

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GEBELİK YAŞINA GÖRE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLERİN
PLASENTA BULGULARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu İSKENDER MAZMAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şule YİĞİT

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatını öğrenirken bilgiye ulaşmak ve bu bilgiyi nasıl kullanacağımı öğrenmek en önemli sorumluluğum oldu. İlerleyen teknoloji ve iletişim sayesinde artık bilgiye ulaşabilmek parmaklarımızın uçlarında az zaman alan bir eylemken; bu bilgiyi nasıl ve ne şekilde kullanacağımızı ustalardan öğrenme gerekliliği, eski zamanlardaki kadar önemli kalmaya devam etti. Bu konuda pediatri eğitimim boyunca hekimlik sanatlarıyla, bilgi birikimleriyle ve örnek davranışlarıyla eğitimime katkıda bulunan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülsev Kale'ye, araştırma görevliliğim boyunca bana destek veren tez danışmanım Prof. Dr. Şule Yiğit'e ve Neonatoloji Ünitesi'nin değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Gülsevin Tekinalp, Prof. Dr. Murat Yurdakök ve Doç. Dr. Ayşe Korkmaz'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızın adeta mutfağı olan Pediatrik Patoloji Ünitesi'ne, Doç Dr. Zuhâl Akçören'e ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerine ayrıca teşekkür ederim.

Tüm bu süreçlerde her an desteğini bana hissettiren ve beni yalnız bırakmayan sevgili eşime ve aileme de çok teşekkür ederim.

Dr. Duygu İSKENDER MAZMAN

ÖZET:

İSKENDER MAZMAN, Duygu, Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerin plasenta bulguları. Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2011.

Yaptığımız çalışmada amacımız, intrauterin dönemde büyüme geriliği olan gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeklerin plasenta bulgularını incelemektir. Çalışmaya 2009 Şubat ile 2009 Ağustos tarihleri arasında hastanemizde doğan, gebelik yaşı 27-42 hafta arasında olan, doğum ağırlıkları 630-3500 g arasında değişen, gebelik yaşına uygun doğum ağırlıklı (AGA) 40 bebek ve 24 tane SGA olmak üzere toplam 64 bebek alındı. Bebeklerin prenatal takipleri hastanemizde yapıldı. Hiçbirinin doğumsal anomalisi veya intrauterin enfeksiyonu yoktu. Prenatal ultrasonografik değerlendirmeleri intrauterin büyüme geriliği (IUGR) dışında normaldi. Bebekler önce gebelik yaşlarına göre A, B, C olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup A (gebelik yaşı 37 hafta \leq), Grup B (gebelik yaşı $32 \leq < 37$ hafta olanlar) ve Grup C (gebelik yaşı 32 hafta $>$) olanlardan oluştu. Plasentalar tartıldı ve ışık mikroskopunda incelendi. Zamanında doğmuş SGA bebeklerin plasentaları AGA bebeklerinkine göre daha düşük ağırlıktaydı ($p < 0.05$). Mikroskopik bulgular ise 1) Fetal vasküler patoloji, 2) Maternal perfüzyon bozuklukları, 3) Kronik plasentitis, 4) Koryoamniyonit ve 5) Sınıflandırılmayan diğer bulgular olmak üzere 5 ana başlık altında toplandı.

%5'i aşan infarkt, sinsityal nodlarda artış, histiyositik intervillözitis/villitis SGA grupta fazlayken ($p < 0.05$); kronik desiduitis, akut koryoamniyonit, intervillöz trombohematom ve distofik kalsifikasyon AGA grupta SGA grubuna göre daha fazlaydı fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Tüm bulgular preterm ve term gruplar arasında aynı dağılımı gösterdi. Perivillöz fibrin birikimi her iki grup arasında benzerdi ($p < 0.05$) fakat SGA grupta daha masifti. Çalışmamızda plasentada iskemik hasara neden olan kronik olayların SGA ile birliktelik gösterdiği, hafif veya akut olaylarda ise fetal adaptasyon yeteneğinin devreye girerek fetal büyüme geriliğine karşı koruyucu bir etki oluşturduğu görülmüştür. Fetal büyüme geriliğinin uzun dönem komplikasyonları, fetal büyüme ve plasenta işlevleri

arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için bebeklerin nörolojik izlemelerine, olgu sayısının artırılmasına ve yeni biyomoleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: fetal büyüme geriliği, plasenta bulguları.

İNGİLİZCE ÖZET:

İSKENDER MAZMAN, Duygu, The Placental Findings in SGA Neonates. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara,2011.

This study aims to define the placental findings in small for gestational age (SGA). The study group consisted of 40 appropriate for gestational age (AGA) infants and 24 small for gestational age (SGA) infants , including their placentas. All of them were born and followed-up before birth in our center between February 1- August 1, 2009. The birth weights were varied between 630-3500 g. Their gestational age range were between 27-42 week. None of the cases had congenital anomaly or intrauterine infection. They were scanned using antenatal ultrasonography and had no abnormal findings except intrauterine growth restriction (IUGR). Infants were separated into three groups according to the gestational age. Group A (n=21): 37 ≤ weeks, Group B (n=27): 32≤ - <37 weeks, Group C (n=16): < 32 weeks. Each group had two subgroups as SGA or non-SGA. All placentas were weighed and examined microscopically. The placentas with SGA were more heavier than the placentas with AGA at term group (p<0.05).

The findings were grouped under five headings : 1) Fetal vasculer pathology, 2) Maternal malperfusion, 3) Chronic placentitis, 4) Chorioamnionitis, 5) Unclassified other findings.

Infarct (over 5%), increased syncytial knots and histiocytic intervillitis were more common in SGA group (p<0.05). However chronic deciduitis, acute chorioamnionitis, intervillous thrombohematom and dystrophic calcification were much more in AGA group, but it was not statistically significant (p>0.05). All of the results exhibited similarities in each subgroup (A,B,C). The rates of perivillous fibrin deposition in both groups were similar (p>0.05) but this finding were more massive in the placentas of SGA group. This study shows that chronic patterns of injury are significantly increased in placentas from pregnancies complicated by IUGR. If injury is acute or mild in placenta, then the fetal adaptation can compensate and prevent the fetal growth retardation. New biomolecular studies, larger groups and long-time neurological follow-up are needed to understand interactions between

the function of the placenta and the growth of the fetus and the long-term adverse outcomes of the 'restricted' newborns.

Keywords: fetal growth retardation, placental findings.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER, TABLOLAR ve RESİMLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Plasenta İşlevleri	2
2.2. Gebelik Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlığı ve İntrauterin Büyüme Geriliği	9
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	9
2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez	12
2.2.3. SGA Bebeklerin Akut Komplikasyonları	25
2.2.4. SGA ve Gestasyonel Yaş ilişkisi	26
2.2.5. SGA Bebeklerin Kronik Komplikasyonları	26
2.3. Plasenta ve Fetus İlişkisi	28
2.4. Plasentanın Patolojik Bulguları	29

2.5. İntrauterin Büyüme Geriliği Ve Plasenta Bulguları Arasındaki İlişki	36
3. MATERYAL VE METOT	40
3.1. Çalışma Grupları	40
3.2. Plasenta dokularının saklanması ve takibi	41
3.3. Preparatların hazırlanması ve incelenmesi	41
3.4. Bulguların Değerlendirilmesi	41
3.5. İstatiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	67
7. KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR

ADDA	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
AGA	Gebelik yaşına göre uygun doğum ağırlıklı
CMV	Sitomegalovirus
ÇÇDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
DNA	Deoksiribonükleik asit
EMR	Erken membran rüptürü
H 19	Histon 19
HİV	İnsan immünyetmezlik virüsü
IGF-2	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-6	İnterlökin-6
IUGR	İntrauterin büyüme geriliği
LGA	Gebelik yaşına göre fazla doğum ağırlıklı
MTHFR	Metilen tetra hidrofolat redüktaz
ROP	Premature retinopatisi
SGA	Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı
SSRI	Selektif serotonin geri alım inhibitörü
TORCH	Toksoplazma, others, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks Virüs
TNF	Tümör nekroz edici faktör
VA	Vücut ağırlığı
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

ŞEKİLLER, TABLOLAR ve RESİMLER DİZİNİ

<u>SEKİL NO:</u>	<u>SAYFA NO:</u>
Şekil 2.1. Villusların mikroskopik şematizasyonu	5
Şekil 2.2. Plasentada perfüzyon	5
Şekil 3.1. Olgulara ait akış şeması	40
Şekil 4.1. AGA ve SGA bebeklerin plasenta bulgularının karşılaştırılması	52
<u>TABLO NO:</u>	
Tablo 3.1. Plasenta bulgularının sınıflandırılması	42
Tablo 4.1. Gruplara göre plasenta ağırlıklarının ortalaması	44
Tablo 4.2. SGA ve AGA gruplardaki plasenta bulguları	45
Tablo 4.3. İntervillöz trombohematomun term plasentalardaki dağılımı	51
Tablo 4.4. İntervillöz trombohematomun preterm plasentalardaki dağılımı	51
<u>RESİM NO:</u>	
Resim 4.1.: İnfarkt alanı izlenen plasenta	46
Resim 4.2.: Villuslar etrafında sinsitiyal nodlarda artış	47
Resim 4.3.: İntervillöz alanda histiyositik hücre infiltrasyonu. Villuslarda mononükleer hücre infiltrasyonu	47
Resim 4.4.: Plasentada distrofik kalsifikasyon	48

Resim 4.5.: Membranlarda yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu. Koryoamniyonit ile birlikte umbilikal flebit.	49
Resim 4.6.: İntervillöz trombohematom	49
Resim 4.7.: Fetal obstrüktif vaskülopati. Fetal damarlarda obliterasyon	50
Resim 4.8.: Perivillöz alanda belirgin fibrin birikimi	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Canlı türlerindeki evrimin en önemli özelliği daha mükemmel ve karmaşık canlıları ortaya çıkarmasıdır. Tüm değişen koşullar, organizmanın adaptasyon özelliğiyle ortak çalışarak onu daha mükemmel hale getirmeye hizmet eder. Esasında insan genomu bu süreç içerisinde bir taraftan türün ve bireyin özelliklerinin aktarırken diğer taraftan da uygun ortam koşullarını programlamaktadır. 1953'te Francis ve Crick (1) ikili sarmalı (DNA) bulduğunda insanoğlu yaşamın bilgisini bulduğunu düşünmüştü. Şimdilerde ise bu dönüm noktasının üstünden yaklaşık elli yıl geçti ve artık bizler üçlü sarmalı konuştuğumuz günümüz koşullarına ulaştık. Artık genom her şeyin başlangıcı olmaktan ziyade gen-organizma-çevre üçlüsünde sürekli birbiriyle etkileşim halinde olan bir devrimin parçası haline geldi. Epigenetik anlayış genetiğin önüne geçti. Peki birbiri ile çok boyutlu ilişkisi olan bu bileşenlerden hangisi en önemlisiydi? Bu sorunun cevabını henüz veremeyiz. İnsan evrimi binlerce-milyonlarca yılı kapsayan bir olay olsa da bir insanın gözlemleyebildiği en muhteşem evrim anne karnında gerçekleşen embriyogenez ve fetal büyüme-gelişmedir. Anne ve babadan gelen genetik bilginin önderliğinde çoğalmaya başlayan zigot, onu mükemmel bir organizmaya dönüştürecek olan doğal çevreyi de bizzat kendi oluşturur. Zigot çoğalıp blastokist halini almaya başladıktan kısa bir süre sonra kendini besleyecek, gebeliği devam ettirecek, anne bedeninin farklı antijenik yapıya karşı uyumunu sağlayacak tam bir dokuyu yani *plasentayı* inşa eder. Sağlıklı bir gebelik ve sağlıklı bir bebeğin dünyaya gelmesi için öncelikle sağlıklı bir iç ortam gereklidir. Sağlıklı iç ortamdan sorumlu esas doku ise plasentadır.

Bu doğrultuda çalışmamızın amacı fetal büyüme geriliği olan bebeklerdeki plasental değişiklikleri incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Plasenta İşlevleri:

Plasenta anne ile fetus arasındaki besin maddeleri, gazlar ve çeşitli atıkların materno-fetal değişimini sağlayan bir organdır. Temel olarak gebelik ürünü olan fetusa aittir ve kökenini embriyodan alır. Embriyogenezin ilk safhalarından itibaren plasenta gebelik süresince fetusun geçirdiği evrelere uygun olarak anatomik ve histolojik yapısını değiştirir. Normalde her siklus sonu dökülerek uzaklaştırılan endometrium kontrasepsiyon sonrası *desidua* halini alır. Döllenmiş yumurta yani zigot ilk 72 saatlik mitoz bölünmelerini gerçekleştirdikten sonra artık 8-16 hücreli *morula* safhasına gelmiş olur (2). Bu dönemdeki hücelere *blastomer*, bu dönemdeki gebelik ürününe ise, içinde bir miktar sıvı boşluğu bulundurduğu için, *blastokist* denir. *Blastokist* artık implantasyon için hazır bir yapıdır ve uterin kaviteye yerleşir. *Blastokistte* durmaksızın bölünmeye devam eden hücreler vardır. Bu hücreler gelecekteki fonksiyonlarını belirleyecek olan temel iki hücre grubuna ayrılırlar. İki ayrı yapılanmaya sahip bu hücre grupları *embriyoblastlar* ve *trofoblastlar* olarak adlandırılır. *Embriyoblastlar* temel olarak embriyo ve amniona köken oluşturur. *Trofoblastik* doku da gebeliğin sürdürülmesi için gerekli olan *desiduanın* ve fetusun sağlıklı dünyaya gelmesi için mutlak gerekli olan plasentanın temelini oluşturur.

Gebelik endometriumu olan *desidua* implantasyonun olduğu bölgede *desidua bazalis*, implantasyon dışında kalan ve kaviteyi çevreleyen diğer bölgelerde *desidua kapsularis* ve geri kalan uterin iç yüzeylerde ise *desidua vera* adını alır. Gebelik materyali büyüdükçe *desidua kapsularis* ile villöz yapılar arasında yakın temas olur ve bu bölgedeki villöz yapılar dejenerasyona uğrar. Artık bu dejenere ve düzgün zar yapısına *koryon leave* adı verilir. Villus yapılar ise esas olarak *desidua bazalite* yer alır ve plasentanın temel fonksiyonel ünitesi olan kotiledonların ana yapıtaşlarını oluşturur (3). Her kotiledon terminal bir uterin arter etrafında besin maddeleri ve gazların alış-

verişini sağlayan tek bir ana villus yapısından oluşur. Normal term bir plasentada ortalama olarak 100 kotiledon bulunması beklenir. Birkaç kotiledon bir araya gelerek lobülleri, lobüller de bir araya gelerek lobları oluşturur. Makroskopik olarak gözlemleyebildiğimiz yapı lobüllerdir. Term bir plasenta tüm bileşenleri ile beraber yaklaşık olarak 2-3 cm kalınlığında, 15-20 cm çapında ve ortalama 500 gram ağırlığındadır (4).

Plasentanın *desidua bazalis* ile komşu olan kısmına *bazal plak*, fetusa komşu olan ve villöz parankimi örten kısmına ise *koryon plak* adı verilir. Embriyogenez süresince trofoblastlar da embriyoblastlar gibi hızla çoğalarak plasental yapıyı oluştururlar. Trofoblastların çoğalarak desiduaya invaze oldukları bölgede fibrinoid dejenerasyon oluşur. *Nitabuch tabakası* adını alan bu bölgede maternal ve fetal hücreler karşı karşıya gelmişlerdir. *Nitabuch tabakasının* temel fonksiyonu immunprotektif bir bariyer oluşturmaktır. Gebelik süresince villusların yapısında önemli birçok değişiklik olur. İlk trimesterde immatur villuslar 0.17 mm, ikinci trimesterde 0.07 mm, üçüncü trimesterde matur terminal villuslar 0.04 mm çapındadırlar. Villus çaplarındaki değişikliklerle birlikte stroma ve vasküler yapılarda da değişiklikler görülür (4).

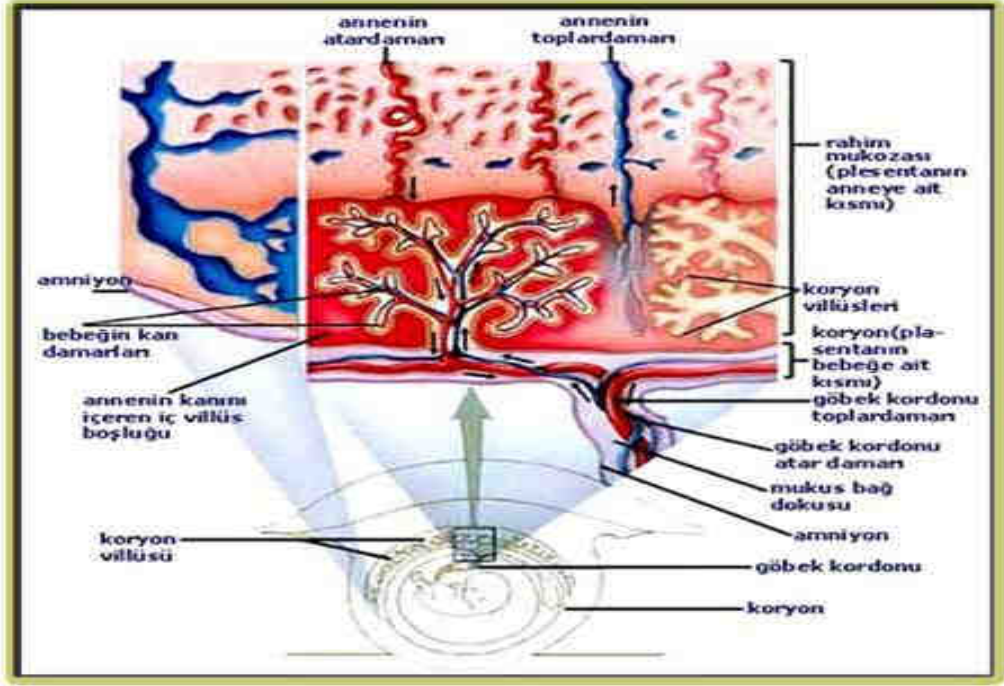
Stroma ekstraembriyonik mesodermden, trofoblastik tabaka da sito ve sinsitiyotrofoblastlardan oluşur. Birinci trimesterde villöz stroma çok gevşek, plasental makrofaj ve Hofbauer hücre sayısı az, kan damarları küçük ve merkezi yerleşimlidir. İkinci trimesterde villöz stroma daha kompakt ve kollajenden zengin, villöz kapillerler daha fazla sayıda ve geniş olup periferik yerleşimlidirler. Üçüncü trimesterde stroma incelmış ve çok sayıda genişlemiş damarların arasına sıkışmıştır. Gebeliğin başında damarsal yapılar daha az alan kaplarken gebeliğin ilerleyen dönemlerinde giderek hızlanan büyümeyi ve artan ihtiyaçları karşılamak için kapiller sayısı ve yüzey alanları artar (2,3).

