere göre preeklampatik gebelerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, plasental dokuda ise Fas ve Fas L düzeyleri açısından normal ve preeklampatik gebeler arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (225). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak İUBK ve kontrol grubu arasında kan serumlarında sFasL düzeyleri hem anne hem de bebeklerde anlamlı farklılık göstermedi. Kontrol grubunda anne ve bebek kan sFasL düzeyleri aynı yönlü zayıf korelasyon gösterirken, İUBK grubunda korelasyon izlenmedi. Bu da farklı mekanizmalar ile İUBK gelişmesinin sFasL yönünden dengeyi muhtemelen farklı şekillerde bozabileceği ile açıklanabilir.

NST fetüs iyilik halini değerlendirmede 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Non reaktif NST varlığı fetal hipoksinin akut göstergesi olabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Non-reaktif NST varlığında gerçek fetal sıkıntıda olma oranı %40 olmasından dolayı gerçek fetal sıkıntıyı anlayabilmek için ileri testler de gerekir. Kontraksiyon stres test, biyofizik profil, ultrasonografi (amniyon sıvı miktarı, fetal hareketler ve tonus) yapılmalıdır. Non-reaktif NST ön tanısıyla yatırılan düşük riskli gebelerin perinatal ve obstetrik sonuçlarının incelenmesinin amaçlandığı 2013'te Aktulay ve ark. tarafından yapılan çalışmada nonreaktif NST tespit edilen hastalarda primer sezaryen oranları artışı belirlenmiştir (x227). Ocak ve ark., fetal kalp hızı ölçümünün prediktif değerini 2165 yüksek riskli gebelikte araştırmıştır (x228). Yapılan bu çalışmada reaktif olmayan stres testinin iyi sonuç için güvenilir bir test olduğu gösterilmiştir. Nörolojik olarak sağlam preterm bir fetüsün 24-28. gebelik haftaları arasında %50 oranında non-reaktif NST olabilse de, 28-32. gebelik haftalarında bu oran %15'e düşer (116,x229). Bu sebeple ileri gebelik haftalarında non-reaktif NST daha anlamlıdır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hasta grubun NST'si non-reaktif idi.

Fetal iyilik halini değerlendiren ileri yöntemlerden biyofizik profilin önemli komponentlerinden biri olan AMI, azalmış olması halinde fetal sıkıntı gözönünde bulundurulmalıdır. 8 randomize çalışmaya göre amniyon mayii indeksinin 5'in altında olması anormal 5. Dakika APGAR skoru ile ilişkilidir (86). Bizim çalışmamızda literatür ile çelişkili sonuç veren 5. Dakika APGAR skoru, yenidoğanın doğardoğmaz üçüncü basamak bir merkezde pediatri doktorları tarafından karşılanmasından dolayı olabilir.

İUBK hakkında yapılmış çalışmalarda ağır preeklampside gösterildiği gibi hem spiral arterlerde hem de myometriumda trofoblast invazyonunun boyutunda bir azalma olabileceği gösterilmiştir (156). Preterm doğum, intrauterin büyüme kısıtlaması, HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük trombosit) sendromunda da ortak olarak implantasyonda azalma vardır (159,160).

Erken gebelik kaybı (163), preeklampsi (164-166), İUBK (166-169) ve gestasyonel trofoblastik hastalık, parsiyel veya komplet mol hidatiform ve koryokarsinom da dahil olmak üzere (170,171) plasental patolojilerde artmış seviyelerde villöz trofoblast apoptozu tespit edildiği gözlemlenerek bu durum üzerine yoğunlaşarak birçok çalışma yapılmıştır. Maternal diyabet de artmış plasental apoptoz ilişkili olduğundan, sistemik hastalıklar da insan plasentasını da etkiler (172). Fakat bizim çalışmamızda literatür ile çelişkili olarak maternal diyabet ve kronik hastalıklar açısından gruplar arası farklılık gözlenmedi. Bunun sebebi örneklemin küçük olmasından dolayı olabilir.

6. Sonuç

İntrauterin büyüme kısıtlılığı halen sebebi ve oluş mekanizması açısından tam olarak aydınlatılamamış bir antitedir. Tanı koyma sırasında uygulanan antenatal takibin parçaları, her zaman bütünü aydınlatmaya yetmemektedir. Bazı gebelere ise yanlış tanı konularak hem hasta hem de hekim üzerinde gereksiz antenatal takip yükü ve hasta anksiyetesi oluşturmaktadır. Buna antenatal takip araçlarının doğruluk oranlarının yüzde yüz olmaması neden olarak gösterilebilir. Aksine, tanının zamanında doğru konulamaması olası olumsuz perinatal ve neonatal sonuçlar doğurabilmektedir. Gücü daha yüksek tanı araçlarına ihtiyaç vardır. İşte bu sebeple apoptozun anahtar rol oynadığı bu durumda, fetal iyilik halini değerlendirmede maternal kan örneğinin ne derece durumu yansıttığını anlayabilmek, bu sayede ortaya çıkan sonuçların ışığında perinatal mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak çalışmamızın ana hedefiydi.