Postkonsepsiyonel üçüncü hafta (21. gün), trofoblast kolonları içindeki mesodermal hücrelerden hemanjiogenik prekürser hücrelerin ortaya çıktığı

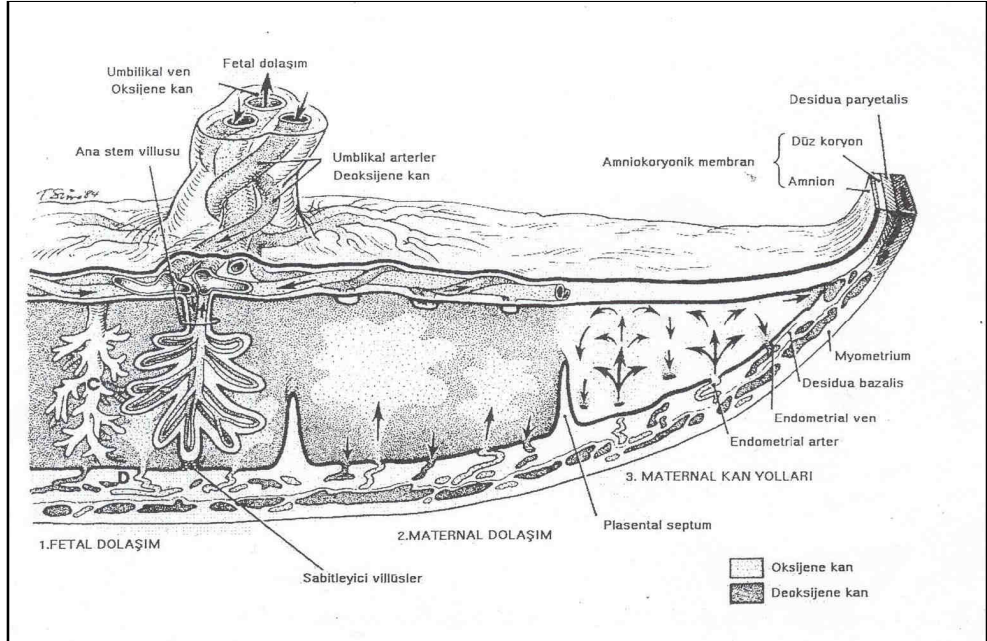
dönemdir ve plasentada damarlanmanın başladığı anlamına gelir. Normal bir villus yapıyı horizontal bir kesitte kesecek olursak halkanın en dış kısmında sinsityotrofoblastlar, onun altında tabaka halinde uzanan sitotrofoblastlar, bu halkanın içini dolduran mesenkimal yapı ve içinde arteryel venöz yapıları görmüş oluruz (şekil 2.1. ve şekil2.2.). Bu temel yapı tüm hayati alış-verişlerin yapıldığı yerdir (3).

Yapısal olarak tersine bir ağaca benzeyen villuslar, intervillöz aralıkta maternal kandan oksijen ve besin maddelerini absorbe eder ve geliştirmekte olan fetusa umbilikal ven yoluyla süstrat transportunu sağlarlar. Fetal atık maddeler ise hipogastrik arterlerin devamı olan umbilikal arterler vasıtasıyla maternal kana atılırlar.

Plasenta besin ve gaz alış-verişleri dışında immünolojik açıdan da çok önemli işlevler üstlenmiştir. Fetal mesoderm kökenli olan villöz stromada fetal damarları çevreleyen kontraktıl hücreler, konnektif doku hücreleri ve değişik sayıda makrofajlar (Hofbauer hücreler) bulunur. Fetal damarları çevreleyen kontraktıl hücreler, parakrin etkileriyle fetal damarların kontraksiyon ve dilatasyonunu, bu yolla da fetal dolaşımı ve materno-fetal perfüzyonu düzenlerler. Konnektif doku hücreleri heterojen bir grup oluştururlar ve konnektif doku elemanlarını üreterek villusun stabilitesini sağlarlar (5).



Şekil 2.1.: Villuslarının mikroskopik şematizasyonu.



Şekil 2.2.: Plasentada perfüzyon.

Hofbauer hücrelerin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte salgıladıkları büyüme faktörü ve sitokinlerle villus yapısında bulunan hücrelerin büyüme ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir (3). Terminal villuslar, plasentanın bazı bölgelerinde fetal

kapillerlerle birleşerek vaskülosinsitiyal membranları oluşturur. Bu olgunlaşma döneminin sonunda sinsitiyotrofoblastlarda incelmeye, sitotrofoblastlarda da yer yer azalma olur. Böylece ortalama villöz çap küçülür ve esas damar yüzey alanları artmış olur. Sonuçta büyüyen fetusa paralel olarak plasental ünitelerdeki bu değişimlerle maternal-fetal dolaşımdaki direnç azalmış olur. Matür bir plasentada maternofetal dolaşım için fonksiyon gören yaklaşık 12 m² lik bir villöz alan sözkonusudur. Maternal kanın intervillöz aralıkta staz ve türbülansı plasentada fibrin depolanmasına yol açar. Plasentada bulunan fibrin depoları belli bir düzeye kadar fizyolojik olmasına rağmen buldukları alan ve oranla ilişkili olarak fetal büyümeyi etileyebilmektedir (4). Fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri uteroplazental kan akımıdır (6). Spiral arter ve daha proksimalindeki arterlerin tonus değişiklikleri uteroplazental akımı belirleyen temel etkenlerdir (7). Gebelik süresince bu kan akımı tedrici olarak artar ve uterusu gelen kan akımının %40'ı kotiledonlara gider. Gebeliğin başlangıcında 0.5-1.0 ml/dk/g iken term bir plasentada bu akım 4ml/dk/g'a yükselmektedir (8). Mevcut kan miktarının artmasına paralel olarak damar yüzey alanı da artar. Gebelikte uterin damar sayısında veya arteriyel tansiyonda herhangi bir artış sözkonusu değildir (9).

Plasental akımın artışının asıl nedeni vasküler yapılarıdaki vasodilatasyondur. Akımdaki bu artış fetal ihtiyacın çok üstündedir ve bu sayede fetus ani kan akımı azalmalarında hipoksiden korunmuş olur. Ancak gebeliğin indüklediği hipertansiyon gibi patolojilerde plasental vasküler yapıların kan akımını kontrol eden faktörlerde bozukluklar oluşur, normalde olması gereken spiral arter medial tabaka dejenerasyonu yetersiz kalır ve sonuçta gereken akım değişiklikleri sağlanamaz. Spiral arterlerin trombüsle tıkanmış olması da plasental infarktüsle sonuçlanır ve plasental akımı bozar (10). Bu durum iskemik nekrozla sonuçlanır. Plasental infarktüsler zamanında doğmuş ve sağlıklı fetus plasentalarında da görülebilir fakat yapılan çalışmalar göstermiştir ki özellikle intrauterin büyüme geriliği, fetal hipoksi ve hatta intrauterin ölüm söz konusu olan olgularda bu oran artmakta ve diğer

lezyonlarla birlikteliğin arttığı göze çarpmaktadır (11). Plasentanın madde alış-verişinde temel olarak 5 mekanizma vardır (5,12):

1) Oksijen, karbondioksit, sodyum ve su gibi maddelerin geçtiği *basit difüzyon*dur. Gececek olan maddenin fetal ve plasental plasmadaki konsantrasyon farkına bağlı olarak geçiş gerçekleşir. Basit difüzyondaki geçişi etkileyen bir diğer faktör de uteroplasental kan akım hızıdır. İlaçların plasentadan geçişleri farmakokimyasal yapılarına ve serbest ilacın konsantrasyon farkına bağımlı olarak basit difüzyonla gerçekleşir.

2) Gradient farkından bağımsız olarak geçen glukoz gibi maddeler *kolaylaştırılmış difüzyon* yoluyla geçiş gösterirler.

3) Bir diğer geçiş yolu konsantrasyon farkından tamamen bağımsız olarak, hatta bu farka rağmen gerçekleşen *aktif transport*tur. Suda çözünen vitaminler, esansiyel aminoasitler başlıca aktif transport ile geçen maddelerdir.

4) Bunların haricinde daha büyük biyomoleküller sinsitiotrofoblastik tabakadan *psödopotlar* aracılığıyla fetusa geçerler. Bu maddelerin başında bazı yağ bileşikleri, viruslar, transferrin ve demir gelir.

5) Bazı patolojik durumlarda plasenta bariyeri yer yer bütünlüğünü kaybeder ve bu nedenle başta anne kanının fetusa geçmesi ve onu sensitize etmesinde olduğu gibi geçişler de sözkonusu olabilir.

Plasenta gelişmekte olan fetus için beslenme, solunum ve ekskresyon fonksiyonlarının yanında güçlü bir endokrin doku olarak da işlev görür. Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron hormonu başlangıçta corpus luteumden salgılanırken gebeliğin ilerleyen süreçlerinde bu görevi plasenta üstlenir. Gebeliğe özgü ve fetusun büyüme ve gelişmesinde görevli olan birçok protein ve faktörler de plasentadan sentezlenir (13).

Tüm bu işlevsel ve sentez fonksiyonuyla plasenta kendi içinde adeta bir organizma gibi davranır ve fetusun büyüme ve gelişmesini sağlar. Farklılaşmada en önemli rol plasentanın öncül hücrelerinin karşılaştığı iç ortam koşullarıdır. Sinsitiyotrofoblastların villöz yapıları sarması esnasında gerçekleşen en ufak değişimler bile fetusa gelen kan akım dirençlerini etkilemekte, bunun sonucunda yetersiz beslenen ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler dünyaya gelmektedir (14).

Plasenta tamamen fetus ilişkili bir doku olduğundan gebeliğin sona ermesi ve fetusun dünyaya gelmesi ile plasenta da görevini tamamlamış olur. Travay biterken fetusun doğumundan hemen sonra plasenta da doğurtulur. Hekimin veya ebenin plasentaya henüz doğum odasında iken yapacağı ilk gözden geçirme işlemi çok önemlidir. Makroskopik olarak plasenta büyüklüğü, kotiledon sayısı, plasentanın rengi, ağırlığı fetusu yansıtan bulgular içerebilir (15). Hatta plasentanın kokusu bile enfekte olmuş, erken membran rüptürlü (EMR'li) yenidoğanlarda son derece önemli bir bulgudur. Bundan sonraki aşama plasentanın mikroskopik incelemesidir (13,15).

Yapılan bilimsel çalışmalar plasentadaki bir çok lezyonun yenidoğanı etkileyen bir sonuca işaret edebileceğini saptamıştır (14,15). Önceden plasental patolojilerin sadece yenidoğan dönemine yansıyan bulgular olduğu düşünülürken son yıllarda elde edilen veriler göstermiştir ki plasentaya ait bulgular hem yenidoğan dönemi, hem de ileriki yaşam açısından son derece önem taşımaktadır (16-22).

2.2. Gebelik Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlığı ve İntrauterin Büyüme Geriliği:

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji:

Yenidoğanın iyiliğini belirleyen en önemli parametrelerden biri onun doğum ağırlığı ve doğum haftasıdır (23). Bundan 60-80 yıl kadar önce gebelik yaşının tayinindeki güçlüklerden dolayı yenidoğanın sağlık durumunu belirlerken genelde sadece doğum ağırlığı kullanılmaktaydı. 'Prematurite 've 'Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek 'tanımları net olarak ayrılmamıştı. 2500 gramın altındaki bebekler preterm olarak değerlendirilmekteydi (24). Bu durum doğum ağırlığı 2500 gramın üstünde olan fakat gebelik yaşı 37 haftadan küçük olan bebeklerin risklerini belirlemede eksik kalmaktaydı. Daha sonraki gelişmelerle yenidoğan bir bebeğin sağlık durumunu değerlendirirken gebelik yaşını bilmenin önemi giderek daha iyi anlaşılmıştır. Bu sayede prematurite ve/ veya fetal malnutrisyonun ayrımı daha kesin olmuştur ve riskleri daha iyi öngörülmüştür. O tarihlerden günümüze ulaşan genel uygulama son adet tarihi üzerinden tahmini doğum zamanını belirlemeye dayanan Naegele formülüdür (25). Buna göre 260-294 gün arasında doğan tüm bebekler *zamanında doğmuş* veya *term* olarak kabul edilir.

1970'lerde ultrasonografik yöntemler henüz gelişmediğinden gebelik yaşını tespit etmede Ballard ve Dubowitz yöntemleri kullanılmaktaydı (25). Her iki yöntem de bebeğin doğumundan sonra yapılan fizik muayene bulgularına dayanır ve hekime doğum öncesi fikir vermede yetersiz kalmaktadır. Gebelik yaşının gebe tarafından net olarak bilinmemesi ise gelişmekte olan ülkelerdeki bir diğer sorundur. Son yıllarda ultrasonografik yöntemlerin gelişmesi ile fetusa ait ölçümler yapılabilmektedir. Bu ölçümlerle beraber fetal büyüme değerlendirilebilmekte ve perinatal komplikasyonlar öngörülebilmektedir (26,27).

Günümüzde fetal ağırlık halen büyüme ve gelişmenin en önemli göstergelerinden biridir (6). Son yıllarda gebe kalma yaşı ilerlemiştir ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Buna bağlı olarak intrauterin fetus sayısı ve yüksek riskli gebelikler de artmış, bu sayede preterm ve/ veya gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerle daha sık karşılaşmaya başlanmıştır. Örneğin bazı ülkelerde son 20 yılda ikiz gebeliklerde 2 kat, üçüz gebeliklerde 4 kat artış bildirmiştir (28).

Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı -2 SD sapma gösteren veya 10. persentilin altında kalan yenidoğan bebekler *gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı* (SGA), 10. ila 90. persentil arasında kalan bebekler *gebelik yaşına uygun doğum ağırlıklı* (AGA), $+2$ SD sapma gösteren veya 90. persentilin üzerinde olanlar da *gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlıklı* (LGA) olarak kabul edilirler (29). SGA infantlar premature olabildiği gibi term de olabilirler. SGA ve prematürelilik neonatal dönemde önemli riskler taşımaya rağmen bazen zamanında doğmuş bir SGA herhangi bir patoloji sözkonusu olmaksızın yapısal olarak küçük kabul edilir (30). Ama son araştırmalarda patolojik bir neden saptanmasa bile SGA olmanın neonatal ve ileri dönem komplikasyonlar açısından risk taşıdığı öne sürülmüştür (31).

SGA doğumlar tüm canlı doğumlar arasında %2,3-10 arasında değişen sıklıklarda görülürler (32,33). Bazı ülkelerde bu oran daha yüksek bildirilmiştir. Bu bildirimlerin içeriğine dikkat edildiğinde düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) ve intrauterin büyüme geriliğinin (IUGR) beraber değerlendirildiği dikkati çeker. Bununla birlikte fetal ağırlığın ölü doğumlarda canlı doğumlara oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir (34).

Fetal büyüme geriliği asimetric veya simetric olabilir. Gebeliğin erken safhalarında (gestasyonel 3. ila 7. haftalar) tüm organlarda hücre sayısında artış ve organogenez olduğu için bu dönemdeki etkilenmeler daha geniş etki yaratarak simetric fetal gelişme geriliğine yol açar (2,3). Gebeliğin daha ileri safhalarında olan büyüme geriliği ise daha ziyade asimetrictir. Simetric fetal

büyüme geriliği olguların %20-30'luk kısmını oluştururken, asimetrik büyüme geriliği olan fetuslar geri kalan çoğunluğu oluşturur (35). Fetal nedenli büyüme geriliği olanlar genelde simetrik IUGR ile karşımıza çıkar. Tüm bu ayrımlara rağmen bazen her iki durumu bir arada görebiliriz. Asimetrik IUGR'de mekanizma olarak "baş-koruyucu fenomen" ileri sürülmüştür. Burada sistemik dolaşım içerisinde dalak, surrenal bezler, koronerler ve beyine giden kan akımının korunması nedeniyle önce vucut ağırlığı, sonra boy ve en son baş çevresinin etkilenmesi beklenir (36).

IUGR fetusu ilgilendiren bir terimken *gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA)* yenidoğanla ilgilidir. SGA anne karnında başlayan bu olumsuz sürecin doğumdan sonraki kısmını tanımlar. Her ne kadar fetal büyüme geriliği hemen daima altta yatan patolojik bir süreci düşündürse de gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde her zaman bir patoloji bulunmayabilir. Bazen yapısal olarak küçük bebekler herhangi bir patoloji taşımadıkları halde SGA olabilirler (30,37).

Diğer taraftan gebelik yaşına göre 10. persentilin üstünde doğum ağırlığına sahip bir bebek için de intrauterin dönemde büyüme geriliği sözkonusu olabilir. Burada en önemli olan obstetrisyenin *fetal büyüme hızını* belirlemesi ve bu hızda duraksama sözkonusu olduğunda bunu en erken dönemde saptamasıdır. Her iki durumda da hem yenidoğan döneminde hem de uzun vadede mortalitesi ve morbiditesi yüksek komplikasyonlar sözkonusudur (38-40).

Fetal büyümeyi değerlendirmede en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir. İkinci ve üçüncü trimesterde yapılacak olan ultrasonografilerde temel olarak dört parametre bakılarak tahmini fetal ağırlık hesaplanır. Bunlar biparietal çap, baş çevresi, femur uzunluğu ve karın çevresidir. Bu metodla yapılan tahmini ağırlık subjektivite içerse de yaklaşık %10'luk bir hata payı ile gerçek değerini öngörebilir. Bunlardan prediktif değeri en yüksek olan karın çevresidir. Karın çevresi normal büyüme eğrisinin % 10 veya daha

fazlasından fazla sapma gösterirse bu durum sıklıkla fetal büyüme geriliğinin bir göstergesidir (6,41).

Bebeklerin doğum ağırlığı ile ilgili bir diğer terim ise düşük doğum ağırlığıdır. *Düşük doğum ağırlığı* terimi doğum kiloları 2500 gramın altında olan tüm bebekleri kapsar (42). Bu tanım kapsamına hem gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı zamanında doğmuş bebekler hem de zamanından önce dünyaya gelmiş fakat gebelik yaşına uygun ağırlıkta olan yenidoğan bebekler dahildir. Gebelik yaşından bağımsız olarak yapılan doğum ağırlığı sınıflandırmasında doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan bebekler *çok düşük doğum ağırlıklı* (ÇDDA), 1000 g'ın altında olanlarsa *ileri derecede veya aşırı düşük doğum ağırlıklı* (ADDA) olarak adlandırılırlar (43).

Saenger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar tüm canlı doğumlar arasında % 10 oranında saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan bebeklerin takiplerinde her on bebekten birinin ilk 2 yaşta normal büyüme eğrisini yakalayamadığı gözlenmiştir (44). Genelde beklenen SGA bebeklerin ilk 4 yaşta hedef büyümeyi yakalamalarıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu süre 8 yaşına kadar uzayabilmekte aşırı düşük doğum ağırlıklılarda ise bazen hedef büyüme hiç yakalanamamaktadır (45-47). Sekiz yaşından sonra hala 3 persentilin altında olan çocuklar büyüme hormonu yeterliliği açısından değerlendirilmeli, gerektiğinde ileri tetkik ve tedavi kapsamına alınmalıdır (48).

2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez:

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki SGA nedenlerinin sıralaması değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde plasental vasküler anomaliler ve sigara kullanımı ön sıralarda yer alırken gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyona ve malnutrisyona bağlı nedenler daha ön plandadır (40). Özellikler Afrika

ülkelerinde enfeksiyonlara bağlı SGA nedenlerinden en başta geleni sıtmadır (49). Etiyolojide suçlanan faktörler şunlardır (40,44):

1) Maternal faktörler:

Yaş

Irk

Boy

Gebelik öncesi ve gebelikteki VA

Sosyoekonomik düzey (gelir ve çalışma koşulları)

Stres

Toksik madde maruziyeti

Sigara içiciliği(pasif veya aktif)

Daha önce SGA'lı bebek doğurma öyküsü

2) Fetal faktörler

Genetik

Kromozomlar

Enfeksiyonlar

Cinsiyet

3) Utero-plasental faktörler(fetomaternal):

1) **Maternal Faktörler:**

Annenin yaşı bebeğin intrauterin gelişmesi açısından önemlidir. Erken yaş ve ileri yaş farklı açılardan risk oluşturur (40). Sağlıklı fetusu dünyaya getirecek annelerin en uygun gebe kalma yaş aralığı ise genç erişkinlik (21-34 yaş) dönemidir. Adölesan gebelikler ve ileri anne yaşı gebeliklerinde perinatal sorunlara ve gebelik komplikasyonlarına daha sık rastlanır. Bu durumun nedenleri olarak kötü obstetrik takip, düşük eğitim ve düşük sosyo-ekonomik koşullar suçlanmıştır (50). Bunun yanında ileri yaş gubu gebeleri içerisinde tip 2 diabetes mellitus, gebelik ilişkili hipertansiyon, preeklampsi, kromozom

anomalilerinin daha sık görülen bulgular olduğu ve bu gebelerde sezaryen oranının nispeten sık olduğu gözlenmiştir (40).

Fetal gelişmeyi etkileyen bir diğer faktörler ırk ve yaşanılan çevredir. Yapılan bir çalışmada yüksek irtifada yaşamının doğum ağırlığı üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma 3640 m rakımlı başkent La Paz'da yaşayan Latin ve Avrupalı annelerin bebekleri karşılaştırılarak yapılmıştır. 1343 gebe ve bebek üzerinden yürütülen çalışmada bebeklerin ırklara göre farklılıkları kaydedilmiştir. 10.000 yılı aşkın zamandır yüksek irtifada yaşayan Latin ırkı ve o bölgeye yeni göç etmiş Avrupalı göçmenler arasındaki farklar incelenmiştir. Sonuç olarak diğer SGA nedenleri hesaba katılarak değerlendirildiğinde yüksek rakımda yaşayan Bolivyalı bebeklerin doğum ağırlıklarının parite, beden ölçüleri, sigara ve sosyo-ekonomik düzeyden bağımsız olarak Avrupalı göçmenlerin bebeklerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca her iki grup içinde paternal etkinin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. Aynı çalışma grubunun daha önceki bir çalışmasında da benzer sonuçlar çıkmıştır (51,52).

Kronik hipoksi fetal büyümeyi olumsuz etkiler. Fakat bu olumsuz durum, evrimsel süreçlerin başından itibaren yüksek rakımda yaşamaya alışmış ve bir çeşit doğal seleksiyonla yüksek rakıma direnç geliştirmiş canlılarda, doğum ağırlığını azaltıcı etkisini nispeten yitirmiştir. Diğer taraftan yüksek rakımda yaşamaya yeni başlamış ve bu direnci henüz geliştirememiş canlılarda kronik hipoksinin fetal büyümeyi kısıtlayıcı etkisi daha belirgin hale gelmektedir. Çalışmalarında temel olarak epigenetik etkilere değinmekte ve bu değişimin çevre ve gen etkileşimi çerçevesinde bir sonuç olarak ortaya çıktığı ileri sürmektedirler (52).

Anne baba boyu intrauterin büyüme hızını etkilemeleri açısından son derece önemlidir Harvey ve arkadaşlarının (53) 278 genç erişkin gebe ile yaptıkları çalışmada babanın iskelet ölçüleri ve bebeklerin 2 haftalıkken dual X real absorpsiyometri ile elde edilen beden kemik yoğunlukları karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın sonucunda erkek (n=142) ve kız (n=136) bebeklerin gebelik yaşları, doğum ağırlıkları, beden yağ oranları arasında anlamlı bir fark bulunmazken; yüzey alanları, beden mineral bileşenleri ve kemik mineral yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Erkek ve kız bebekler babalarının yüzey alanları, beden mineral bileşenleri ve kemik mineral yoğunlukları açısından ayrıca karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında bazı farklar ortaya çıkmıştır. Kız bebeklerin ölçümlerinin baba ölçümleriyle daha doğrusal bir ilişkisi olduğu, erkek bebeklerinse babalarınınkiyle herhangi bir orantı göstermediği görülmüştür. Bu sonucu açıklayacak bazı görüşlere yer verilmiştir (54). İlk görüş, maternal ve paternal genetik etkilerin fetal gelişimin erken safhalarında genomun maruz kaldığı bazı epigenetik modifikasyonlara bağlı olarak değişebileceği üzerinde durur. Bu epigenetik faktörlerden biri *genomik imprinting*dir. *Genomik imprinting*te anne ve babadan gelen allelerden sadece bir tanesi eksprese olur. Bu 'random'/*mozaik monoallelilik anlatım* demektir. İmprint edilen gen ise metillenmek suretiyle susturulmuş olur. İnsan genomuna ait yaklaşık 40 genin imprint olduğu ileri sürülmektedir. Genlerin fenotip üzerindeki etkilerini fertilizasyon sürecinde gerçekleşen paramutasyonlar, DNA demetilasyonları ve histon modifikasyonları gibi faktörler etkilemektedir. Bu sonuç anneden gelen etkinin içortamı belirleyen çevresel faktörlerde ana belirleyici rol oynamasına karşın babanın sunduğu tek belirleyicinin paternal genler olduğu görüşünü güçlendirmektedir. Fakat genlerin de içortamdaki bazı etkileşimleri erken fetal süreçler esnasında değiştirebileceği, böylece fenotipi etkileyebileceği bu bakış açısına ilave edilmektedir. Çalışmada 'gender / imprinting interaction' hipotezine atıfta bulunulmuştur. Aksi takdirde erkek bebekler ve kız bebekler arasında bu fark ortaya çıkmazdı. Özetle çalışmanın sonucunda annenin beden yapısından bağımsız olarak kız bebeklerde, erkek bebeklerdeki nispeten baba iskelet ölçüleri ile doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur (53). İntrauterin progamlama erişkinlik dönemindeki nihayi kemik yoğunluğu açısından ve yaşlılık döneminde osteoporoz ve patolojik kırıkları öngörmek bakımından önem taşır (55).

Annenin sistemik sağlık problemleri doğrudan veya dolaylı olarak fetusun büyüme ve gelişmesini etkiler. Bu etkileşimde farklı mekanizmalar suçlanmıştır. Preeklampsi, eklampsi ve hipertansiyon gibi durumlarda vaskulopati oluşur ve direk olarak plasental perfüzyon bozar. Fakat gebelikteki hipertansiyonda kullanılan ilaçlarla kan basıncı regülasyonu yapılmış olmasına rağmen yine de fetal büyümenin geri kaldığı saptanmıştır(56). Bu tür durumlarda damar cidarında meydana gelen geri dönüşümlü değişimlerin yanında substrat geçirgenliği etkileyen kalıcı bazı değişiklikler sözkonusudur. Sağlıklı gebeliklerde renin-anjiotensin-aldosteron sistemi tüm basamaklarda aktifleşir. Bunda annenin ve fetus dokularının beraber katkısı vardır. Bu yolağın aktivasyonu gebeliğin devamı için gereken uygun perfüzyon desteği için gereken fizyolojik vasküler değişiklikleri sağlar. Fakat preeklampitik annelerde bu değişimin dengesi bozuktur ve diğer aşırı uca kayarak adeta vaskülopati halini alır. Gelişen bu vaskülopati fetusun beslenmesini ve dolayısıyla büyümesini bozar. Preeklampsi ve gebeliğin tetiklediği hipertansiyona bağlı vaskülopatilerde trofoblastların uterusu invazyonunda hatalar olduğu ileri sürülmüştür (10,57). Bu hatalı invazyona immünolojik nedenler de katkıda bulunur.

Preeklampside tansiyon artmasının nedeni olarak dokuda yükselmiş olan anjiotensin II ve reseptör düzeyinde cevabın bozulması suçlanmıştır. Bunun sonucunda plasentada üretilen VEGF, VEGF reseptörleri, VEGF antagonistleri ve azalmış plasental büyüme faktörü damarlarda gereğinden fazla dirence yol açar. Böylece uterin arterlerin intimal tabakaları kalınlaşmakta, fibrinoid dejenerasyon gelişmekte ve bu vaskulopati sonucu fetal beslenme bozulmaktadır (57,58). Sonuç olarak bir tür vasküler maladaptasyon, endotelial disfonksiyon, artmış vasomotor tonus, anjiotensine ve norepinefrine cevabın artması ve sonuçta multiorgan disfonksiyonu ortaya çıkmış olur. Hipertansiyonla ilişkisiz olarak da plasentada yer alan bu patolojik değişimlerin fetal büyüme olumsuz yönde etkilediği görülmüştür (58).

Gebelerin yaşam koşulları, çalıştıkları ortam, sosyo-ekonomik düzeyleri, diğer aile bireylerinin çokluğu ve sağlık durumları da doğacak bebeğin gelişme durumunu etkiler (59). Burada sadece beslenme ve bakım eksikliğinden değil aynı zamanda strese maruziyet te etkilidir. Romo ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışmada risk faktörleri olarak ırk, yaş, boy, gebelik öncesi vücut ağırlığı, ponderal indeks, gebelik süresince ölçülen kan basıncı, daha önceden SGA'lı bebeğe sahip olma, sosyo-ekonomik düzey, yaşanan ortam, göç, aylık gelir, beslenme, çalışma koşulları, gebelik süresince toplam çalışılan ay ve günlük ayakta kalma süresi, uyku miktarı, sigara, alkol, ilaç ve kahve alımları incelenmiştir. Sonuç olarak, sigara, annenin stres düzeyi, gebelik süresince toplam çalışma süresi (günlük çalışma ve ayakta kalma miktarı) ve ebeveyn boyları doğum ağırlıklarını etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Kuzey Karolayna Üniversitesi(ABD)'nden bildirilen bir çalışmada 2711 beyaz gebe çalışma süreleri ve fetal gelişim açısından karşılaştırılmış, sonuçta haftalık 40 saatten fazla çalışan gebelerin gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (61).

Sigara kullanımı önlenemez IUGR'nin halen en sık nedenidir. Karçaltıncaba ve arkadaşlarının (62) yaptığı bir çalışmada gebelik öncesi fazla sigara içme alışkanlığı olanlarda, gebelikte sigarayı bırakma oranının daha az olduğu, bunun sonucu olarak düşük doğum ağırlığı ve SGA riskinin arttığı saptanmıştır. Adı geçen çalışmada pasif içicilik oranının 1020 gebe arasında %69,2'ye ulaştığı, aktif ve pasif içiciliğin her ikisinin de doğum ağırlığını önemli ölçüde etkilediği belirtilmiştir. Sigara içen annelerin bebekleri; doğum ağırlığı dışında doğumdaki boy, abdominal çevre ve baş çevresi açısından da içmeyen anne bebeklerine göre daha küçük ölçüdedirler (63). Başka bir çalışmada günlük her bir sigaranın doğum ağırlığını yaklaşık 13 gr azalttığı ileri sürülmüştür (64).

Sigara içimi sadece doğum ağırlığını etkilemekle kalmaz; hayvan deneylerinde de gösterildiği gibi akciğerin gelişmesinde rol alan genlerin ekspresyonunu baskılar. Bu durum çocukluk döneminde astım, kronik akciğer

hastalığı ve ‘hışıltılı bebek’ gibi hastalıkların riskini artırırken erişkinlikte de havayolunun yeniden yapılanmasına neden olmaktadır (65). Sigaranın aynı zamanda hipertansiyon, kalp hastalıkları gibi anne ile ilişkili diğer fetal gelişme geriliği durumlarına da zemin hazırladığı gözününde bulundurulacak olursa zararlarını kat kat arttığını görmekteyiz. Hollanda’da 14.553 gebe arasında yapılan bir çalışmada gebelikte sigara içme miktarının, eğitim düzeyi düşük annelerde eğitim düzeyi yüksek annelere göre 6 kat daha fazla olduğu, sigara içen annelerin bebeklerinde gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı riski (%17) ve 28 hafta ve altında erken doğum riskinin (%29) içmeyenlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (66). Sosyoekonomik düzey ve annenin eğitim durumu bu örnekte olduğu gibi bebeğin doğum ağırlığı üzerinde hem dolaylı hem de doğrudan etkilidir.

Annenin gebelikte kullandığı ilaçlar da doğum ağırlığını etkileyebilir. Özellikle antidepresanlar bunlardan en sık görülenleridir. İlk trimesterden sonra devam edilen antidepresan ilaçlar (özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörü olmayanlar) erken doğum ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığına neden olabilir (67). Bu etki SSRI (selektif serotonin geri alım inhibitörleri) antidepresanlarda da görülmüştür (68). Depresyonun anne ruh sağlığını ve stresini etkileyen önemli bir hastalık olduğunu göz önünde bulundurulduğunda tanı anında ve tedavi süresince önemli bir prenatal sorunu temsil ettiğini görülmektedir.

Annenin eser element alımı ve beslenme durumu doğum ağırlığını etkileyen diğer önemli faktörlerdendir. Bildirilen bir meta-analizde demir ve folik asit desteği alan annelerin bebekleri ile plasebo alan anne bebekleri arasında hem doğum ağırlığı hem de gebelik yaşı açısından eser element desteği alanlar lehine anlamlı fark bulunmuştur (69). Annede malnutrisyon oluşturacak hastalıklar da bebeğin doğum ağırlığını azaltan etkiler yapar. Örneğin İrlanda’da 504.342 bebek arasından yapılan retrospektif bir incelemede çölyak hastalığı olan ve olmayan annelerin bebekleri, diet alan ve almayan anne bebekleri olarak iki gruba ayrılmış; Çölyak hastalığı olanların bir kısmı

-henüz tanıları bilinmediği için- glutensiz diyet almazken, çölyak hastalığı bilinenlere glutensiz diyet uygulanmıştır. Bebekler ise gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (<10. persentil), gebelik yaşına göre çok düşük doğum ağırlığı (<5. persentil), ve preterm bebekler olarak sınıflandırılmıştır. Sonuçta çölyak hastalığı olup diyet tedavisi uygulamayan annelerin bebeklerinde, çölyak hastalığı daha önceden bilinip diyet uygulayan annelerinkine göre SGA ve prematurelik riskinin arttığı, fakat diyet uygulayan çölyak anne bebekleri ile tamamen sağlıklı annelerin bebekleri arasında adı geçen komplikasyonlar açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (70). Bu durum annenin malnutrisyonunun olup olmadığının ve annenin beslenme durumunun bebeği önemli derecede etkilediğini gösterir. Buradaki temel mekanizma, kendi besin desteğini yeterince iyi sağlayamayan annenin plasentaya yeterince substrat sunamamasıyla doğrudan ilişkili olduğu ve barsaktaki otoimmün yanıtın bu malnutrisyona katkıda bulunabileceği yönündedir (70).

İntrauterin gelişmede önemli olan bir diğer etken maternal hormonlardır. Zhang ve arkadaşlarının (71) yaptığı bir çalışmada gebelik süresince ve öncesinde annede hipertroidi olması SGA ile ilişkili bir faktör olarak ileri sürülmüştür. Gebelik esnasında tiroid fonksiyonları bozuk olan anne bebeklerinde postnatal dönemde bebekte de tiroid hormon metabolizmasıyla ilgili bozukluklar artar. Gebelikte bebeğin gelişimini etkileyen hormonal durum doğumdan sonra etkilerini devam ettirmekte ve uygun yaklaşım yapılmazsa postnatal büyüme geriliğinin de nedeni olmaktadır. Yapılan bir çalışmada ilk üç ayda annenin tiroid peroksidaz otoantikor pozitifliğinin tiroid hormonları ve TSH düzeyinden bağımsız olarak perinatal mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (72). Gebenin kötü beslenmesi de pitüiter-tiroidal aksı değiştirerek fetal büyüme geriliğine zemin hazırlayabilir.

Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler neonatal ve uzun dönem mortalite ve morbidite açısından önemli bir risk taşırlar. Sağlık politikalarındaki maliyet-etkinlik gözetimi bu problemlerin nedenlerine

yönelik yapılan araştırmalara olan ilgiyi artırmıştır. Doğum ağırlığını etkileyen başlıca faktörler arasında ileri anne yaşı, maternal boy, sigara kullanımı, annenin eğitim düzeyi, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, preeklampsi ve gebelik kan basıncı değerleri yer alır (40,71). Romo ve arkadaşlarının (60) çalışmasında, SGA bebeklerin tüm canlı doğumlar arasında %5,3 olduğu fakat bu oranın son on yılda giderek arttığı belirtilmiştir. Bu artışta yardımcı üreme tekniklerinin katkısı önemlidir (73). Yardımcı üreme teknikleriyle beraber çoğul gebelikler artmıştır (28,74). Aynı zamanda infertilite nedeniyle takip edilen pek çok kadın ileri yaşta gebe kalma şansına sahip olmuştur. Bu da gebelik komplikasyonlarını ve fetal büyüme geriliği riskini beraberinde getirmektedir (40). Pek çok ülkede doğum ağırlığı ve boy uzunluğu ortalamaları farklı farklı rapor edilmiştir ve kayıt eksikliği sözkonusudur. Bununla birlikte mevcut verilere göre bu oran %2,3 ila 14,8 arasında değişir (32,33,75). Buna rağmen mevcut SGA oranları gerçek rakamı yansıtmayabilir. Bazı ülkelerin kendi popülasyonlarına ait büyüme eğrileri olsa da -geç premature bebeklerde postnatal büyüme zamanında doğmuş SGA bebekleri taklit edebileceği için- bu ölçümler tam olarak doğruyu yansıtmamaktadır. Aynı zamanda çoğul gebeliklere ait net bir büyüme grafiğimiz henüz yoktur. Çoğul gebelikler tek başına da düşük doğum ağırlığının ve SGA nın bir nedeni olabilirler (76,77).

Tüm bu risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda birçoğunun önlenbilir olduğu görölmektedir.

2) Fetal Faktörler:

Fetusun varoluşunun temelini bakacak olursak spermle fertilize olan ovumun genetik materyalinin, anne ve babanın ortak ürünü olduğunu görürüz. Fetus gelişmeye başlarken kromatin ağı içerisinde pek çok gen ve gen ilişkili bölgeler farklı aktiviteler göstermeye başlarlar. Bunun için uygun organel ve sitoplazma mikro-çevreyi oluştururken uterus da bu çevreyi belirleyen temel doku yatağını teşkil eder. Fakat hiç birimiz temelde anne ve babalarımızın

birer yarı-kopyası değildir. Epigenetik ve çevresel faktörler organizmanın gelişimini sağlarken bu kompleks makinadaki bir takım bozukluklar da fetal kayıplara veya sağlıksız fetusların dünyaya gelmesine neden olur. Sağlıklı fetusun en önemli göstergelerinden biri olan ve büyümeyi değerlendirirken başlıca parametre kabul edilen fetal ağırlık genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin ortak çalışmasının sonuçlarından biridir (78).

Bazı genetik hastalıklar başlı başına intrauterin büyüme geriliğinin nedenidirler. Bazen de intrauterin büyüme geriliği genetik bir sendromun bulgularından sadece bir tanesidir. Bu noktada yapılan pek çok çalışma bizleri etkilenmiş genlerin aslında hem intrauterin hayatta hem de postnatal dönemde büyüme ve gelişme üzerine olan etkilerini anlamaya yönlendirmiştir. Genlerin kompozisyonunu anlamamızda kromozomal yapının önemi büyük olmakla beraber bu yapı sadece basit bir sıralanıştan öte genlerin fonksiyonlarını da etkileyen işlevsel bir değer taşır. IUGR'li bebeklerde kromozomal anomali sıklığı artmıştır (40). Kromozomal hastalıklardan fetal hayatta büyüme geriliğine yol açan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin dünyaya gelmesine neden olan patolojilerin en bilinenleri Down sendromu (trizomi 21), trizomi 13, trizomi 18 dir. Down sendromunda diğer sistem tutulumlarına ek olarak fetal dönemden başlayıp postnatal dönemde de devam eden büyüme geriliği sözkonusudur. Yani bu bebekler çoğunlukla SGA'dırlar. Trisomi 22'li olgularda da fetal dönemde büyüme geriliği gözlenmiştir (79). Her kromozomal hastalık genetik hastalık grubundan olsa da her genetik bozukluk kromozomal bir hastalığa yol açmayabilir. Bir kodonun değişmesi o gen için anlam ifade etmeyeceği gibi diğer taraftan fetusun yapısını önemli ölçüde etkileyecek bir bozukluğun nedeni de olabilir.