Çalışmamızda doğum sırasında anne ve bebekten alınan venöz kanlar ile antiapoptotik Bcl-2 ile apoptotik marker olan sFasL ve kaspaz-9 düzeyinin İUBK ve kötü perinatal sonuçlarla ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Bcl- 2 düzeyini ise İUBK tanısı alan anne ve bebek grubunda anlamlı olarak yüksek bulduk. Ayrıca her iki grupta da anne ve bebeklerde Bcl-2 düzeyinin aynı yönlü ilişki gösterdiğini bulduk. Yine, Kaspaz-9 düzeyinde bebek ve anne kanları arasında aynı yönlü ilişki tesbit ettik. sFasL yönünden ise sadece kontrol grubunda anne ve bebek arasında aynı yönlü ilişki bulduk. Bu bilgiler ışığında bu konuda yapılacak daha büyük örneklemli ve daha kapsamlı ileri araştırmalar ile ileride İUBK yönetimi kolaylaşacaktır.

7. Kaynaklar

1. 1McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ, Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*, 1999. 340(16): 1234-8.
2. 2Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB, The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 207(4): 318.e1-6.
3. 3Resnik R, Creasy RK. Chapter:47 Intrauterine growth restriction Creasy and Resnik's *Maternal-Fetal Medicine* 7th edition. Elsevier Saunders,2014, pp:745.
4. 4Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, largefor gestational age. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:639–54, viii.
5. 5de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Jan;52 Suppl 1: S5-15.
6. 6Jensen RB, Chellakooty M, Vielwerth S, Vaag A, Larsen T, Greisen G, ve ark. Intrauterine growth retardation and consequences for endocrine and cardiovascular diseases in adult life: does insulin-like growth factor-I play a role? *Horm Res* 2003;60:136–148.
7. 7Joss-Moore LA ve Lane RH. The developmental origins of adult disease. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:230–234.
8. 8Gluckman PD ve Harding JE. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997;48 Suppl 1:11–16.
9. 9Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1988;49 (Suppl 2):1–6.
10. 10Monson T, Wright T, Galan HL, Reynolds PR, Arroyo JA. Caspase dependent and independent mechanisms of apoptosis across gestation in a sheep model of placental insufficiency and intrauterine growth restriction. *Apoptosis*. 2017 May;22(5):710-718. doi: 10.1007/s10495-017-1343-9.
11. 11Levy R, Smith SD, Yusuf K, Huettner PC, Kraus FT, Sadovsky Y ve ark. Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction

- is associated with enhanced p53 expression. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1056–1061.
12. Endo H, Okamoto A, Yamada K, Nikaido T, Tanaka T. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms. *Int J Mol Med* 2005; 16:79–84.
 13. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1395–1401.
 14. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013;346:108.
 15. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB ve ark. TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):400-8.
 16. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003 Jan;110(1):27-32.
 17. Boers KE, Bijlenga D, Mol BW, LeCessie S, Birnie E, van Pampus MG ve ark. Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term: DIGITAT. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007 Jul 10;7:12.
 18. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S ve ark. Predictors of neonatal outcome in early-onset plasental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.
 19. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C ve ark. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:10-8.
 20. Mauldin, J.G. ve R.B. Newman, Preterm birth risk assessment. *Semin Perinatol*, 2001. 25(4): 215-22.
 21. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):295-307. Review.

22. 22Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J, Rouse D., Spong C. 38.bölüm Fetal Büyüme Bozuklukları Williams Obstetrik 23.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, (2010), pp:84.
23. 23<https://www.magicfoundation.org/Growth-Disorders/Intrauterine-Growth-Restriction/> (05.10.2017).
24. 24Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, Ringer SA. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1997 Apr;16(4):241-9.
25. 25Militello M, Pappalardo EM, Ermito S, Dinatale A, Cavaliere A, Carrara S. Obstetric management of IUGR (Review). *Journal of Prenatal Medicine* 3 (1): 6-9; 2009
26. 26Slancheva, B. and H. Mumdzhev, (Small for gestational age newborns- definition, etiology and neonatal treatment). *Akush Ginekol (Sofia)*, 2013. 52(2):25-32.
27. 27Lausman A, Kingdom J, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can* 35(8):741–757; 2013.
28. 28Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, Diagnosis, and Management of Intrauterine Growth Restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 34(1):17– 28; 2012.
29. 29Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):278-85.
30. 30Kramer MS, Séguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly?. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000 Jul;14(3):194-210.
31. 31Räsänen S, Gissler M, Saari J, Kramer M, Heinonen S. Contribution of risk factors to extremely, very and moderately preterm births - register-based analysis of 1,390,742 singleton births. *PLoS One.* 2013;8(4):e60660.
32. 32Rode L, Hegaard HK, Kjaergaard H, Møller LF, Tabor A, Ottesen B. Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007. 109(6): 1309-15.