Genetik hastalıklar içinde genelde simetrik büyüme geriliği görülür (43). Fetal büyüme geriliği ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bir takım genetik hastalık vardır. Bunlardan; Silver-Russel sendromu 11. Kromozomun kısa kolunda telomerik imprinting kontrol bölgesindeki DNA

yapısının hipometilasyonundaki epigenetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Adı geçen gen bölgesi H19 ve IGF-2 genlerinin konuşlandığı yerdir. Bu genler hem fetal hem de postnatal büyümede hormonal faktörlere verilen cevabı belirleyen temel fonksiyonel yapılardır. Bu nedenle yenidoğan döneminde SGA olarak gözlemediğimiz Silver-Russel Sendromu'nda erişkinlik döneminde de kısa boy görülür (80). 7p 11.2'de görülen maternal uniparental dizomi de Silver-Russel Sendromu'na neden olabilir. Burada tam bir herediter kalıttan bahsedemeyiz ve olguların birçoğu izoledir.

Düşük doğum ağırlığıyla giden bir diğer genetik bozukluk Correlia de Lange sendromudur. Bu sendromdaki kalıtım otosomal dominant geçişlidir ve bir çoğu izole olgu olarak bildirilmiştir. Bu bebekler için ayrı persentil eğrileri mevcuttur ve yenidoğan döneminde SGA iken postnatal dönemde büyüme geriliği ile izlemelerine devam edilir. Sözkonusu mutasyon 5p13.1'de konuşlanmıştır (81).

Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığıyla giden bir diğer hastalık beraberinde fasial ve konjenital kalp anomalilerinin sık olduğu Williams-Beuren sendromudur. Williams-Beuren Sendromunda otozomal dominant kalıtımla aktarılan ve 7p11.23'de konuşlanmış bir delesyon sorumlu tutulmuştur. Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı doğan bu bebekler sıklıkla erişkinlik döneminde normale yakın bir ölçüye ulaşarak uygun persentili yakalamaya çalışırlar. 165 Williams- Beuren Sendrom'lu hasta grubunda yapılan incelemede intrauterin büyüme geriliğinin kızlarda %35 erkeklerde %22 olduğu, bu bebeklerin postnatal dönemde ilk 2 yıl kötü bir büyüme eğrisi devam ettirdikleri fakat preadolesan dönemde 3 persentile yaklaştıkları, sonunda puberte ile yaşıtlarını yakaladıkları gözlenmiştir. Fakat puberteye ortalama olarak 1-2 yaş erken girdiklerinden epifizleri yaşıtlarından daha erken kapanmıştır ve nihai erişkin boyları 3 persentilde kalmıştır (82).

İntrauterin dönemde başlayan büyüme geriliği ile kromozomal anomaliler ve konjenital malformasyonlar arasında güçlü bir ilişki vardır (43). Sadece trizomiler değil otosomal kromozomlardaki düzensizlikler de fetal büyümeyi etkiler ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerin dünyaya gelmesine yol açar. 458 kromozomal anomalili fetus arasından yapılan geriye dönük bir incelemede fetal büyüme geriliğinin % 19 olduğu, 13.000 major malformasyonlu yenidoğan arasından yapılan bir incelemede de %22 düzeyine yükseldiği saptanmıştır. Son çalışmadaki başlıca major malformasyon anensefali olarak kaydedilmiştir. SGA'nın fetal nedenleri sıklıkla simetrik intrauterin büyüme geriliğiyle birlikte ve fetus sözkonusu etkiye gebeliğin erken safhalarından itibaren maruz kalmıştır (36).

Fetusla ilgili etkenler arasında bazı biyomoleküler mekanizmalar da sorumlu tutulmuştur. Fetusun büyüdüğü mikroçevre, büyüme faktörleri hem intrauterin dönemdeki büyüme sürecini hem de bu süreçte ortaya çıkan aksaklıkların uzun dönem sonuçlarını etkiler. Fetal büyümede insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü birincil öneme sahiptir (24).

Düşük doğum ağırlığı ve fetal büyüme geriliğine neden olan bir diğer fetal faktör perinatal enfeksiyonlardır. Bunlar asendan yolla genital kanaldan bulaşan maternal enfeksiyonlar olabileceği gibi hematogen yolla gelen mikrobiyolojik ürünlerin plasentada değişiklikler yapmak suretiyle perfüzyonu bozmasıyla da ortaya çıkabilir (83). Fetusu ilgilendiren ve büyüme geriliği yapan enfeksiyonlardan en önemlileri virüslerin ve parazitlerin neden oldukları enfeksiyonlardır. CMV, HIV, herpesvirüs, parvovirüs, rubella, toksoplasma, malaria, listeria gibi etkenler, fetal büyüme geriliğinin ve beraberinde birçok konjenital anomalilerle birlikte görülen gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığının nedeni olabilirler (84). Buradaki temel mekanizma çoğalmakta, büyümekte ve farklılaşmakta olan fetal gen işlevleri üzerinde virüslerin direk olumsuz etkisi aracılığıyla gelişir.

3) Utero-plasental faktörler:

Anne karnındaki fetusun beslenmesi doğrudan plasental perfüzyonla ilişkilidir. Plasental perfüzyondaki değişiklikler fetusun büyümesini etkiler. Plasental damarların akımlarının doppler incelemesi fetal iyilik halini değerlendirmede obstetrikte kullanılan yaygın bir yöntemdir (6). Mevcut damar yapılar preeklampsi ve hipertansiyondaki gibi cidarla ilgili olarak veya da trombüslerde olduğu gibi oklüzyon yaparak fetus büyümeyi olumsuz yönde etkiler. Umbilikal kordu ilgilendiren gözle görülür patolojilerin (gerçek düğüm, uzun kordon, nukal kord, hiperkoil kord, wharton jeliyle incelmış kord vs.) ölüdoğum, intrauterin büyüme geriliği, mekonyum boyalı amniotik sıvı ve acil sezeryan endikasyonu oranındaki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (59). Preeklampsi gibi plasental perfüzyonun bozulduğu gebelik patolojilerinde benzer perfüzyon bozuklukları suçlanır (56). Normal plasental yatakta olması gereken uyumsal değişimlerde herhangi bir sorun olursa bu karşımıza perfüzyonu engelleyen patolojiler olarak çıkar. Özellikle arteriyoller medial tabakadaki değişimler kan akımını önemli ölçüde etkiler. Vasodilatör ve vasokonstriktör mediatörler arasındaki denge vasokonstriktörler lehine bozulduğu takdirde perfüzyon ciddi anlamda etkilenir ve bebekte büyüme geriliği ortaya çıkar.

2.2.3. SGA Bebeklerin Akut Komplikasyonları:

Pek çok çalışma göstermiştir ki başka bir risk faktörü olmaksızın sadece SGA olmak bile perinatal mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (85-87). SGA bebeklerin perinatal mortaliteleri AGA bebeklerinkine göre 4-10 kat daha fazladır. Yapılan bir çalışmada 76 adet açıklanamayan ani intrauterin ölüm olgusu 582 adet rastgele seçilmiş canlı doğum olgusu ile karşılaştırılmıştır. Tüm olgular gebelik yaşı, annenin ağırlığı ve boyu, etnik köken, fetusun cinsiyeti ve parite açısından düzeltilmiştir. Karşılaştırmanın sonucunda açıklanamayan ani intrauterin ölümlerde en önemli fetal belirleyici parametrenin suboptimal büyüme olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada

obezite, ileri anne yaşı ve düşük eğitim düzeyi de açıklanamayan ani intrauterin ölüm olguları arasında yüksek bulunmuştur(88). Yapılan diğer bir çalışmada sadece fetal dönemdeki ölümlerin %72'sinden fazlasında fetus ağırlığının 10. persentil altında olduğu belirtilmiştir (89).

SGA bebeklerin bekleyen morbiditeyle ilişkili akut komplikasyonlarının başında perinatal asfiksi / kronik fetal hipoksi ve yenidoğanın uyumsal sorunları gelir. Bunların en önemlileri mekonyum aspirasyonuna bağlı solunum zorluğu, persistan pulmoner hipertansiyon veya pulmoner hemoraji, glukoz regülasyon bozuklukları, ısı düzensizlikleri, hipokalsemi, polisitemi-hiperviskosite, intraventriküler hemoraji, konvülzyonlar, sepsis, nekrotizan enterokolit, koagülasyon bozuklukları ve konjenital anomalilerdir (90-92).

Düşük doğum ağırlıklı bebekler (<2500 gr) ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler (<10. p) benzer komplikasyonları içermekle beraber aslında iç içe geçmiş kümeler gibi bazı noktalarda birbirinden ayrılırlar. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düştükçe, ölü doğum riski yaşayan bebeklerde ilk hafta içerisinde kaybedilme oranları artmaktadır. Doğumdan sonra ilk 1 hafta içerisinde kaybedilmeyen bebeklerde ise kısa dönem sonuçlarda respiratuvar distress sendromu, sepsis, intraventrikler kanama, nekrotizan enterokolit riski anlamlı ölçüde artmıştır. Aynı zamanda oksijen ilişkili komplikasyonlardan ROP ve kronik akciğer hastalığı riski de bu hasta grubunda nispeten yüksektir. Diğer bir taraftan bu bebekler postkonsepsiyonel 36. haftalarında değerlendirildiklerinde özellikle 600 gram altında olanların diğer aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklere göre tüm bu komplikasyonları çok daha büyük oranda taşıdıkları görülmüştür (93).

2.2.4. SGA ve Gebelik Yaşı İlişkisi:

Prematurelik ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığının bir arada olması durumlarında çoğunlukla fetal perfüzyonun bozulması sözkonusudur. Bu olguların obstetrik takiplerinde umbilikal damarlarda akım azlığı veya

yokluğuna rastlanılır (94). Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça akımlardaki bozulma oranları belirginleşmektedir (95). Bütün bu sonuçlar plasental beslenme bozuklukları ile doğum ağırlığı ve gebelik yaşı arasında ters orantı olduğunu destekler.

2.2.5. SGA Bebeklerin Kronik Komplikasyonları:

Neonatolojide uzun dönem morbiditeyle ilişki 3 önemli konu prematurelik, intrauterin gelişme geriliği ve hipoksik iskemik hasardır. Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde neonatal dönemin izlerini taşıyan bir çok uzun dönem komplikasyonlar vardır. Bunlardan en çarpıcı olanı nörogelişimsel sonuçlardır. Birçok çalışmada bebeklerin takiplerinde okul başarısı ve davranışsal sorunlar nörolojik muayene ile birleştirilerek bebek izlemleri yapılmıştır (96). Nörolojik muayenesi tamamen normal olan SGA bebeklerin dahi okul ve kariyer başarısı açısından AGA doğan bebeklerden daha düşük düzeyde oldukları tespit edilmiştir (96-98) Bu risk gebelik yaşı azaldıkça daha da artmaktadır (99).

Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler neonatal dönemde geçirdikleri problemlerin sonuçları dışında bunlarla direk ilişkisi olmayan birçok adölesan ve erişkinlik problemleri açısından da büyük risk taşırlar (98).

Plasental patoloji bazen hızlıca müdahale edilmesi gereken bir durumken (örneğin ablasyo plasenta) bazen de fetal büyümesi kısıtlı olan bebeği bekleyen erişkin hastalıklara ışık tutacak antepartum ve peripartum durumları anlamamızı sağlar (100).

Son yıllarda yapılan çalışmaların bir kısmı tip 2 diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi önemli bozuklukların IUGR ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Jaquet ve arkadaşlarının (101) yaptığı bir çalışmada da gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı doğmuş 734

erişkinle, gebelik yaşına göre normal ağırlıklı doğmuş 886 erişkin karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundakiler 22 yaşındayken metabolik sendrom yönünden (açlık kan şekeri, gece açlığı sonrası bakılan insülin düzeyleri, sistolik ve diastolik en yüksek kan basıncı değerleri, serum trigliserid düzeyleri) değerlendirilmiş ve sonucunda gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığıyla dünyaya gelen olgularda metabolik parametrelerin gebelik yaşına uygun doğum ağırlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde bozuk olduğu görülmüştür. Çalışmada gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı olanların infantil dönemin başında hızlı catch-up yaptıkları ve bununla ilişkili olarak adölesan ve erişkinlik döneminde insülin rezistansı, obezite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları açısından önemli risk taşıdıkları belirtilmektedir.

Bütün bu hastalıkların hem perinatal dönemde hem uzun dönemde maliyeti oldukça yüksektir. Gebelikte saptanan fetal büyüme geriliğinin her zaman mutlak tedavi anlamına gelmez. Fetal büyüme geriliğinin takibinde üç basamaklı yaklaşım izlenmelidir (102). Öncelikli olarak annenin gebelik öncesi takibi, doğum aralıklarının kontrolü, beslenmenin düzenlenmesi, sigara-içiliyorsa- bırakması sağlanmalıdır. İkinci aşamada eşlik eden risk durumları göz önünde bulundurularak tarama testleri ve gerekirse amniyosentez uygulanır. Bazı kromozomal anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlar gibi patolojik durumlar gebeliğin sonlandırılması yoluyla çözüm sunulabilir. Fetal büyüme geriliği kesinleştikten sonra fetusun daha yakın izlemi ve doppler akımları kaydedilmelidir. Son olarak IUGR için yapılması gereken şey uygun doğum zamanı ve doğum koşullarını önceden belirlemektir. Eğer uterin arter akımlarında bozukluk varsa ve fetal biyofizik değerlendirme kadın doğum hekimine endişe veriyorsa en uygun yol sezaryen ile doğumdur. Uterin akımlarının takibi çok önemlidir. Fetusun iyi olduğu belirlenmişse bebeğin normal spontan vajinal yolla doğmasında sakınca yoktur. Burada önemli olan nokta; bebeğin anne karnındayken normal büyümesine engel olan olumsuz etkenlerin, belli bir gebelik yaşına ulaşıktan sonra -her ne kadar ideal süreyi tamamlamamış olsa da- dışarıda karşılaşıacağı

prematurite ve perinatal komplikasyonlardan fazla olup olmadığı arasındaki kar-zarar dengesini doğru hesaplamaktır. Preterm doğuma bağlı komplikasyonlar göz önüne alındığında gebeliğin sonlandırılması daha makul bir seçenekse uygun şartlarda, uygun neonatal bakımı sağlamak üzere fetusu miadından önce doğurtmak tercih edilmelidir (102).

2.3. Plasenta ve Fetus İlişkisi:

Plasental faktörler özellikle gelişmiş ülkelerde fetal büyüme geriliğinin ve onun doğal bir sonucu olan gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığının en önde gelen nedenidir. Plasenta fetusa ait bir dokudur ve problemlili fetus doğar doğmaz doğumu yaptıran hekim tarafından uygun koşullarda patolojik incelemeye gönderilmelidir. Nitelikli patolojik inceleme makroskopik ve mikroskopik olarak temel iki başlık altında toplanır (4,103). Makroskopik incelemede değerlendirilmesi gereken parametreler plasentanın büyüklüğü, ağırlığı, ebatları, kotiledon sayıları ve niteliği, rengi ve değişik renk dağılımları, gözle görülür patolojiler şeklinde sıralanır. Mikroskopik bulgularda ise damarsal yapılar, infarkt olup olmadığı, villöz ödem, kalsifikasyon, fibrinoid değişiklikler gibi birçok patolojik veya normalin varyantı durum incelenebilir. Son yıllarda plasenta ile ilgili mikroskopik düzeyin ötesinde biyomoleküler ve elektron mikroskopik değerlendirme parametreleri gündemde gelmektedir. Sonuç olarak, fetusu değerlendirmede plasental inceleme son derece fikir vericidir .

2.4. Plasentanın Patolojik Bulguları:

Plasentanın makroskopik ve mikroskopik patolojileri ile fetal patolojiler arasında anlamlı birçok ilişki vardır (100,104,105). Bu patolojilerin oluş mekanizmalarını bilmek, nedenlerini ve sonuçlarını tanımlamamızda bize yol göstericidir.

Plasentada değişimler ve bozuklukların görüldüğü temel 3 yapı vardır (100,107).

1. Maternal vasküler yatak

2. Fetal vasküler yatak

3. Bunların etkileştiği stromal yapı

Maternal ve fetal vasküler yapı dinamiktir ve gelişimsel bozukluklardan, luminal tıkanıklıklardan, fiziksel bütünlüğün kaybindan önemli ölçüde etkilenir. Tüm bu değişimler vasküler perfüzyonu etkiler. Bunların dışında inflamasyon da gerek infeksiyöz gerekse idiyopatik olsun bozuk perfüzyonda etkindir. Plasental çevreye dışarıdan giren organizmalar ve fetal antijenler maternal adaptif immün yanıtı uyarır. Bu yanıtla bazı inflamatuvar araçlar salınır ve iskemik süreç başlamış olur. Bu durum hem damarları hem stromal yapıyı ilgilendirir. Fetusun beslenmesinden sorumlu maternal vasküler yatak gebeliğin erken ve geç safhalarında farklı şekillerde etkilenebilir. Maternal vasküler yatağın erken safhalarındaki etkileşimlerine göz atacak olursak, trofoblastların endometrium ve myometriuma implantasyonu ve spiral arterlerdeki dejenerasyonun ne kadar önemli olduğunu görürüz (2,3). Gebeliğin erken safhalarında bazen spiral arterlerde olması gereken dejenerasyon olmaz ve muskuler tabaka regesyona uğramak yerine sebat eder. Bazen bu duruma muskuler tabakanın hipertrofisi de eşlik eder. Burada temel sorun trofoblastların endometrium ve myometriuma implantasyonunun olması gerektiğinden farklı olarak çok daha yüzeyle kalmasıdır. Bunun sonucunda desidual bir arteriyopati ve distal villuslarda hipoplazi ortaya çıkar (100). Uterusun bu anormal vasküler yapıları dolaşımdaki mediyatörlere ve mikroçevredeki endotelial toksik olaylara son derece duyarlıdır. Bu durum uterin arterlerin perfüzyonunu ciddi ölçüde azaltır. Bu duyarlılık plasentada patolojik fibrinoid nekroz veya da akut ateros olarak, fetusta ise klinik olarak düşük doğum ağırlığı, kronik hipoksi ve intrauterin ölümler şeklinde karşımıza çıkar (106).

Maternal vasküler lezyonların pek çoğu uterusla ilgili anormalliklerden ve perfüzyon desteğinin eksikliğinden ileri gelir. Preeklampsi gibi erken evrelerde başlayan bozukluklarda uterin arterlerin remodellingi ile tanımlanan trofoblastların invazyon eksikliği merkezi rol oynar (14,106). Maternal vasküler patolojiler şunları içerir: gelişimsel bozukluklar, desidual arteriyopati, distal villöz hipoplazi ve migasyon defektleri (plasenta previa, aksesuar lob, periferal kord insersiyonu ve belirgin perivillöz fibrin birikimidir) (4). Maternal vasküler patolojilerden bir kısmı da artmış sinsityal nod, villusların aglütinasyon ve intervillöz fibrin birikimi veya komplet olursa villöz infarkt olarak karşımıza çıkar (107). Arteryel ve venöz yapıların ayrılması da ablasyo denilen bozukluğa yol açarak maternal vasküler patolojilerden birini oluşturur.

Maternal vasküler yatakta bu denli yaygın patolojiler olabileceği gibi lokalizasyon patolojileri de sözkonusu olabilir. Uterustaki leiomyom, daha önce yapılan küretaja ait skarlar, intrauterin cerrahi, çoğul gebelikler ve sigara içimi plasental migasyon defektlerinin nedenleri arasındadır. Bunların sonucunda plasentada aksesuar lob, periferal yerleşimli kord, plasenta previa görülebilir (108). Bunun klinik önemi ise major fetal damarların hasara uğramasına neden olmasıdır. Söz konusu patolojik durumlar fetal büyüme geriliğine ve/veya mortaliteye yol açabilir.

Maternal vasküler yatakta masif infarkt sıklıkla perivillöz fibrinoid dejenerasyonla karşımıza çıkar. Masif perivillöz fibrin birikimi fetal perfüzyonu önemli ölçüde etkileyerek kayıplara yol açabilir (109). Bu durumun maternal kanın stazına sekonder olarak veya da trofoblastların aberan progamlanması sonucu matriksten salınan bazı bileşenlerin koagülasyonu uyarıcı etkileri sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (14,100,110).

Maternal vasküler yatağı etkileyen geç sebepler de fetal iyilik halini yakından ilgilendirir. Intervillöz alandaki maternal perfüzyonun azalmasıyla giden bazı

durumlar vardır. Bunlardan en iyi tanımlanmış olanı sinsisyal düğümlerdir (111). Villöz sinsisyotrofoblastların üretim ve dağılımındaki dengenin bozulmasıyla oluşur. Proksimal ve distal villuslarda intervillöz fibrinlerin eksantrik yerleşmesiyle ortaya çıkan birikimler, küçük odaklar halinde görülen villöz aglütinasyonlar, immatur veya avasküler villiler, eşlik eden diğer bulgulardır. Bütün bu bulgular toplamda plasental perfüzyonu bozan infarktların farklı süreçlerdeki bileşenleridir (107). Villöz infarktın ayırt edici özellikleri, intervillöz mesafede lokal kollapstır ve villöz trofoblast nekrozunun bulgusudur. Vazookluziv bulgular genel olarak gelişimsel süreçte anormal arterleri daha çok etkilerler.

Maternal kan akımınının mikroskopik düzeydeki bu değişimlerinin yanında gözle görülür patolojiler de fetal sağlığı önemli ölçüde etkileyebilir. Görüntüleme yöntemlerinin bile tespit etmekte çoğu zaman yetersiz kaldığı, ancak postpartum plasentanın incelenmesiyle anlaşılabilen bir diğer patoloji *ablasyo placenta* 'dır. Fetus ya da annenin kaybedilmesine kadar giden geniş yelpazeli bir klinik durumdur (112). Ablasyo en yalın haliyle plasental dokunun yırtılması olarak ifade edilebilir. Hipertansiyon, ileri anne yaşı, gebelikte sigara kullanımı, çoğul gebelikler ve 5'ten fazla doğum yapma öyküsü ablasyo riskini artırdığı ileri sürülmektedir (112,113). Bu patolojinin altında fetusun implantasyonuna kadar uzanan ve mikrovasküler perfüzyonda bozuklukla giden süreçler yatmaktadır (113).

Fetal vasküler yatak, perfüzyonu belirleyen bir diğer önemli biyolojik alandır. Plasental gelişim esnasındaki değişimler: Hormonlar, büyüme faktörleri, oksijen basıncı gibi sistemik; sitokinler, proteazlar ve matriks bileşenleri gibi lokal etkenlerin etkileşimleriyle fetal vasküler yatağı oluştururlar. Fetal gaz değişimden sorumlu esas alan distal villöz ağaçtır (3,5). Matur terminal villuslar ve vaskulasinsitiyal membranların birleşimi ile uygun değişim arayüzü meydana gelmiş olur. Fakat obezite, diabetes mellitus, gebelikte hızlı ve/veya aşırı kilo alımı gibi durumlarda gereğinden fazla besin sağlanması büyüme faktörlerinin de gereğinden fazla uyarılmasına neden olur. Bunun

sonucunda maturasyonunu tamamlayamamış, sayıca çok ama işlevleri yönünden yetersiz bir çok yeni villöz yapı ortaya çıkar. Bu yeni villöz yapılarıdaki vaskülosinsitiyal membranlar gaz değişimini yeterince yapamazlar. Özellikle de feto-plasental ağırlık oranı fazlaysa bu rölatif olarak daha da yetersiz hale gelir. Plasentanın rezervlerini tüketen ve akut kötü durumlarla savaşabilme yetisini azaltan bu patolojiler, kronik hipoksiye neden olarak kliniğe düşük doğum ağırlığı ve perinatal asfiksinin kötü sonuçları olarak yansır (114).

Plasentanın oksijen basıncını azaltan gebelikle ilişkili kronik durumlar da fetal vasküler yatağı etkiler. Kronik hipoksi vasküler growth faktörleri artırır ve villöz kapiller proliferatif lezyonlar oluşur (115). Bu durumun maternal anemi, sigara dumanına maruziyet, çoğul gebelikler, yüksek rakımda yaşamak gibi nedenlerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (116). Bu klinik durumların patolojik bulguları nodüler veya lokalize yerleşimli koranjyomlar olabileceği gibi yaygın yama tarzında tutulumla giden koranjiozisler de olabilir. Koranjyomlar bazen normal plasentalarda görülebilir ama yaygın görüş fetal kapiller proliferatif lezyonların özellikle de gebeliğin son yarısında intervillöz mesafede oksijenasyonu azaltan bir patolojiyi temsil ettiği yönündedir. Bir tür trofoblastik hiperplazidir. Koranjyomatozisler IUGR, preterm doğum ve preeklampsi ile birliktelik gösterebilir, koranjiozis ise maternal diabetes mellitus, plasentomegali, gecikmiş villöz maturasyon ve kronik villitis ile ilişkilendirilmiştir (117).

Fetal dolaşımı bozan diğer nedenler arasında obstrüksiyonlar diğer bir alt başlıktır ve 3 şekilde karşımıza çıkabilir. Bunlar; trombüs, mekanik tıkanıklık yani dıştan bası ve damar duvar bütünlüğünü bozan lezyonlardır. Fetal vasküler patolojiler IUGR ve beyin hasarı ile ilişkilendirilmiştir (114,118). Koryonik tabaka ve kapillerlerdeki kayıp her 100' lük büyütme alanında 15 villiden fazlasını etkilemişse bu durum *fetal trombotik vaskülopati* olarak adlandırılır. Fetal hiperkoagulopatilerden herhangi biri fetal trombüslerde artışa ve fetal trombotik vaskülopatiyeye yol açabilir. Trombüsler tek başına

olabilecekleri gibi eşzamanlı staz ve damar duvarı hasarı da aynı anda olaya eşlik edebilir (111).

Umbilikal kordun basıya uğraması fetusun beslenmesini etkileyen gros patolojik durumlardan bir diğeridir. Bu kronik-parsiyel bir bası olabilir. Veya da rekürren intermittant bir bası sözkonusudur (100). Her iki durumda da fetal perfüzyon bozulur, fetal hipoksi gündeme gelir. Kord basısı kordun anatomisinden, fetusun amnion mayi içindeki duruşundan ve hatta hareketlerinden dahi etkilenir. Kordun fazla uzunluğu, torsiyonu, kendi etrafından fazla kıvrılması, wharton jelinin azlığı kord basısına yol açabilir. Bu durum preterm eylem, perinatal hipoksi ve düşük doğum ağırlığından fetal kayıplara kadar uzayan bir seri olumsuz sonuçlarla birliktelik gösterir (119).

Fetal damar bütünlüğünü bozan durumlar vaskülitler ve mekonyum ilişkili vasküler nekrozdur. Mekonyum maruziyeti ile intrauterin kronik hipoksi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (120). Fetal damar duvarındaki inflamasyon, koagulasyon kaskadını harekete geçirir ve intervillöz mesafede kanama ile giden yaygın trombüsler mikroskopide gözlemlenir. Büyük fetal damarların rüptürü daha nadir görülen bir durumdur ve sadece plasental muayene ile anlaşılabilir (121).

Plasentanın patolojilerinin en önemlilerinden biri de inflamasyondur. İnflamasyon stromada sınırlı fetusta klinik etkiye yol açmayan düzeyde az olabileceği gibi, fetal sepsis, uzun dönem nörodisabilite gibi kötü sonuçlara da yol açabilir (114,122-124). Plasentanın en yaygın inflamatuvar lezyonları akut koryoamniyonittir. Sayıca yeterli düzeye ulaşan mikroorganizmalar sıklıkla asendan yolla membranları ve amniyotik sıvıyı aşarak, daha nadiren hematojen yolla plasentaya ulaşır (125,126).

Koryoamniyonit desidua kapsülaris venlerine yakın başlar ve intervillöz alanın üzerinde subkoryonik fibrin oluşturur. Ardından koryon ve amnionda

yayılarak ilerler. Koryoamniyonitte maternal cevap klinik olarak sessiz de olabilir. Klinikte sessiz seyreden bu durum histolojik koryoamniyonittir. Bazı çalışmalar histolojik koryoamniyonitte klinik koryoamniyonitin aksine nörolojik kötü sonuçlarla ilişki olmadığını rapor etmiştir (127,128). Bunun aksini ileri süren çalışmalar daha çoktur (129,130,131). Klinik koryoamniyonitte annede ateş ve uterin hassasiyet vardır. Bu durumda membranların erken rüptürü ve preterm eylem gündeme gelir. Plasental dokulardaki inflamasyon doğumu başlatan bazı mediatörlerin salınımına yol açar (102). Enfeksiyonun etkileri sadece preterm eylemin başlatmakla kalmaz. Koryoamniyonit ve membranların erken rüptürü ile açığa çıkan preterm doğum eylemi buzdağının sadece görünen kısmıdır; suyun altında kalan büyük parça ise intrauterin fetal etkilenmeyi ve postnatal dönemde nörolojik açıdan etkilenmiş bebeğin sağlık sorunlarını temsil eder. Umbilikal kordda nötrofil görülmesi fetal inflamatuvar cevabın eşlik ettiğini gösterir (4,111). Umbilikal venden ziyade arterlerde görülen inflamasyon bulguları fetal inflamatuvar cevabın şiddetini gösteren önemli bir bulgudur (111). Mikroskopik olarak saptayabildiğimiz nötrofillerin yanında inflamasyonun diğer bileşenleri olan IL-6, IL-1 B, TNF-a gibi sitokinler ve mediatörlerin özellikle nörolojik ve pulmoner komplikasyonlar açısından önemli etkenlerdir (132-134).

Plasentadaki inflamasyon uzun vadeye yayılmışsa kronik plasentitis adını alır. Kronik plasenta inflamasyonu histiyositlerin veya mononükleer lökositlerin baskın olduğu hücresel yanıtla beraber fibrozis ve mineralizasyon bulguları içerir. Koryon, desidua ve umbilikal korda kadar yayılan geniş bir alanı tutmuş olabilir. ABD gibi gelişmiş ülkelerde sıklıkla nedeni CMV, treponema pallidum gibi mikroorganizmalarken, gelişmekte olan ülkelere malaria ve diğer parazitler plasentanın kronik inflamasyonunun başlıca nedenleridir (135,136). Daha az sıklıkla diğer bakteriler, virüsler, protozoonlar ve mantarlar da kronik plasenta inflamasyonuna neden olabilir. Bazen de etiyolojisi bilinmeyen kronik villitis olabilir. Bunlar idiyopatik gruptur ve mikroorganizmaların neden olduğundakinin aksine mikroskopide

maternal T lenfosit hakimiyeti görürüz. Geçmiş yayınlarda ilerlemiş villitisle IUGR arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (137). Fakat villöz stromanın bu tarz, nedeni bilinmeyen kronik inflamasyonları term ve sağlıklı olduğu varsayılan plasentaların da % 5-15'inde görülür (104,138).

Koryoamniyonitin klinik sonuçları hem anne hem de fetus açısından oldukça önemlidir. Tekrarlayan gebelik kayıplarına ve ölü doğumlara neden olabilir. Bazen de gebeliğin sorunlu devamına yol açar. Koryoamniyonitin en önemli fetal sonuçları temel 3 başlık altında toplanabilir.

1. Preterm doğum
2. İntrauterin büyüme geriliği
3. Hipoksik iskemik zedelenme

Akut koryoamniyonit bulgularının zenginliği ile gebelik yaşı arasındaki ters orantıya işaret eden çalışmalar vardır (111). Redline ve arkadaşlarının (139) olguları arasında yaptığı çalışmalarının sonucunda prematurite ve koryoamniyonit arasındaki ilişkinin neden olmaktan daha çok birliktelik şeklinde olduğu belirtilmiştir. Çünkü normal ve 37 haftayı doldurmuş fetusların plasentalarında da %10-15 oranında koryoamniyonit bulgularına rastlanmıştır. Burada ayrımın yapılmasında önemli olan klinikdir. Klinik koryoamniyonitli olgularda etkilenmeler çok daha belirgindir. Fakat eski inanişın aksine artık histolojik koryoamniyonitin de fetus açısından kısa ve uzun vadede kötü sonuçlar doğurduğu öne sürülmektedir (130,131). Maternal vasküler tıkanıklıklar ve damarların gelişimsel bozuklukları, akut veya kronik ablasyolar, lenfositik desiduitler de termlerden daha ziyade preterm doğumların mikroskopik bulgularına eşlik ederler.

2.5. İnteruterin Büyüme Geriliği Ve Plasenta Bulguları Arasındaki İlişki:

Fetal büyüme geriliği ve plasental etkilenme arasındaki en önemli 5 bulgu aşğıdaki gibidir (107,111):

1. Maternal vasküler obstrüksiyon
2. Fetal vasküler obstrüksiyon
3. İlerlemiş idiopatik kronik villitis (etiyolojisi bilinmeyen villitis)
4. Perivillöz fibrinoid birikimler
5. Kronik ablasyo

Bu yazımızda bazı değerli çalışmalardan bahsetmeye ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı ile plasentanın mikroskopik bulguları arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışacağız.

2000 yılında ABD'den yayınlanan bir çalışmada 2579 fetal büyüme geriliği olan, 7732 gebelik yaşına göre uygun ağırlıkta olan iki grup hastanın klinik ve plasenta bulguları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada klinik bulgular olarak bebeklerin doğum ağırlıkları, baş çevresi, boyları, ağırlık/ boy oranları, ağırlık / baş çevresi oranları, ponderal indeksleri kaydedilmiştir. Plasentalarda ise ağırlıklar, doğum ağırlığı/ plasenta ağırlığı oranları, plasentada orta ve şiddetli derecede lökosit infiltrasyonuna bakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin gebelik yaşları 28 ila 44 hafta arasında değişmektedir. Tüm gebeler etnik köken, gebelik yaşı, parite ve sigara öyküsü ile uygun eşleştirmelerle 1:3 oranla çaprazlanmıştır. Sonuç olarak histolojik koryoamniyonitin özellikle gebelik yaşı küçük olan bebeklerde daha belirgin olmak üzere fetal büyüme geriliği ile birlikteliğinin yüksek olduğu bulunmuştur (140).

Başka bir çalışmada plasental dokuda görülen fibrin birikimlerinin miktarı ve lokalizasyonu ile gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişki saptanmaya çalışılmıştır. Toplam 80 plasenta incelenmiş ve maternal yüzeyde infarkt ve masif perivillöz fibrin birikimlerine bakılmıştır. 25 olguda maternal yüzeyde infarkt ön planda iken 55 olguda masif perivillöz fibrin birikimleri görülmüştür. Sonuç olarak fetal büyüme geriliği olan bebeklerin plasentalarında klasik maternal infarktan daha ziyade masif perivillöz fibrin birikimi daha sıklıkla görülen bir bulgudur (141).

Redline ve arkadaşlarının (111)yayınladığı bir workshop çalışmasında ise fetal büyüme geriliği olan 60 olgunun plasentası incelenmiştir. Temel beş bulgu ve bunların yüzde olarak dağılımları kaydedilmiştir. %70 akselere mature olmuş villöz yapılar, %40 perivillöz fibrin birikimi, %53 villöz infarkt, %7 intervillöz trombüs, %5 fetal trombotik vaskülopati rapor edilmiştir. Sonuç olarak normal bebeklerin plasentalarının aksine sözkonusu çalışmada incelenen 60 fetal büyüme geriliği olan infantın plasentalarının %93'ünde 1 veya daha fazla bulgu bir arada görülmüştür.

Membranların inflamasyonuna neden olan enfeksiyöz nedenler bebeğin de erken dünyaya gelmesine neden olmakta ve sitokinlerin neden olduğu strese prematureliğin getirdiği kötü sonuçlar da eklenmektedir. Annede ateş ve akut faz belirteçleri yüksekliği ile giden klinik koryoamniyonit bebek açısından pek çok riskleri beraberinde getirir. Bunların en başında prematurite, neonatal sepsis, erken neonatal ölümler, nörodisabilite, kronik akciğer hastalığı, oligohidroamnios ilişkili akciğer hipoplazisi gibi neonatal komplikasyonlar gelir (142,143). Histolojik koryoamniyonitin perinatal mortalite ve morbiditeyi artırdığına yönelik bakış açısı önceki çalışmalara göre güç kazanmış olsa da bu konuda tam fikir birliği yoktur.

Tez çalışmamızda Redline tarafından önerilen kriterleri temel alarak fetal büyüme geriliği ile ilişkilendirilen bazı plasenta bulgularını temel 3 başlık altındaki aşağıda sunmaktayız (100,111,139).

1.Amion sıvısı ile ilişkili bulgular:

A. Koryoamniyonit- maternal cevap:

Stage 1(erken): akut subkoryonit/ koryonit

Stage 2(intermediate): akut koryoamniyonit

Stage 3(geç) : - Nekrotizan koryoamniyonit

Subkoryonik koryoamniyonit

Şiddetli : Subkoryonik mikroabseler

B. Koryoamniyonit-fetal cevap:

Stage 1 (erken): Umbilikal flebit/ koryonik vaskülit

Stage 2 (intermediate): Umbilikal arterit

Stage 3 (geç): Konsantrik umbilikal perivaskülit (nekrozlu funisit)

Şiddetli : Yeni tıkaçıcı olmayan kronik damar trombüsü ve yoğun koryonik vaskülit

2. Maternal perfüzyon bozukluğu ile ilişkili durumlar:

A.Villöz değişiklikler:

Akut başlangıçlı: - Eski villöz infarkt

-Yeni villöz infarkt

Tedrici başlangıçlı: -Orta vadeli: Artmış sinsisyal düğümler, villöz aglütinasyon, intervillöz fibrinde artış

-Uzun vadeli: Azalmış plasental ağırlık, artmış fetoplazental ağırlık oranı, distal villöz hipoplazi

B. Vasküler Lezyonlar: Bazal tabakada arterlerin kalıcı muskularizasyonu, desidual arterlerde duvar kalınlaşması, bazal tabaka aterosiz ve/ veya desidual arterlerde akut ateros.