33. 33Pasternak Y, Weintraub AY, Shoham-Vardi I, Sergienko R, Guez J, Wiznitzer A, Shalev H, Sheiner E. Obstetric and perinatal outcomes in women with eating disorders. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012. 21(1):61-5.
34. 34Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O., Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*, 2007. 110(6): 132634.
35. 35Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease.
 - a. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr;111(4):927-34.
36. 36Dukekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Schouten HJ, Peeters LL. Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*, 1995. 85(3): 361-7.
37. 37Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002. 346(10):752-63.
38. 38Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(3): 278.e1-5
39. 39Gonzales GF, Tapia V. Birth weight charts for gestational age in 63,620 healthy infants born in Peruvian public hospitals at low and at high altitude. *Acta Paediatr*. 2009 Mar;98(3):454-8. Epub 2008 Nov 19.
40. 40Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*, 2002. 99(2): 333-41.
41. 41Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*, 2002. 347(1): 19-25.
42. 42Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol*, 2008. 112(2 Pt 1): 320-4.
43. 43Sheffield JS, Sánchez PJ, Morris G, Maberry M, Zeray F, McIntire DD, Wendel GD Jr. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(3): 569-73.

44. 44Paquet C, Yudin MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013. 35(1): 78-81.
45. 45Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol*. 1990 Jan;75(1):59-63.
46. 46 Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol*. 1998 Dec;92(6):1044-55.
47. 47Gardosi J ve Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):28.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.034.
48. 48Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 204(3): 193-201.
49. 49Rogers BB, Bloom SL, Leveno KJ. Atherosclerosis revisited: current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. *Obstet Gynecol Surv*. 1999 Mar;54(3):189-95.
50. 50Yayla M ve Baytur Y. Çok merkezli çoğul gebelik çalışması 1- epidemiyoloji. *Perinatoloji Dergisi* 2008;16(1):1-8.
51. 51Miller J, Turan S, Baschat AA (2008) Fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 32: 274-280.
52. 52Kaufmann P, Black S, Huppertz B (2003) Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 69: 1-7.
53. 53Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol* 61: 1296–1302.
54. 54Jones HN, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental nutrient transport--a review. *Placenta*. 2007 Aug-Sep;28(8-9):763-74. Epub 2007 Jun 20.
55. 55Roberts JM ve Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy hypertens*. 2012 Apr 1; 2 72-83.

56. 56Marconi AM, Cetin I, Davoli E, Baggiani AM, Fanelli R, Fennessey PV, Battaglia FC, Pardi G. An evaluation of fetal glucogenesis in intrauterine growth-retarded pregnancies. *Metab Clin Exp* 1993;42:860–864.
57. 57Magnusson AL, Powell T, Wennergren M, Jansson T. Glucose metabolism in the human preterm and term placenta of IUGR fetuses. *Placenta* 2004;25:337–346.
58. 58Economides DL, Nicolaides KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:385–389.
59. 59Sheikh S, Satoskar P, Bhartiya D. Expression of insulin-like growth factor-I and placental growth hormone mRNA in placentae: a comparison between normal and intrauterine growth retardation pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2001;7:287–292.
60. 60Smith SC ve Baker PN: Placental apoptosis is increased in post-term pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:861–862.
61. 61Athapathu H, Jayawardana MA, Senanayaka L: A study of the incidence of apoptosis in the human placental cells in the last weeks of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23:515–517.
62. 62Kadyrov M, Kingdom JCP, Huppertz B: Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:557–563.
63. 63Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, Van Rooy I, Aarnoudse JG: Uterine artery doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001; 22:405–411.
64. 64Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):481-487.
65. 65Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1 Pt 1):198-206.

66. 66Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y, Nelson DM. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000 May;278(5):C982-8.
67. 67Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 May;37(5):501-14.
68. 68Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004 Oct;9(5):411-8.
69. 69Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986 May 10;1(8489):1077-81.
70. 70Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990 Nov 17;301(6761):1111.
71. 71Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993 Apr 10;341(8850):938-41.
72. 72Maccani MA, Marsit CJ. Epigenetics in the placenta. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Aug;62(2):78-89.
73. 73Tzschoppe A, Struwe E, Rascher W, Dörr HG, Schild RL, Goecke TW, Beckmann MW, Hofner B, Kratzsch J, Dötsch J. Intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with increased leptin synthesis and binding capability in neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Apr;74(4):459-66.
74. 74Coupé B, Grit I, Hulin P, Randuineau G, Parnet P. Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis. *PLoS One*. 2012;7(1):e30616.
75. 75Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13(59):1-13.
76. 76Divon MY, Chamberlain PF, Sipos L, Manning FA, Platt LD. Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1197–201.
77. 77Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best?. *Obstetrics & Gynecology* 80.6 (1992): 1030-1038.