3.Fetal vasküler trombo-oklusiv hastalıkla ilişkili bulgular:

A. Vasküler değişiklikler: Trombüsler, genişlemiş fetal damarlar, intimal fibrin yastıkları, fibromusküler skleroz

B. Villöz değişiklikler:

Erken : Villöz stromal vasküler koryoheksiz

Geç : Hyalinize olmuş avasküler villi odakları

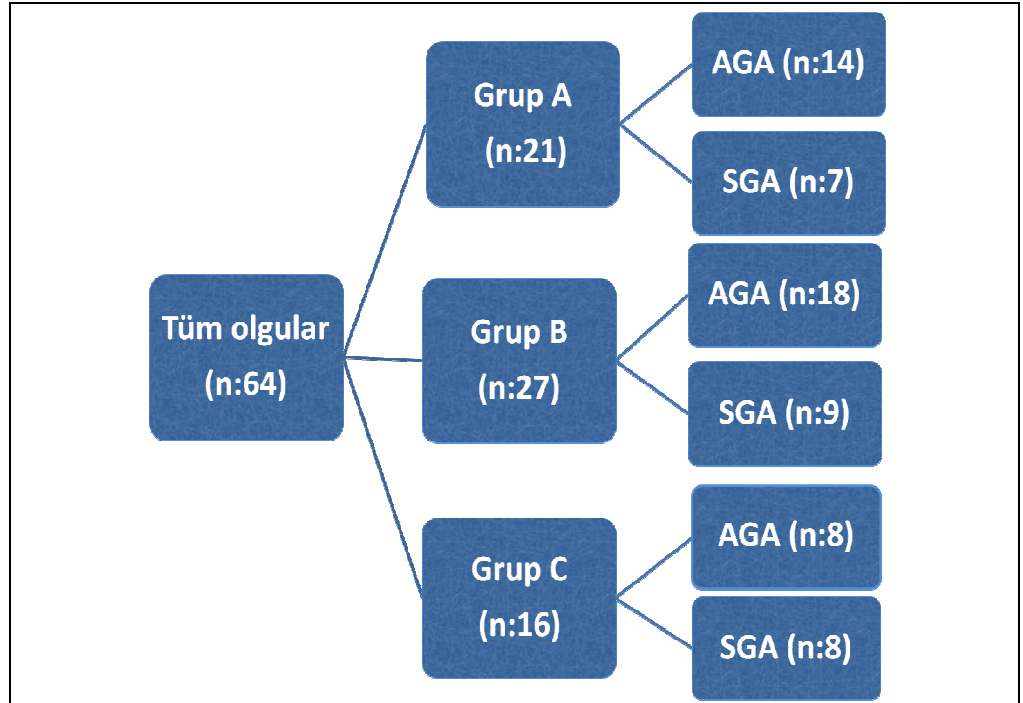
Şiddetli : Fetal trombotik vaskülopati

(ortalama >15 villi)

3.MATERYAL ve METOT

3.1. Çalışma Grupları:

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde prenatal izlemleri yapılan, 2009 Şubat ile 2009 Ağustos tarihleri arasında hastanemizde doğan, doğum ağırlıkları 630-3500 g arasında değişen, doğum sonrası yatarak veya ayaktan hastanemiz Yenidoğan Ünitesi'nde izlenen, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) 24 bebek, kontrol grubu olarak da gebelik yaşına uygun doğum ağırlıklı (AGA) 40 bebek olmak üzere toplam 64 bebek ve plasentaları alındı. Çalışma ve kontrol grupları gebelik haftalarına göre A ($37 \leq$), B ($32 \leq - < 37$) ve C ($32 >$) olacak şekilde üçer gruba ayrıldı. Çalışma gruplarına düşük doğum ağırlığına neden olabilecek kromozomal bozukluğu veya mortalitesi yüksek konjenital anomalisi olanlar, çoğul gebelikle dünyaya gelmiş veya konjenital TORCH enfeksiyonu saptanmış olan bebekler alınmadı.



Şekil 3.1. : Olgulara ait akış şeması.

Her iki gubun hastane protokol numaraları, gebelik haftaları, prenatal öyküleri, doğum ağırlığı persentilleri kaydedildi.

3.2. Plasenta dokularının saklanması ve takibi:

Çalışmaya alınan bebeklerin plasentaları doğumu takiben üzerlerinde anne adı ve hastane protokol numarası bulunan barkodlu şeffaf ambalaj içinde hastanemiz Pediatrik Patoloji Ünitesi'ne ulaştırıldı. Her plasenta membran ve kotiledonların durumu ile göbek kordonu uzunluğu ve damarları not edildikten sonra, göbek kordonları ve membranlardan ayrıldı ve tartıldı. Daha sonra %10'luk formalin solüsyonunda tesbit edildi (144). Tesbitin ardından her bir plasenta 1 cm aralıklarla dilimlendi ve makroskopik olarak infarkt, kalsifikasyon, kanama, belirgin fibrin-fibrinoid birikimi gibi bulgular kaydedildi.

3.3. Preparatların hazırlanması ve incelenmesi:

Her plasentadan mikroskopik inceleme için 4-5 doku, ayrıca membranlardan ve göbek kordonundan örneklemeler yapıldı. Standart doku takibinden sonra elde edilen parafin bloklardan 4-5 mikronluk kesitler alındı. Kesitler hemotoksilen eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Gerekli durumlarda Gam, fibrin ve Masson trikrom gibi özel histokimyasal boyamalar yapıldı.

3.4. Bulguların Değerlendirilmesi:

Mikroskopik incelemede saptanan bulgular; fetal vasküler patoloji, maternal perfüzyon bozuklukları, kronik plasentit, koryoamniyonit ve sınıflandırılmayan diğer bulgular olmak üzere 5 ana başlık altında toplandı (100,141,145,146). Bu başlıklar Tablo 3.1.'de görülmektedir.

Tablo 3.1. : Plasenta bulgularının sınıflandırılması.

Fetal Damarsal Patolojiler	Maternal Perfüzyon Bozuklukları	Kronik Plasentit	Koryoamniyonit	Sınıflandırılmayan Diğer Bulgular
İntervillöz trombohematom (fetomaternal kanama)	İnfarkt (%5'i aşan)	Histiyositik intervillözitis/villitis	Hafif-orta derecede koryoamniyonit	Yaygın distrofik kalsifikasyon
Fetal vasküler obstrüksiyon	Masif perivillöz fibrin birikimi	Kronik desiduitis	Ağır derecede koryoamniyonit	
Gelişimsel bozukluklar (koranjiyozis, koranjioma)	Sinsityal nodlarda artış			

Ana başlıklar altında toplanan plasenta bulguları şöyledir:

1) *Fetal damarsal patolojiler* başlığı altında intervillöz trombohematom, fetal vasküler obstrüksiyon ve gelişimsel bozukluklar (koranjiyozis, koranjiyoma) incelendi (100,145,146).

2) *Maternal perfüzyon bozuklukları* başlığı altında %5'i aşan infarkt, sinsityal nodlarda artış ve perivillöz fibrin birikimi incelendi (141).

3) *Kronik plasentit* başlığı altında histiyositik intervillözitis/villitis ve kronik desiduitis incelendi.

4) *Koryoamniyonit* başlığı altında şiddetine göre hafif-orta veya ağır koryoamniyonit incelendi. Koryonik mesafe ve göbek kordonunun lökositler tarafından infiltrasyonu hafif-orta dereceli koryoamniyonit olarak değerlendirildi (147):

Apse odakları veya nekroza kadar ilerleyen inflamatuvar yanıt varlığı veya trombüslü umbilikal perivaskülit ise ağır koryoamniyonit olarak gruplandırıldı (148).

5) *Sınıflandırılmayan diğer bulgular* başlığı altında yaygın distrofik kalsifikasyon incelendi.

3.5. İstatiksel Analiz:

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi için ‘OpenEpi Version 2.3.1.’ programı kullanıldı. Bulgular ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak verildi. Nitelik değişkenlerin karşılaştırılmasında *ki-kare testi* kullanıldı. İki grup arası ortalamalar karşılaştırılırken *t testi* kullanıldı. *P* değerlerinin 0.05’ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Olgular gebelik yaşına göre A, B ve C olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmadaki esas gruplar SGA ve AGA başlıkları altında toplandı. Gebelik haftalarına göre ayrılan her bir grup kendi içinde de AGA ve SGA olmak üzere 2'şer alt gruba daha ayrıldı.

A grubu gebelik yaşı 37 hafta ve üzerinde olanlar (n= 21, %32,8),

B grubunda gebelik yaşı 32-37 hafta arasında olanlar (n= 27, %42,1),

C grubunda ise gebelik yaşı 32 haftanın altında olanlardır (n= 16, %25).

Tüm plasentaların (n=64) 24 tanesi (%37,5) SGA bebeklerin, 40 tanesi (%62,5) AGA bebeklerin plasentalarıydı. Bulguların her iki grupta görülme sıklığı yüzde üzerinden hesap edildi.

Makroskopik bulgu olarak SGA ve AGA plasentaların ağırlıkları kaydedildi. SGA bebeklerin plasentaları ortalama olarak AGA bebeklerden daha hafif idi. Gebelik yaşı 37 hafta üstünde olanlarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplarda istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.1.: Gruplara göre plasenta ağırlıklarının ortalaması.

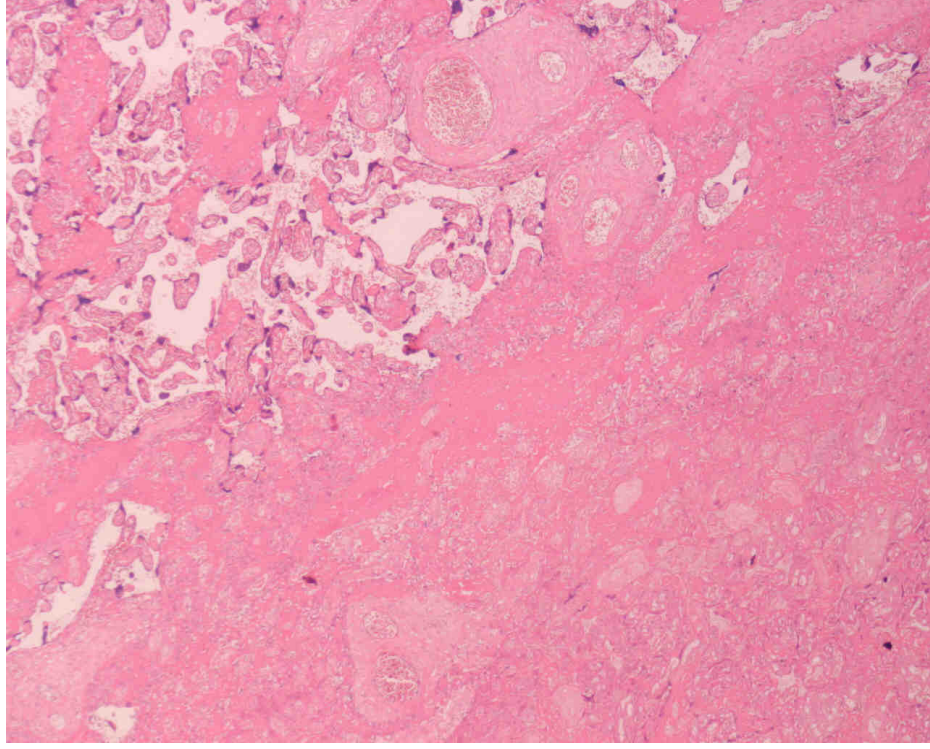
GRUPLAR (gebelik yaşına göre)	SGA(n=24) plasenta ağırlığı (g) ortalama±SD	AGA(n=40) plasenta ağırlığı (g) ortalama±SD	p
A grubu (37 ≤)	395.7±29.3	570.7±116.6	<0.05
B grubu (32 ≤ - < 37)	300.5±80.3	494.7±90	>0.05
C grubu (32 >)	231.9±76	343.8±68.6	>0.05

SGA bebeklerin plasentalarının bir tanesi (%4) haricinde geri kalan hepsinde bir veya birden fazla patolojik bulgu gözlemlendi. AGA grupta ise 13 olgunun (%32) plasentasında özgün herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) ve bu sonuç yüzde değerleriyle karşılaştırıldığında AGA grupta SGA gruba göre 8 kat daha fazla idi.

Tablo4.2.: SGA ve AGA gruplardaki plasenta bulguları.

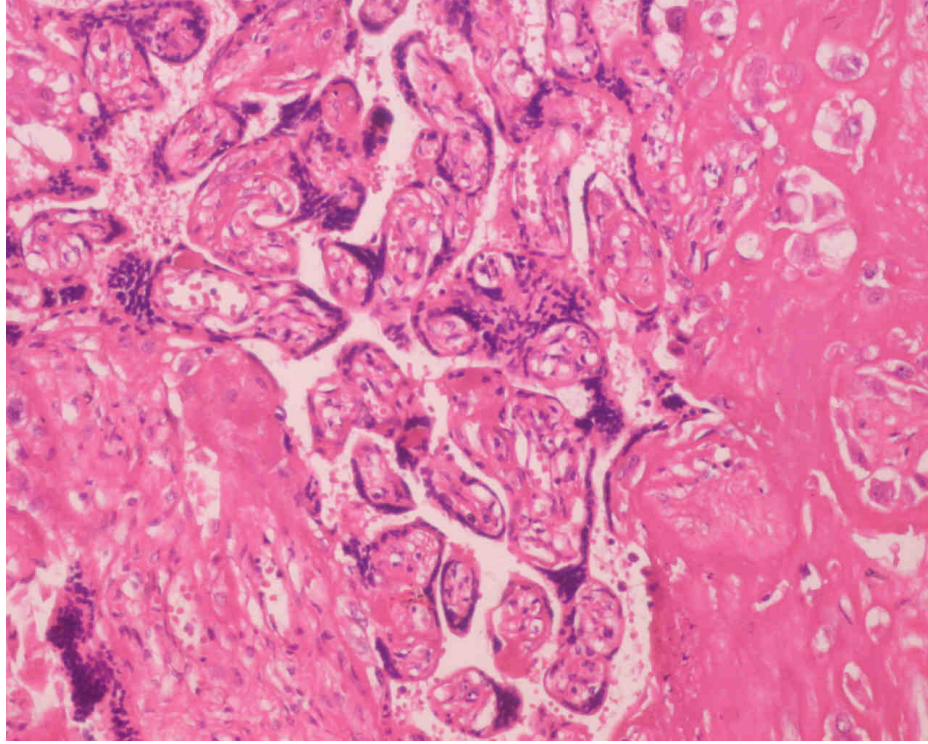
MİKROSKOPİK BULGULAR	<i>SGA(n=24)</i> <i>n (%)</i>	<i>AGA(n=40)</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>
%5'i aşan infarkt	8 (33)	2 (5)	<0.05
Sinsityal nodlarda artış	4 (16)	1 (2,5)	<0.05
Histiyositik intervillözitis/villitis	7 (30)	4 (10)	<0.05
Kronik desiduitis	3 (12,5)	2 (5)	>0.05
Yaygın distrofik kalsifikasyon	2 (8)	7 (17,5)	>0.05
Akut Koryoamniyonit	3 (12,5)	8 (20)	>0.05
İntervillöz trombohematom	5 (20)	10 (25)	>0.05
Perivillöz fibrin birikimi	4 (16)	5(12,5)	>0.05
Özgün bulgu içermeyen plasenta	1 (4)	13 (32)	<0.05

SGA olguların 8 tanesinde (%33) %5'i aşan infarkt (Resim 4.1.) alanı saptanırken AGA olgulardan sadece 2 plasentada (%5) adı geçen bulgu görüldü. %5'i aşan infarktın SGA grupta AGA gruba göre 6,6 kat daha fazla olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).



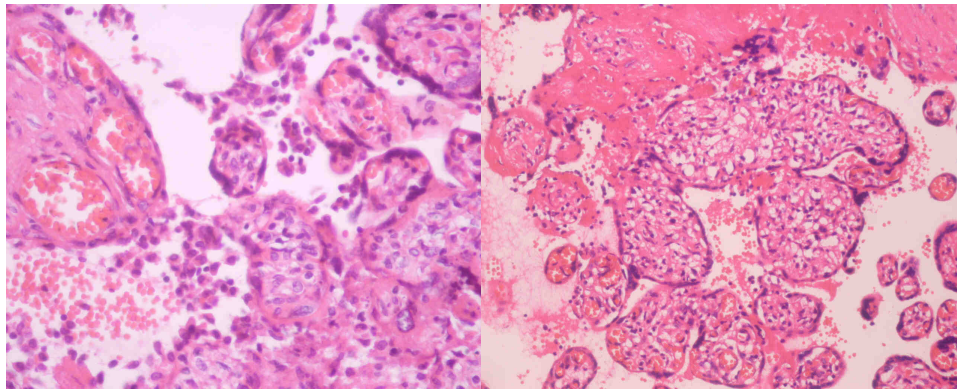
Resim 4.1.: İnfarkt alanı izlenen plasenta.

Sinsityal nodlarda artış (Resim 4.2.) bulgusu SGA grupta 4 plasentada (%16) görülürken AGA olguların sadece 1 tanesinde (%2,5) mevcuttu. Sinsityal nod artışının SGA grupta AGA gruba göre 6,4 kat daha fazla olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).



Resim 4.2.: Villuslar etrafında sinsitiyal nollarda artış.

Histiyositik intervillözitis/villitis (Resim 4.3.) SGA grupta 7 plasentada (%30), AGA grupta 4 plasentada (%10) izlendi. Histiyositik intervillözitis/villitis SGA grupta AGA gruba göre 3 kat daha fazla idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

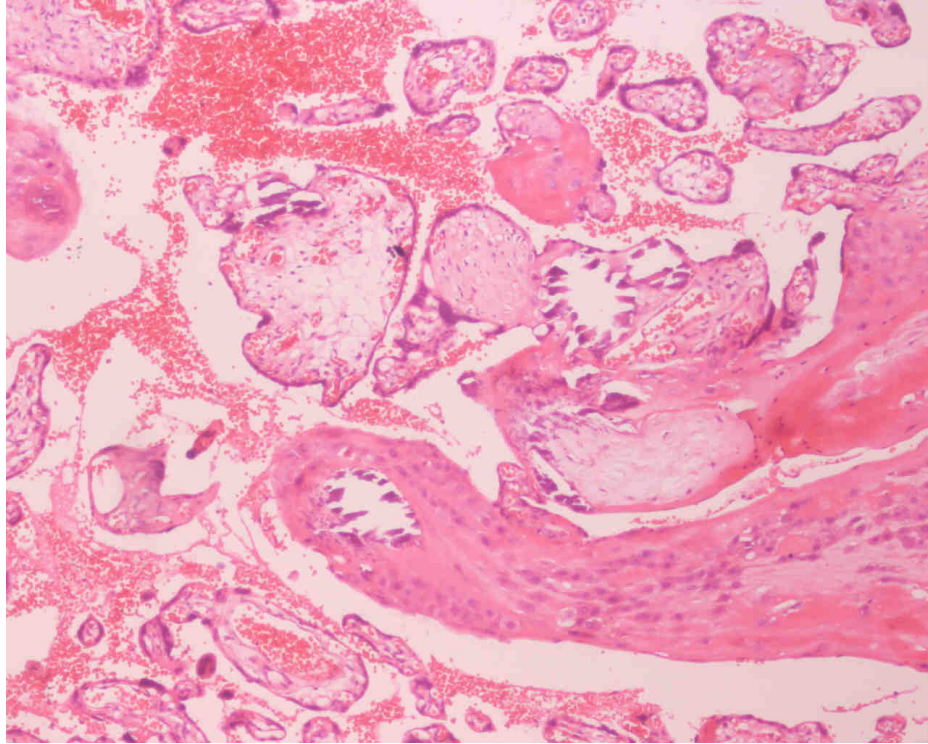


Resim 4.3.: Intervillöz alanda histiyositik hücre infiltrasyonu. Villuslarda mononükleer hücre infiltrasyonu.

Kronik desiduitis SGA grupta 3 plasentada (%12,5), AGA grupta 2 plasentada (%5) gözlemlendi. Kronik desiduitis SGA grupta AGA gruba göre 2,5 kat daha fazla izlendi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

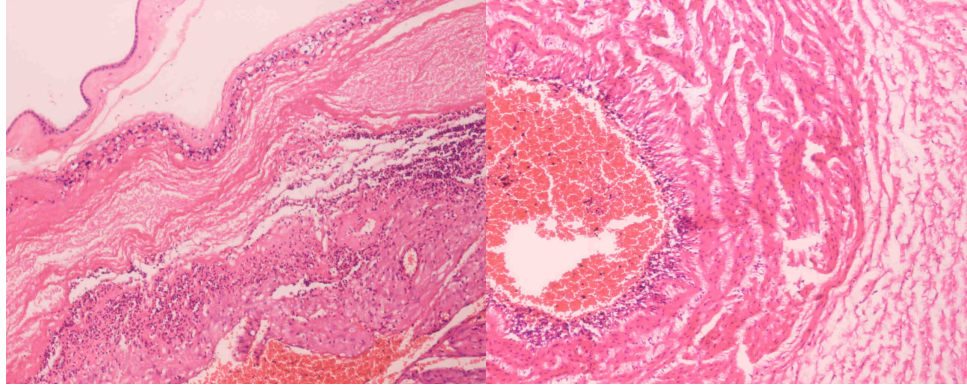
Yaygın distrofik kalsifikasyon (Resim 4.4.) AGA grupta SGA gruba nispeten daha sık gözlemlendi. SGA grupta 2 plasentada (%8), AGA grupta 7 plasentada (%17,5) görüldü.

Bu bulgu AGA'lı grupta SGA'lı gruba göre yaklaşık 2,1 kat daha sık görüldü. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).



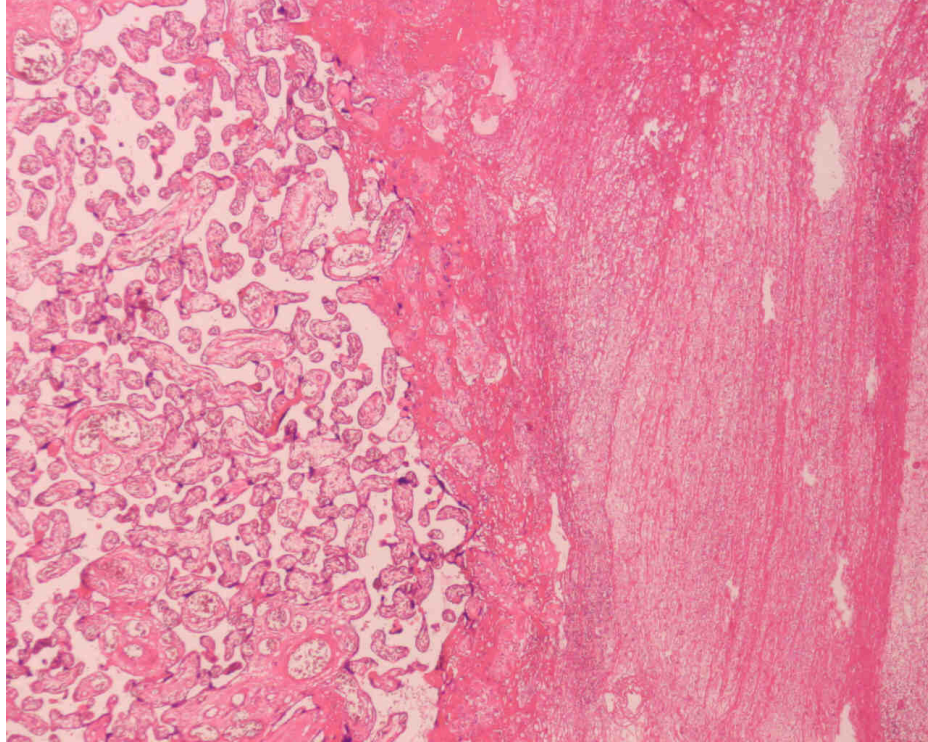
Resim 4.4.: Plasentada distrofik kalsifikasyon.

Akut koryoamniyonit (Resim 4.5.) SGA grupta 3 plasentada (%12,5), AGA grupta ise 8 plasentada (%20) gözlemlendi. Akut koryoamniyonit AGA grupta SGA gruba göre 1,6 kat daha sık görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



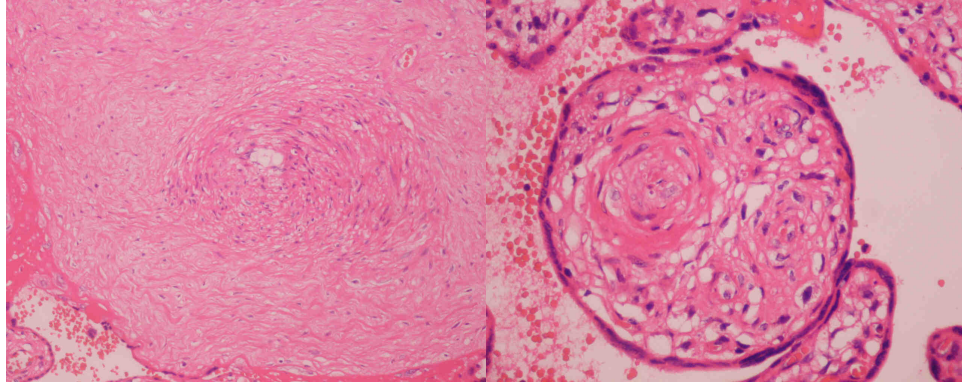
Resim 4.5.: Membranlarda yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu. Koryoamniyonit ile birlikte olan umbilikal flebit.

İntervillöz trombohematom (Resim 4.6.) SGA grupta 5 plasentada (%20), AGA grupta 10 plasentada (%25) gözlemlendi. İntervillöz trombohematom SGA grupta AGA gruba göre 1,25 kat fazla görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).



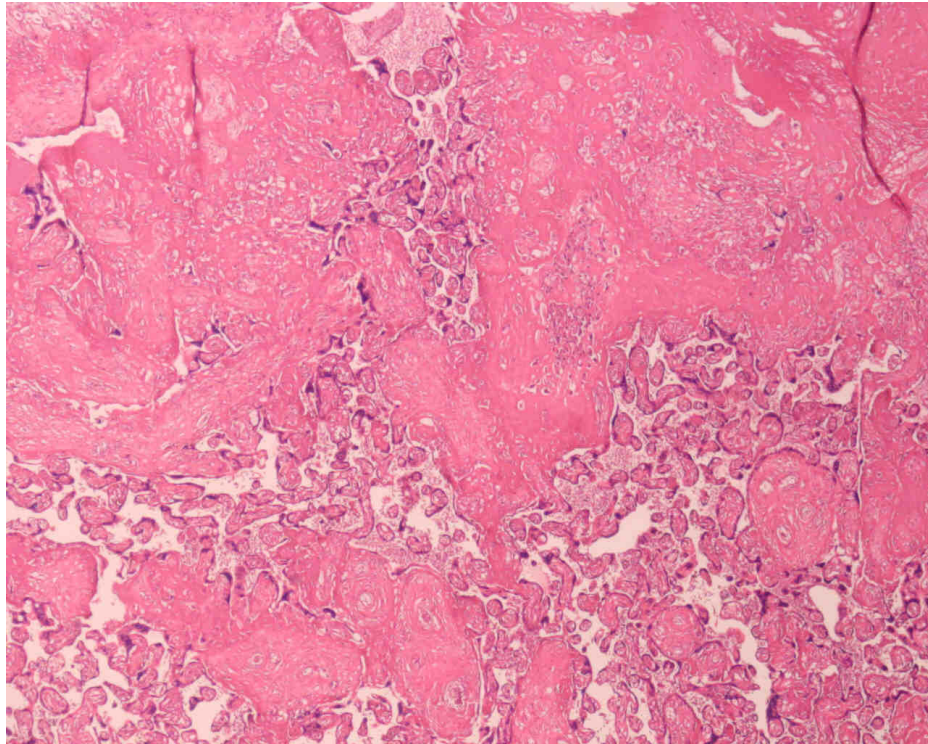
Resim 4.6.: İntervillöz trombohematom.

Fetal vasküler obstrüksiyon (Resim 4.7.) AGA ve SGA gruptan birer tane olgunun plasentasında görüldü. Koranjiyoma preterm ve AGA olan tek bir olguda, koranjiyozis ise term ve SGA olan tek olguda görüldü.



Resim 4.7.: Fetal obstrüktif vaskülopati. Fetal damarlarda obliterasyon.

Perivillöz fibrin birikimi (Resim 4.8.) her iki grupta birbirine yakın yüzdelerle gözlemlendi (SGA grupta %16, n: 4 ; AGA grupta %12,5, n: 5). Her iki grup arasında bu bulgunun görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermedi ($p>0.05$). Fakat SGA grupta gözlenen perivillöz fibrin birikimleri AGA gruptakilerden daha yaygın ve belirgindi.



Resim 4.8.: Perivillöz alanda belirgin fibrin birikimi.

64 olgu arasında SGA ve AGA bulgularının karşılaştırılmasının haricinde gebelik yaşına göre yapılan alt grupların bulguları da ayrıca karşılaştırıldı.

Sonuç olarak A, B ve C gruplarının her birinde %5'i aşan infarkt, sinsityal nodlarda artış ve histiyositik intervillözitis/villitis yine SGA grupta AGA gruba oranla daha fazla görüldü.

İntervillöz trombohematom bulgusu term grup içerisinde SGA olan 1 olguda gözlenirken AGA olanların 6'sında vardı. Pretermelerde ise SGA olan 5 olguda izlenirken AGA olanların yalnızca 4'ünde izlendi. (Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.) Ancak term ve preterm AGA bebekler karşılaştırıldığında trombohematomun prematüre AGA bebeklerde daha az sıklıkla görüldüğü saptandı. Term AGA bebeklerin % 42 sinin plasentasında, preterm AGA bebeklerin ise yalnızca %15'inde trombohematom saptandı ($p < 0.05$).

Tablo4.3.: İntervillöz trombohematomun term plasentalardaki dağılımı.

MİKROSKOPİK BULGU	SGA (>37 hafta, n=7) n (%)	AGA (>37 hafta, n=14) n (%)	p
İntervillöz trombohematom	1 (14)	6 (42)	>0.05

Tablo 4.4.: İntervillöz trombohematomun preterm plasentalardaki dağılımı.

MİKROSKOPİK BULGU	SGA (<37 hafta, n=17) n (%)	AGA (<37 hafta, n=26) n (%)	p
İntervillöz trombohematom	5 (29)	4 (15)	>0.05

Bu sonuç ilk bakışta intervillöz trombohematomun gebelik yaşı düştükçe SGA'ya eşlik eden bir bulgu olduğunu düşündürse de term ve preterm gruplar arasında bu bulgunun dağılımı SGA ve AGA olgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p>0.05$).

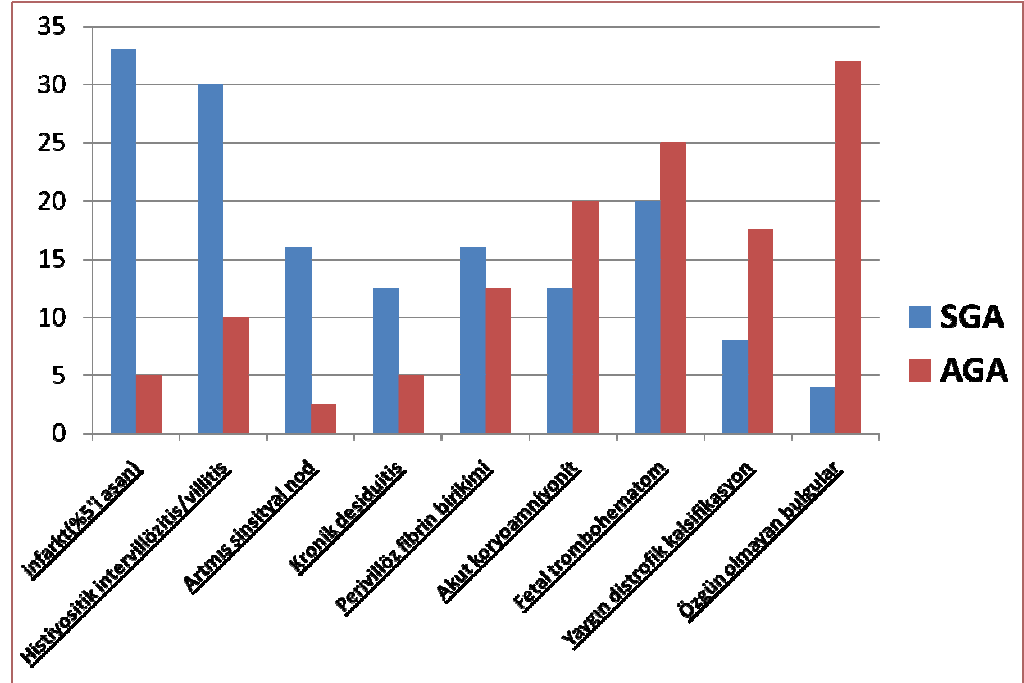
Perivillöz fibrin birikimi term ve preterm bebeklerde benzer dağılım gösterdi. Yaygın distrofik kalsifikasyon gebelik yaşı 32 haftanın üstünde olanlarda görülen bir bulguydu. A ve B gruplarının hepsinde (32 hafta ve üstünde olanlar) AGA olanlarda SGA'ya göre daha fazlaydı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Akut koryoamniyonit tüm gruplarda AGA bebeklerde SGA bebeklere göre bir miktar daha fazla idi ($p>0.05$).

Bu sonuçlar gebelik yaşı dikkate alınmaksızın yapılan karşılaştırmalarla aynı doğrultuydu.

Her iki grup arasındaki bulguların görülme sıklığını karşılaştıran grafik şekil 4.1.'de görülmektedir.

%



Şekil 4.1. : AGA ve SGA bebeklerin plasenta bulgularının karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA:

Yaptığımız çalışmada fetal büyüme geriliği sonucu SGA doğan ve fetal büyümesi normal olan AGA bebeklerin plasenta bulguları karşılaştırılmıştır. Şu ana kadar plasenta bulguları ve bunların klinik önemini araştıran çalışmalar olmasına karşın plasental bulgulardan önemli bir kısmı özgün bir patoloji ile ilişkilendirilememiştir (146,149).

Çalışmamıza alınan SGA plasentalarda AGA plasentalara göre daha sık %5'i aşan infarkt alanları gördük. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Görülen infarkt alanları bazen gözle görülür düzeydeydi ve makroskopik olarak kaydedildi. AGA plasentalarda ise gözle görülür düzeyde geniş infarkt alanları yoktu. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürle benzer doğrultudadır. Redline'ın (111,138,139,145) plasenta bulguları ve fetal sonuçları üzerine yaptığı pek çok çalışmada özellikle IUGR üzerinde durulmuştur. Bu çalışmalar sonucunda IUGR ile ilişkilendirilmiş 5 temel plasenta bulgu grubu bildirilmiştir. Bunlar: 1) Maternal vasküler tıkaçıcı lezyonlar, 2) Fetal vasküler tıkaçıcı lezyonlar, 3) Ağır derecede nedeni bilinmeyen villitis, 4) Perivilloz fibrin birikimi ve 5) Kronik ablastyodur. Redline'ın bir çalışmasında 66 IUGR ve 543 IUGR olmayan olgunun plasentaları karşılaştırılmıştır. Bahsedilen 5 lezyon grubu IUGR'li olgularda daha sık görülmüştür. Bu lezyonların içinde IUGR ile en çok ilişkisi olanlar ise maternal zemin infarktı ve yama tarzında yaygın villitistir (100). Bizim çalışmamızda da % 5'i aşan infarkt bulgusu tüm gebelik yaşı gruplarında SGA olanlarda AGA'ya göre daha fazla gözlemlendi ($p<0.05$). Bu bulgu hem term (grup A) hem de prematüre plasentalarda (grup B ve C) SGA bebeklerde fazla idi.

Maternal tıkaçıcı lezyonların en bilineni iskemi sonucu gelişen infarkttır. Bu durum perfüzyon azlığı ile doğrudan ilişkilidir. Damar cidarındaki bir patoloji veya da lümeni tıkayan bir trombüs bu duruma yol açabilir. Literatüre bakıldığında infarkt plasenta bulguları içerisinde SGA ile en çok

ilişkilendirilen bulgu olmuştur. İlk olarak 1967 yılında Benirschke ve Driscoll (150) tarafından *maternal yüze kadar uzanan eozinofilik fibrinoid materyal* olarak tanımlanmıştır (141). 1970'li yıllarda %25'i aşan infarktların SGA nedeni olabileceği öne sürülmüştü (151,152). Becroft ve arkadaşlarının (153) yaptığı bir çalışmada term bebeklerin plasentaları karşılaştırılmıştır. 509 SGA ve 529 AGA bebek plasentası incelendiğinde sonuçta SGA bebekleri plasentalarında AGA bebeklere göre daha sık infarkt görülmüştür. Aynı zamanda SGA bebeklerin plasentalarındaki infarkt sayısı da AGA bebeklerinkinden daha fazla bulunmuştur. Tekrarlayan maternal zemin infarktı ise ilk trimester gebelik kayıplarıyla ilişkilendirilmiştir (141). İnfarktın oluş aşamasında pek çok neden suçlanmıştır. Annenin otoimmün hastalıkları (154), trombofili ve koagüopatiler (155,156), hipertansiyon – preeklampsi (157) ve enfeksiyonlar (158) bunlardan en yaygın olanlarıdır. Hepsinde de asıl sorun endotelial hasar veya lümeni tıkayan trombüs nedeniyle gelişen doku perfüzyon bozukluğu yani iskemisidir.

İskemi oluşurken hipoksiye reperfüzyon hasarı da eşlik eder. Reperfüzyon ortamda oksidatif radikallerin birikmesine yol açar. Bu durum oksidatif stresin ve beraberinde gelişen inflamatuvar reaksiyonun neden olduğu doku yıkımıyla sonuçlanır. Oksidatif radikallerden en önemlileri nitrik oksit ve süperoksittir. Oksidatif radikaller plasental hasarı inflamatuvar reaksiyon oluşturarak ve trofoblastların desidual invazyonunu bozmak suretiyle yaparlar (159).

Maternal vasküler bozukluklar hipoksinin farklı yaştaki süreçlerini yansıtır ve birbiriyle doğrudan bağlantılıdır. Normal bir plasentada trofoblastlar villilerin etrafını uygun şekilde infiltre ederler ('plugging'). Bu infiltrasyondaki herhangi bir defekt trofoblastların villuslar etrafında anormal dağılımına neden olur (14,110). Bu anormal dağılım fetomaternal membranın kalınlaşmasına yol açar. Bu durum perfüzyonun bozulmasıyla ve plasentanın iskemisiyle sonuçlanır.

Yaptığımız çalışmada sinsityal nod artışı SGA bebeklerin plasentalarında AGA bebeklerinkine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görüldü ($p<0.05$). Bu bulgu gebelik yaşına göre yapmış olduğumuz alt gruplar arasında da aynı dağılımı gösterdi. Bu sonuç literatürle uyumlu idi. Sinsityal nodlarda artış, önemi son yıllarda anlaşılan bir bulgu olarak giderek çalışmalarda daha fazla yer etmektedir. Damarlarda tam obstruksiyon infarktla seyreder. Kısmi obstruksiyon ise karşımıza intervillöz fibrin birikimi, sinsityal nodlarda artış ve villöz aglütinasyonla çıkar. Perfüzyon bozukluğunda iskemiye bağlı hücrel şişme olur. Reperfüzyona bağlı hiperoksi de apoptozis ve karyoreksizle eşzamanlı olarak bu sürece eşlik eder. Sinsityal nodlarda artış bunun patolojideki en yaygın görülen yansımasıdır (160).