78. 78Kahn BF, Hobbins JC, Galan HL, 13.bölüm İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Danforth's obstetrik ve jinekoloji, Ayhan A. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, (2010), pp:198.
79. 79Manning, FA ve Hohler C. Intrauterine growth retardation: diagnosis, prognostication, and management based on ultrasound methods, in The Principles and Practices of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, Fleischer AC, Romero R, Manning FA Editor. 1991, Appleton & Lange. Norvvalk. p. 331.
80. 80Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. Lancet. 1992 Feb 1;339(8788):283-7.
81. 81Figueras F, Figueras J, Meler E, Eixarch E, Coll O, Gratacos E ve ark. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92(4):277-80.
82. 82Ott WJ. Intrauterine growth retardation and preterm delivery. Am J Obstet Gynecol, 1993. 168(6 Pt 1): 1710-7.
83. 83Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol, 1996. 87(2): 163-8.
84. 84Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. New standards for birth weight by gestational age using family data. Am J Obstet Gynecol 2000;183(3):689-96.
85. 85Lausman A ve Kingdom J. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. SOGC clinical practice guideline No. 295, J Obstet Gynaecol Can 35(8):741-748; 2013.
86. 86Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 1999 Dec;181(6):1473-8.
87. 87Marsal K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(6):857-70.
88. 88Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaidis KH. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. Br J Obstet Gynaecol. 1993 Aug;100(8):742-5.
89. 89McCowan LM, Harding small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based JE, Stewart AW. Umbilical

- artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG*. 2000 Jul;107(7):916-25.
90. 90Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in study. *BJOG*. 2008 Apr;115(5):590-4.
 91. 91Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):300-8.
 92. 92Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92(1):23-30.
 93. 93Rochelson BL, Schulman H, Fleischer A. The clinical significance of Doppler umbilical artery velocimetry in the small for gestational age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 5:1223-1226, 1987.
 94. 94Berkowitz GS, Mehelet K, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C: Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 71:742-746, 1988.
 95. 95Neilson JP ve Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000073.
 96. 96Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsal K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(6):466-76.
 97. 97Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 12;(11):CD007529.
 98. 98 Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jan;182(1 Pt 1):154-8.
 99. 99 Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Apr;9(4):271-86.

100. 100Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):43-50.
101. 101Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ ve ark. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-70.
102. 102Karakus R, Ozgu-Erdinc AS, Esercan A, Dogan MM. Doppler Assessment of the Aortic Isthmus in Intrauterine Growth-Restricted Fetuses. *Ultrasound Q.* 2015 Sep;31(3):170-4.
103. 103Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1992 Mar;79(3):416-20.
104. 104Baschat AA ve Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb;21(2):124-7.
105. 105Garcia-Canadilla P, Rudenick PA, Crispi F, Cruz-Lemini M, Palau G, ve ark. A Computational Model of the Fetal Circulation to Quantify Blood Redistribution in Intrauterine Growth Restriction. *PLoS Comput Biol* 10(6): e1003667.
106. 106Li N, Ghosh G, Gudmundsson S. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23-24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(12):1276-81.
107. 107Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, ve ark. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Mar;19(3):225-8.
108. 108Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsal K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(5):438-42.
109. 109Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH ve ark. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe,

- early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Feb;23(2):119-25.
110. 110Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Sep;152(1):3-12.
111. 111Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-7.
112. 112Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(2):109-14.
113. 113Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, ve ark. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-7.
114. 114Del Rio M, Martinez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):41-7.
115. 115Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct;80(4):673-8.
116. 116Hoh JK, Park MI, Park YS, Koh SK. The significance of amplitude and duration of fetal heart rate acceleration in non-stress test analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51(3):397-401.
117. 117Monica P. Practice Guidelines ACOG Guidelines on Antepartum Fetal Surveillance *Am Fam Physician* 2000;62:1184-1188.
118. 118Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Mar 15;136(6):787-95.

119. 119American College of Obstetricians and Gynecologists. Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145. *Obstet Gynecol* 2014;124:182–92 PMID:24945455.
120. 120Liston R, Sawchuck D, Young D; Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada; British Columbia Perinatal Health Program. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Sep;29(9 Suppl 4): S3-56.. PMID:17845745.
121. 121Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Jul;78(6):493-500. PMID: PMID:10376858.
122. 122Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jun;170(6):1672-6. PMID:8203424
123. 123Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Mar;174(3):812-7. PMID:8633648
124. 124Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120(6):1390-401.
125. 125Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S ve ark. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2007 Dec 5;56(6):1-103.
126. 126Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):1207-14.
127. 127Korkmaz A, Aydın Ş, Çamurdan AD, Okumuş N, Onat FN, Özbaş S ve ark. Türkiye’de bebek ölüm nedenlerinin ve ulusal kayıt sisteminin değerlendirilmesi. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2013;56(3):105-21.

128. 128Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J ve ark.. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008;121(2):223-32.
129. 129Sarıcı D, Sarıcı SÜ. Geç preterm bebeklerde sorunlar. *Turkiye Klinikleri J PEDIATR SCI* 2015;11(1):80-5.
130. 130Özdemir H, Bilgen H. Orta Preterm-Geç Preterm ve Erken Term Bebeklerin Epidemiyolojisi, Morbidite ve Mortalite Nedenleri. *Turkiye Klinikleri J PEDIATR SCI* 2014;10(4):1-9.
131. 131Atasay B, Okulu E, Akın İM, Çandır O, Arsan S, Türmen T. Geç prematüre yenidoğanların erken klinik sonuçları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2010;4(1):30-35.
132. 132Binarbaşı P, Akın Y, Narter F, Telatar B, Polatoğlu E, Ağzıkuru T. Mortality and morbidity in late-preterm newborns. *Turk Arch Ped* 2013;48:17-22.
133. 133Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S ve ark. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: Impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006;30(1):8-15.
134. 134Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: A population-based cohort study. *Pediatrics* 2009;123(1):109-13.
135. 135Kerr, JF, Wyllie, AH and Currie, AR (1972). "Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics." *Br J Cancer* 26(4): 239-57.
136. 136Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Arşiv*, 2011; 20: 145.
137. 137Abbro L, Dini L. Common morphological features of apoptotic cell blebs. *Ital J Zool*, 2003; 70(4): 297-299.
138. 138Yıldırım İH, Koçak N, Cing Yıldırım S. Programlı Hücre Ölümü; Literatür Bilgilerinin Türkçe Derlemesi. *Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 2012: 2(3):58-66.

139. 139Joswig A, Gabriel HD, Kibschull M, Winterhagen E. Apoptosis in uterine epithelium and decidua in response to implantation: evidence for two different pathways. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 26(1): 44-53.
140. 140Altunkaynak BZ ve Özbek E. Programlanmış hücre ölümü: Apoptoz Nedir? *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2008; 6, 93-104.
141. 141Thompson CB. Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease, *Science*,1995; 267, 1456-1462.
142. 142Smith SC, Baker PN, Symonds MD. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1): 57-65.
143. 143Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000 Oct 12;407(6805):770-6.
144. 144Kumar R, Patel SK, Reddy BVR, Bhatt M, Karthik K, Gandham RK, Malik YS, Dhama K. Apoptosis and Other Alternate Mechanisms of Cell Death. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances* 10 (10): 646-668, 2015.
145. 145Lin JC, Tsao MF, Lin YJ. Differential Impacts of Alternative Splicing Networks on Apoptosis. *Int J Mol S.ci*. 2016 Dec 14;17(12).
146. 146Thornberry N ve Lazebnik U. Caspases: enemies within. *Science* 1998; 281; 1312-6.
147. 147Hengartner MO The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407(6805): 770-6.
148. 148Chu ZL, Pio F, Xie Z, Welsh K, Krajewska M, Krajewski S ve ark. A novel enhancer of the Apaf1 apoptosome involved in cytochrome c dependent caspase activation and apoptosis. *The Journal of biological chemistry J Biol Chem*. 2001 Mar 23;276(12):9239-45. Epub 2000 Dec 11.
149. 149Anin, S. A., Vince, G. & Quenby, S. Trophoblast invasion. *Human fertility (Cambridge, England)* 7, 169–74 (2004).
150. 150Bischof P, Meisser A, Campana A. Paracrine and autocrine regulators of trophoblast invasion. *Placenta* 21 Suppl A, S55–60 (2000).
151. 151Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Brosens I. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta* 1981; 2:303–316.

152. 152Craven CM, Morgan T, Baker PN, Cartwright JE. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta* 1998; 19:241–252.
153. 153Ashton SV, Whitley GSJ, Dash PR, Wareing M, Crocker IP, Baker PN ve ark. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:102–108.
154. 154Dunk C, Petkovic L, Baczyk D, Rossant J, Winterhager E, Lye S. A novel in vitro model of trophoblast-mediated decidual blood vessel remodeling. *Lab Invest* 2003; 83:1821–1828.
155. 155Smith SD, Dunk CE, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol* 2009; 174:1959–1971, Epub 2009 April 6.
156. 156Meekins JW ve Pijnenborg R. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *BJOG* 1994; 101:669–674.
157. 157Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol* 2009; 54:303–312.
158. 158Hutchinson ES, Brownbill P, Jones NW, Abrahams VM, Baker PN, Sibley CP ve ark. Utero-placental haemodynamics in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2009; 30:634–641.
159. 159Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. Fetal-Maternal Conflict, Trophoblast Invasion, Preeclampsia, and the Red Queen. *Hypertension in Pregnancy* 27, 183–196 (2008).
160. 160Zhu JY, Pang ZJ, Yu YH. Regulation of Trophoblast Invasion: The Role of Matrix Metalloproteinases. *Rev Obstet Gynecol.* 2012;5(3-4): e137-43.
161. 161Bulmer JN, Innes BA, Levey J, Robson SC, Lash GE. The role of vascular smooth muscle cell apoptosis and migration during uterine spiral artery remodeling in normal human pregnancy. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 26, 2975–85 (2012).

162. 162Black S, Kadyrov M, Kaufmann P, Ugele B, Emans N, Huppertz B. Syncytial fusion of human trophoblast depends on caspase 8. *Cell Death Differ* 2003; 11:90–98.
163. 163Cobellis L, De Falco M, Torella M, Trabucco E, Caprio F, Federico E ve ark. Modulation of Bax expression in physiological and pathological human placentas throughout pregnancy. *In Vivo* 2007; 21:777–783.
164. 164Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA: Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96:271–276.
165. 165Heazell AE, Buttle HR, Baker PN, Crocker IP. Altered expression of regulators of caspase activity within trophoblast of normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia. *Reprod Sci* 2008; 15:1034–1043.
166. 166Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:158–166.
167. 167Levy R, Smith SD, Yusuf K, Huettner PC, Kraus FT, Sadovsky Y, Nelson DM: Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1056–1061.
168. 168Endo H, Okamoto A, Yamada K, Nikaido T, Tanaka T. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms. *Int J Mol Med* 2005; 16:79–84.
169. 169Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1395–1401.
170. 170Wong SY, Ngan HY, Chan CC, Cheung AN. Apoptosis in gestational trophoblastic disease is correlated with clinical outcome and Bcl-2 expression but not Bax expression. *Mod Pathol* 1999; 12:1025–1033.
171. 171Chiu PM, Ngan YS, Khoo US, Cheung AN. Apoptotic activity in gestational trophoblastic disease correlates with clinical outcome: assessment by the caspase-related M30 CytoDeath antibody. *Histopathology* 2001; 38:243–249.

172. 172Sgarbosa F, Barbisan LF, Brasil MA, Costa E, Calderon IM, Goncalves CR ve ark. Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73:143–149, Epub 2006 March 24.
173. 173Burton GJ, Skepper JN, Hempstock J, Cindrova T, Jones CJP, Jauniaux E. A reappraisal of the contrasting morphological appearances of villous cytotrophoblast cells during early human pregnancy; evidence for both apoptosis and primary necrosis. *Placenta* 2003; 24:297–305.
174. 174Smith SC, Leung TN, To KF, Baker PN. Apoptosis is a rare event in first-trimester placental tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:697–699.
175. 175De Falco M, Fedele V, Cobellis L, Mastrogiacomo A, Leone S, Giraldi D ve ark. Immunohistochemical distribution of proteins belonging to the receptor-mediated and the mitochondrial apoptotic pathways in human placenta during gestation. *Cell Tissue Res* 2004; 318:599–608, Epub 2004 October 2.
176. 176 Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jul;177(1):57-65.
177. 177Huppertz B, Frank HG, Reister F, Kingdom J, Korr H, Kaufmann P. Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments in vitro. *Lab Invest* 1999; 79:1687–1702.
178. 178Kadyrov M, Kaufmann P, Huppertz B. Expression of a cytokeratin 18 neo-epitope is a specific marker for trophoblast apoptosis in human placenta. *Placenta* 2001; 22:44–48.
179. 179Crocker IP, Tansinda DM, Jones CJ, Baker PN. The influence of oxygen and tumor necrosis factor-alpha on the cellular kinetics of term placental villous explants in culture. *J Histochem Cytochem* 2004; 52:749–757.
180. 180Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2003; 162:637–643.

181. 181Moll SJ, Jones CJ, Crocker IP, Baker PN, Heazell AE. Epidermal growth factor rescues trophoblast apoptosis induced by reactive oxygen species. *Apoptosis* 2007; 12:1611–1622.
182. 182Crocker IP, Tansinda DM, Baker PN. Altered cell kinetics in cultured placental villous explants in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Pathol* 2004; 204:11–18.
183. 183Heazell AEP ve Crocker IP. Live and let die—regulation of villous trophoblast apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Placenta* 2008; 29:772–783.
184. 184Abrahams VM, Straszewski-Chavez SL, Guller S, Mor G. First trimester trophoblast cells secrete Fas ligand which induces immune cell apoptosis. *Mol Hum Reprod* 2004; 10:55–63.
185. 185Bai X, Williams JL, Greenwood SL, Baker PN, Aplin JD, Crocker IP. A placental protective role for trophoblast-derived TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). *Placenta* 2009; 30:855–860, Epub 2009 August 11.
186. 186Quenby S, Brazeau C, Drakeley A, Lewis-Jones D, Vince G. Oncogene and tumour suppressor gene products during trophoblast differentiation in the first trimester. *Mol Hum Reprod* 1998; 4:477–481.
187. 187Haidacher S, Blaschitz A, Desoye G, Dohr G. Cell proliferation and apoptosis: Immunohistochemical evidence of p53 protein in human placenta and choriocarcinoma cell lines. *Hum Reprod* 1995; 10:983–988.
188. 188Athapathu H, Jayawardana MA, Senanayaka L. A study of the incidence of apoptosis in the human placental cells in the last weeks of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23:515–517.
189. 189Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y, Nelson DM. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000 May;278(5):C982-8.
190. 190Soleymanlou N, Wu Y, Wang JX, Todros T, Ietta F, Jurisicova A ve ark. A novel Mtd splice isoform is responsible for trophoblast cell death in pre-eclampsia. *Cell Death Differ*. 2005 May;12(5):441-52.

191. 191Brownbill P, Edwards D, Jones C, Mahendran D, Owen D, Sibley C ve ark. Mechanisms of alphafetoprotein transfer in the perfused human placental cotyledon from uncomplicated pregnancy. *J Clin Invest* 1995 Nov;96(5):2220-6.
192. 192Brownbill P, Mahendran D, Owen D, Swanson P, Thornburg KL, Nelson DM ve ark. Denudations as paracellular routes for alphafetoprotein and creatinine across the human syncytiotrophoblast. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Mar;278(3): R677-83.
193. 193Korsmeyer SJ. BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death. *Cancer Res*. 1999 Apr 1;59 (7 Suppl):1693s-1700s.
194. 194Gupta S. Molecular signaling in death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. *Int J Oncol*. 2003 Jan;22(1):15-20.
195. 195Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:647–656.
196. 196Maruo T, Ishihara N, Samoto T, Marakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Matsuo H. Regulation of human trophoblast proliferation and apoptosis during pregnancy. *Early Pregnancy* 2001; 5(1): 28-9.
197. 197Hengartner MO The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407(6805): 770-6.
198. 198Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997 Feb 7;88(3):355-65.
199. 199Staley K, Blaschke AJ, Chun J. Apoptotic DNA fragmentation is detected by a semi-quantitative ligation-mediated PCR of blunt DNA ends. *Cell Death Differ*. 1997 Jan;4(1):66-75.
200. 200Tomatır AG. Apoptoz; programlı hücre ölümü. *T. Klin. J. Med. Sci*. 2003, 23: 499-508.
201. 201Nagata S. Fas and Fas ligand: a death factor and its receptor. *Adv Immunol* 1994;57: 129– 144.
202. 202Runic R, Lockwood CJ, LaChapelle L, Dipasquale B, Demopoulos R, Kumar A ve ark. Apoptosis and Fas expression in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 8 3: 660–666.
203. 203Balkundi DR, Hanna N, Hileb M, Dougherty J, Sharma S. Labor-associated changes in Fas ligand expression and function in human placenta. *Pediatr Res*. 2000; 47(3): 301-8.

204. 204Hammer A ve Dohr G. Expression of Fas-ligand in first trimester and term human placental villi. *J Reprod Immunol.* 2000; 46 (2): 83-90.
205. 205Bamberger A, Schulte H, Thuneke I, Erdmann I, Bamberger C, Asa S. Expression of the Apoptosis-Inducing Fas ligand (FasL) in human first and third trimester placenta and choriocarcinoma cells. *J Clin Endoc Metab.* 1997; 82 (9): 3173-5.
206. 206Hsu C, Harirah H, Basherra H, Mor G. Serum soluble Fas levels in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(4):530-2.
207. 207Volpe E, Sambucci M, Battistini L, Borsellino G. Fas-Fas Ligand: Checkpoint of T Cell Functions in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2016 Sep 27;7:382. eCollection 2016.
208. 208Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev* 2005; 26: 877– 897.
209. 209Kauma SW, Huff TF, Hayes N, Nilkaeo A. Placental Fas ligand expression is a mechanism for maternal immune tolerance to the fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 8 4: 2188–2194.
210. 210Harris LK, Baker PN, Keogh RJ, Cartwright JE, Whitley GS, Aplin JD. Trophoblast-induced smooth muscle cell apoptosis during spiral artery remodelling involves Fas/Fas ligand interactions. *Placenta* 2005; 26: A77.
211. 211Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, Wareing M, Crocker IP, Baker PN ve ark. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 102–108.
212. 212Murakoshi H, Matsuo H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Expression of Fas/ Fas-ligand, Bcl-2 protein and apoptosis in extravillous trophoblast along invasion to the decidua in human term placenta. *Endocr J* 2003; 5 0: 199–207.
213. 213Eide IP, Isaksen CV, Salvesen KA, Langaas M, Gunther CC, Iversen AC ve ark. Fetal growth restriction is associated with reduced FasL expression by decidual cells. *J Reprod Immunol* 2007; 74:7 –14.

214. 214Abrahams VM, Straszewski-Chavez SL, Guller S, Mor G. First trimester trophoblast cell secrete Fas ligand which induces immune cell apoptosis. *Mol Hum Reprod.* 2004;10 (1):55-63.
215. 215Allison J, Georgiou HM, Strasser A, Vaux DL. Transgenic expression of CD95 ligand on islet beta cells induces a granulocytic infiltration but does not confer immune privilege upon islet allografts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Apr 15;94(8):3943-7.
216. 216Ashkenazi A ve Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science.* 1998; 281(5381): 1305-8.
217. 217Frangsmyr L, Baranov V, Nagaeva O, Stendahl U, Kjellberg L, MinchevaNilsson L. Cytoplasmic microvesicular form of Fas ligand in human early placenta: switching the tissue immune privilege hypothesis from cellular to vesicular level. *Mol Hum Reprod.* 2005;11(1):35-41.
218. 218Cheng J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC ve ark. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science* 1994; 263:1 759–1762.
219. 219Hoshimoto K, Hayashi M, Ohkura T: Plasma levels of soluble Fas during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;5 1:96–98.
220. 220Hsu CD, Harirah H, Basherra H, Mor G: Serum soluble Fas levels in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:530–532.
221. 221Thompson CB. Apoptosis. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology.* Lippincott-Raven Publishers. 1999.
222. 222Mountz JD ve Zhou T. Apoptosis and Autoimmunity. In: Koopman WJ ed. *A Textbook of Rheumatology: Arthritis and Allied Conditions.* LippincottWilliams & Wilkins 2001.
223. 223Jones BA ve Gores GJ. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. *Am J Physiol* 1997;273 (Gastrointest Liver Physiol 36) 1174-88.
224. 224Huppertz B, Kingdom JC: Apoptosis in the trophoblast – role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; 11 (6): 353-62.

225. 225Hu WS, Wang ZP, Dong MY, Wang HZ. Expression of Fas and Fas L in serum and plasenta of preeclamptic pregnancy and its significance, Zhejiang DaXue Xue Bao Yi Xue Ban. 2005; 34(6):499-502.
226. 226American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122–31.
227. 227Marzioni D, Mühlhauser J, Crescimanno C, Banita M, Pierleoni C, Castellucci M. BCL-2 expression in the human placenta and its correlation with fibrin deposits. Hum Reprod. 1998 Jun;13(6):1717-22.
228. 228.
229. 229.
230. 230.
231. 232Stepan H, Leo C, Purz S, Höckel M, Horn LC. Placental localization and expression of the cell death factors BNip3 and Nix in preeclampsia, intrauterine growth retardation and HELLP syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Oct 1;122(2):172-6.
232. 233Cali U, Cavkaytar S, Sirvan L, Danisman N. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and Bcl-2. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(1):45-8.
233. 234Aban M, Cinel L, Arslan M, Dilek U, Kaplanoglu M, Arpacı R ve ark. Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study. Tohoku J Exp Med. 2004 Nov;204(3):195-202.
234. 235Karakus S, Bozoklu Akkar O, Yildiz C, Sancakdar E, Cetin M, Cetin A. Serum levels of ET-1, M30, and angiopoietins-1 and -2 in HELLP syndrome and preeclampsia compared to controls. Arch Gynecol Obstet. 2016 Feb;293(2):351-9. doi: 10.1007/s00404-015-3803-1. Epub 2015 Jul 3.

235. 236Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, Boothby M, Matrisian LM. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. *Curr Biol.* 1999;9 (24):1441-7.
236. 237Kuntz TB, Christensen RD, Stegner J, Duff P, Koenig JM. Fas and Fas ligand expression in maternal blood and in umbilical cord blood in preeclampsia. *Pediatr Res.* 2001 Dec;50(6):743-9.
237. x227Aktulay A, Üstün Engin Y, Eyi Yapar EG, Yörük Ö, Haçerlioğulları N, Mollamahmutoğulları L. Nonreaktif NST ön tanısının düşük riskli gebeliklerde değerlendirilmesi. *The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology* 10 (37): 1542-1544 2013.
238. x228Ocak V, Demirkıran F, Sen C, Colgar U, Oçer F, Kilavuz O, Uras Y. The predictive value of fetal heart rate monitoring: a retrospective analysis of 2165 high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44(1):53-8.
239. x229Devoe LD, Jones CR. Nonstress test: evidence-based use in high-risk pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(4):986-92.



9.Ekler (Etik Kurul Onayı)