Sinsityal nodlarda artış bulgusu hemotoksilen-eozin boyamada koyu mor renkli bir refle verir. Bu da yoğunlaşan kromatin ağı yani çekirdek materyalinin biriktiği odaksal alanlar anlamına gelir. Buna neden olan etkenler hem villuslar etrafında trofoblastik infiltrasyonu bozarak hipoksik nekroza hem de subsellüler etkilerle karyoreksize yol açar. Bu bulgu esasında trofoblastik dokunun dismaturasyonudur. Sinsityal nodlar ilk olarak 1940 yılında Tenney ve Parker (161) tarafından tanımlanmıştır. İlk tanıma göre normal ve term plasentaların %10-50'sinde görülen, preeklampside terminal villusların neredeyse hepsinde var olan bir bulgu olarak kaydedilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda trofoblastların apoptozis ve proliferasyonları arasındaki dengesizliğin bu bulgusu IUGR ile birliktelik göstermekle suçlanmıştır (162).

Sinsityal nod oluşumunda suçlanan diğer mekanizma trofoblastların bozulan perfüzyona karşı gösterdikleri adaptasyonla açıklanmaktadır (110). Şöyle ki; herhangi bir nedenle plasental perfüzyon azalırsa gaz transportu yapan membran rölatif olarak kalın kalacaktır. Membranı inceltmek için villuslar etrafındaki trofoblastlar bir araya toplanır. Böylece belli alanlarda incelen transport membrandan fetusa oksijen ve sübstrat geçişi kolaylıkla sağlanmış

olur (162). Bu bulgu bazı çalışmalarda preterm doğumla ve preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir (161,163). Bizim çalışmamızda da SGA olanlarda artmış sinsityal nod bulgusu AGA gruba göre daha sık görüldü. Bu bulgu da prematüre ve term plasentalarda tüm gruba benzer şekilde SGA larda fazla idi.

Çalışmamızda kronik histiyositik intervillözitis/villitis bulgusu literatürle uyumlu olarak SGA grupta, AGA gruba oranla 3 kat daha sık görüldü ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Bu sonuç -gebelik yaşından bağımsız olarak- tüm alt gruplarda da benzerdi. Çalışmamızda infilamasyon bulgularını kaydederken gruplandırmalar yaptık. Bu ayrımlar sürece göre akut veya kroniktir Plasentanın akut infilamasyonu koryoamniyonit başlığı altında tartışılmaktadır. Kronik plasenta infilamasyonu ise kronik desiduitis ve histiyositik intervillözitis/villitis olarak iki alt grupta incelenir. Villitis/intervillözitis enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz olabilir. İncelediğimiz plasentalardan hiçbiri enfeksiyöz bulgu taşımamaktaydı. Non-enfeksiyöz yani nedeni bilinmeyen histiyositik intervillözitis/villitis term plasentaların yaklaşık olarak %10'unda görülebilen maternal T hücre ve/veya histiyosit infiltrasyonu ile giden bir durumdur (137,164).

Feeley ve Mooney'in (104) 2241 plasenta arasında yaptıkları incelemeye göre histiyositik intervillözitis sıklığı %13,5 oranında bulunmuştur. Sıklıkla idiopattir. Hafif düzeyde normal plasentalarda da görülebilir. İleri derecede olanlar (villusların yarısından fazlası etkilenmişse) IUGR ve gebelik kayıplarıyla ilişkilendirilmiştir (165). Biz çalışmamızda hafif veya ağır intervillözitis şeklinde bir ayırım yapmadık fakat bu bulgu SGA bebeklerde AGA bebeklere göre daha fazlaydı ve bu sonuç tüm gebelik yaşları gruplarında da benzerdi.

Histiyositik intervillözitis/villitis etiyojisi hakkında birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Saptanamayan bazı enfeksiyonların bu inflamasyonu tetiklediği, ve T hücrelerin maternal kökenli olduğu hipotezlerden bir tanesidir. Diğer bir hipoteze göre bu bulgu, allojenik fetal hücrelere karşı maternal T hücrelerin

graft versus host reaksiyonu olduğu öne sürülmüştür (104,139). Tekrarlayan histiyositik intervillözitis/villitis IUGR, prematurite, maternal otoimmün hastalıklar ve tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkilendirilmiştir (166,167). Villitis fetal kök hücrelerin obliterasyonuna ve distal fibrotik avasküler villuslara neden olabilir. Histiyositik infiltrasyonu term bebeklerdeki nörolojik sekel ile ilişkilendiren çalışmalar vardır (138,168). Özellikle fetal trombotik vaskülopatiler eşlik ederse bu olumsuz klinik sonuçlar daha fazla oranda görülmektedir. Bizim çalışmamız da bu verileri desteklemektedir. Fakat zihinsel ve motor gelişim üzerine bir takip kaydımız bulunmamaktadır. Bu bebeklerin nörolojik durumlarının uzun dönem izlemleri yapılarak plasenta bulgularıyla nörolojik bulguların ilişkisi araştırılabilir. Kronik villitis/intervillözitis başta TORCH enfeksiyonları ve sıtma olmak üzere pek çok ajanla da oluşabilir. Fakat olgularımızın hiçbirinde bu enfeksiyonların varlığını destekleyen klinik veya laboratuvar bulgusu sözkonusu değildi.

Çalışma esnasında gördüğümüz bir diğer bulgu kronik desiduitis idi. Bu bulgu tüm gebelik yaşı alt gruplarında ve toplamda SGA bebeklerde daha sık görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Olgu sayımızın kısıtlı olması böyle bir sonuca neden olmuş olabilir. Kronik desiduitis, nedeni bilinmeyen villitis veya koryoamniyonite eşlik edebildiği gibi izole de olabilir. Etiyolojide toksoplasma, CMV, sifiliz ve herpes enfeksiyonları gibi ajanlar suçlanmıştır (139). Olgularımızın hiçbirinde bu enfeksiyonlar yoktu. Bazı antijenlere karşı maternal immün yanıtın disregülasyonunun da göstergesi olabilir (139). Desiduada plazma hücreleri görülür. Preterm doğumlarda daha sık görüldüğünü öne süren çalışmalar da vardır (169). Fakat bizim olgularımız arasında her üç alt grupta da benzer sıklıktaydı. Non-enfeksiyöz kronik desiduitis hakkında literatürde neredeyse hiç çalışma yoktur. Olgu sayısı artırılmak suretiyle ve önceki gebeliklere ait kayıtların elde edilmesiyle kronik desiduitisle ilişkili klinik sonuçlar hakkında daha faydalı ve net görüşler elde edilebilir. Bu durum ovum donasyonu ile de ilişkilendirilmiştir (170). Olgularımız arasında ovum donasyonu bulunmamaktaydı fakat kronik desiduitis SGA'lı grupta daha sık görülmekle

beraber toplamda az sayıda plasentada gördüğümüz bir bulgu olduğundan bu sonuç bilgi vermek açısından yeterli değildir.

Çalışmamızda koryonda veya umbilikal kordda nötrofil infiltrasyonu şeklinde gözlemlediğimiz maternal ve/veya fetal inflamatuvar cevabı akut koryoamniyonit olarak kaydettik. Bu bulgu AGA bebeklerin plasentalarında SGA bebeklerinkine göre daha sık gözlemlendi. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ayrıca bu sonuç preterm ve term, tüm gruplarda AGA ve SGA alt grupları arasında da benzerdi. koryoamniyonit beraberinde iskemi yaratacak ek bulgular taşıyorsa (infarkt gibi) sonuçta fetal büyüme geriliği ile karşımıza çıkabilir. Daha çok nörolojik sekellerle ilişkilendirilmiştir. Mevcut bakış açılarına rağmen bu konuyla ilgili soru işaretleri halen devam etmektedir. Hendson ve Russell (129)'ın yaptığı çalışma literatürdeki genel kanılardan bir tanesidir. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebekler ve onların 18 aylık olduklarındaki nörolojik gelişimleri değerlendirilmiştir. 303 tane histolojik koryoamniyoniti olan ve 325 tane histolojik koryoamniyoniti olmayan bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Karşılaştırma sonucunda histolojik koryoamniyonitli bebeklerin gebelik yaşlarının ve doğum kilolarının daha düşük olduğu, tek değişkenli analizde hipotansiyon, bronkopulmoner displazi, ağır intraventriküler kanama, prematür retinopatisi, erken neonatal sepsis ve neonatal ölüm riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bebeklerin nörolojik gelişimlerinin daha geride kalacağı fakat perinatal değişkenler uyarlandığında mortalite üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. 18 aylık nörolojik gelişim değerlendirmesinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda uzun vadede anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Koryoamniyonit ile perinatal mortalite, morbidite, serebral palsi arasında sıkı bir ilişki olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (122-124,127-133). Bu sonuçlar genelde koryoamniyonit ve preterm doğum birlikteliğinin fazla olmasına bağlıdır. Klinik koryoamniyonit ve histolojik olarak fetal cevabın da eşlik ettiği ileri derecede koryoamniyonitli olguların perinatal mortalite ve morbiditeleri oldukça yüksektir (111,139). Bununla

birlikte akut koryoamniyonitin sadece SGA ile ilişkisini inceleyen yeterli araştırma yoktur. Çalışmamız akut koryoamniyonit ile SGA arasındaki ilişki açısından fikir verici bir katkı sağlamıştır.

Fetal vasküler bozukluklar birçok şekilde karşımıza çıkabilir fakat en yaygın olanları intervillöz trombohematom ve fetal obstrüktif vaskülopatidir. Biz de olgularımızda fetal vasküler bozukluklar içerisinde en yaygın olarak intervillöz trombohematomu gördük. İlerlemiş vasküler bozukluğa işaret eden fetal obstrüktif vaskülopati ise AGA ve SGA grupta yalnızca birer olguda görüldü. Koranjyozis ve koranjyoma da nadir görülen bulgulardandı. Koranjyoma ve koranjyozis sıklıkla fetal yüzdeki gelişimsel sorunlardan kaynaklanır. Plasentaya gelen besin ve gazlar villöz yapıların gelişmesinde uyarıcı bir rol oynar. Bu hipotezden yola çıkılarak klinik patoloji ve bu bulgular arasında birçok ilişki öne sürülmüştür. Bunlardan bahsedecek olursak: Beckwith-Wiedemann sendromu, diabetes mellitus, obezite ve gebelikte hızlı kilo alımı gibi besin desteğinin hızlı artışlarında yeni villuslar oluşur fakat bu villöz yapılar immatürdür ve vaskülosinsityal membranlar sayıca yetersizdir. Bu durum fetoplasental ağırlığın artmasına yol açar. Ağırlıkça fazla, işlev olarak yetersiz olan bu plasentalar gereken fetal beslenmeyi sağlayamazlar. Placenta boyutlarının işlevsiz artışı IUGR ile sonuçlanabilir (171). Bu duruma AGA bebeklerde de rastlayabiliriz (172). Çünkü fetal rezervler bir miktar bunu kompanse edebilir. Fakat akut stres durumları sözkonusu olduğunda fetal adaptasyon da yetersiz kalacak ve karşımıza gebelik kayıplarından fetal büyüme geriliğine kadar değişen patolojiler çıkacaktır.

Kronik hipoksiye cevap olarak da plasental damarlarda değişiklikler gözlenmiştir. Yüksek rakımda yaşama, maternal anemi, sigara, çoğul gebelikler, preeklampsi karşımıza villöz kapiller proliferatif lezyonlarla çıkabilir. Bunlar ışık mikroskopunda nodüler şekildeyse koranjyoma, yama tarzında genel bir kapiller artış şeklindeyse koranjyozis olarak görülür (173). Koranjyomalar polihidroamnioz ve erken doğumla ilişkilendirilmiş; bununla

birlikte 5 cm'yi geçmeyen lezyonların sıklıkla iyi seyirli olduğu belirtilmiştir (174). Bizim çalışmamızda koranjyozis term ve IUGR'li bebeklerden birinde, koranjyoma (0.3 cm) ise gebelik yaşı 36 hafta olan ve IUGR olmayan bir bebeğin plasentasında görüldü. Bu olguların prenatal öykülerinde diabetes mellitus veya bozulmuş şeker regülasyonu yoktu. Fakat Ankara'da yaşamak nispeten yüksek rakım koşulları olduğundan bu bulguların hazırlayıcı nedenlerinden biri olabilir.

Çalışmamızda intervillöz trombohematom AGA grupta az miktarda daha sık görülmekle beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Fakat biz incelememizde intervillöz trombohematomlarda kantitatif bir sınıflandırmaya başvurmadık. Literatüre baktığımızda fetal vasküler patolojilerle IUGR'ın yakın ilişkisi anlatılmaktadır. Pek çok çalışmada obstrüksiyonla seyreden vaskülopatilerin biyofizik skoru düşüren, neonatal ensefalopati, IUGR, serebral palsy, gebelik kayıpları, erken doğumlar gibi klinik durumlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (175,176). Bu bazen fetal koagülasyona eğilimli bir durumla bazen de damar duvarının iltihabi veya travmaya bağlı hasarıyla başlayan bir sürecin sonudur (4,177). Olgu sunumlarının özelliklerine bakıldığında masif vasküler oklüzyondan veya trombofilik eğilimden bahsedildiği dikkati çeker. Ayrıca fetal yüzde gelişen bu vasküler bulgular bir dereceye kadar maternal ve iç çevresel faktörlere karşı fetusun verdiği yanıtın bir göstergesidir. Fakat enfeksiyon, trombofilik hastalıklar gibi ek bir sorun sözkonusu olduğunda bu trombohematom büyür ve fetal dolaşımı etkileyerek IUGR'ye neden olabilir. Çalışmamızda rastladığımız trombohematomların ileri derecede olmaması ve enfeksiyon bulgularının eşlik etmemesi fark görmemize neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda intervillöz trombohematomun gebelik yaşına göre yapılan AGA ve SGA karşılaştırmasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark görmememize karşın ($p>0.05$) term AGA bebeklerin %42'sinin plasentasında trombohematom saptanması, preterm AGA bebeklerin ise yalnızca %15'inde trombohematom saptanması bu bulgunun plasental yaşlanmaya eşlik

edebileceğini düşündürdü ($p<0.05$). Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmasa da prematüre SGA bebek plasentalarında trombohematomun AGA'lara göre sık görülmesi SGA bebeklerin plasentalarında erken yaşlanma işareti olarak değerlendirilebilir. Bu sonuca karşın bu bulgunun daha geniş çalışma gruplarında değerlendirilmesi uygun olur. Olgularımızda intervillöz trombohematomu zamanında doğmuş AGA bebeklerin plasentalarında da saptadık. Bu nedenle intervillöz trombohematom bir nedenden ziyade fetal adaptasyonun bir sonucu gibi düşünülmelidir. Fetal adaptasyonun yetersiz kaldığı durumlarda ise karşımıza infarkta kadar ilerleyen ve klinik sonuçları daha ağır olan tablolar çıkar. Tabii ki burada önemli olan bir diğer bakış açısı fetal vasküler patolojilerin nedenleridir. Annenin veya fetusun sahip olduğu trombofililer veya koagülasyon bozukluklarıyla giden bir hastalık (antifosfolipid sendromu, lupus, MTHFR mutasyonu homozigotluğu, Faktör V Leiden mutasyon veya İTP gibi) sözkonusu olduğunda bu bulgunun klinik yorumu değişecektir. Bizim olgularımızın hiç birinde adı geçen durumlar sözkonusu değildi. Bu konuyla ilgili çok olgulu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak iki konu dikkatle değerlendirilmelidir. Birincisi fetal vasküler patolojinin derecesi ve klinik sonuçlarla olan ilişkisi, diğeri ise fetal vasküler patolojiyi kolaylaştıracak olan prenatal etkenlerin olup olmadığıdır.

Yaptığımız çalışmada perivillöz fibrin birikimini, IUGR olan ve olmayan her iki grupta benzer bulduk ($p>0.05$). Fakat çalışmamızda fibrin birikimleri arasında bir derecelendirme yapmadık. Bununla birlikte IUGR'li olgularda perivillöz fibrin birikimi IUGR olmayanlara göre daha yaygın ve belirgindi. Bu bulgunun gebelik yaşlarına göre dağılımı da aynen toplamdaki gibi AGA ve SGA gruplar arasında önemli bir fark yaratmadı. Bu nedenle bu bulgunun prematuriteyle veya SGA ile direk ilişkisi olmayan, tamamen sağlıklı plasentalarda da görülebilen, non-spesifik bir bulgu olduğunu düşündük. Literatürde bu konuda net bir fikir birliği yoktur. Fakat genel inanış bu bulgunun normal plasentalarda da patolojik olanlarda da görülebildiği ve ek bulgularla anlam kazandığıdır.

Literatürde genel kanı fibrin birikiminin yerleşkesi ve miktarının klinik anlam ifade ettiği, bunun dışında nonspesifik bir bulgu olduğudur (172). Bu oluşumda sorumlu tutulan mekanizmalar ve süreçler üzerine yürütülen bazı yorumlar şöyledir: Hafif perivillöz fibrin birikimi plasentada çok sık görülen bir bulgudur. Hatta bu plasentaların sahibi olan bebekler çoğunlukla sağlıklıdır. Önceden herhangi bir patoloji ile ilişkilendirilemeyen bu bulgu 1990'lı yıllardan itibaren çeşitli perinatal olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Hali hazırdaki bilgi 'hafif perivillöz fibrin birikiminin belli bir patolojiye işaret etmediği fakat masif birikimin patolojik olabileceği' lehinedir (100,141). Masif perivillöz fibrin birikimi abortus ve preterm gebelik kayıplarında suçlanmıştır. Fibrin birikimi intervillöz mesafede maternal kanın stazına sekonder bir koagülasyonuyla veya da normalde ekstravillöz trofoblastlardan salınan bir tür matriks proteinin, aberan programlanmayla villöz trofoblastlardan salgılanması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (111). Bu nedenle klinik uygulamada önemli olan patolojik yani *sekonder fibrin depolanması* ayırt etmektir (178). Birikmiş materyalin içeriği ve konumu göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin uçlarda ve subkoryonik alanda görülen fibrin birikimi fizyolojik olabilir. Bu, fetusun hareketlerinden gelen plasenta yüzeyinin maruz kaldığı travmaya veya plasenta köşelerinde kan akımının girdaplanmasına bağlıdır. Katzman ve Genest'in (141) yaptıkları geriye dönük çalışmada önceden maternal zemin infarktı ve maternal fibrin depolanması olarak rapor edilen 80 plasenta yeniden incelemeye alınmıştır. Tüm plasentalar klasik maternal zemin infarktı, transmural ve borderline fibrin birikimi veya bu iki bulgudan her ikisini de taşımayanlar olarak 4 alt sınıfta tekrar gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmada fibrin deposunun kapladığı alan esas alınmıştır (141). İncelemenin sonunda maternal fibrin depolanması IUGR ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Fakat adı geçen çalışmada hafif veya fokal olanlardan değil villusların en az % 25'ini kapsayan *masif* bir perivillöz fibrin birikiminden bahsedilmektedir. Bununla birlikte maternal perivillöz fibrin birikimi IUGR olmayanlarda da görülmüştür. Çoğu raporda belirgin veya

hafif gibi tanımlamalar yer alır. Derecelendirmeye yönelikse tam bir fikir birliği olmamakla beraber yukarıda belirtilen çalışmalara benzer kişisel ve dar açılı bazı sınıflandırmalar vardır. Plasenta raporlarında bu bulgunun lokalizasyonu ve derecesi konusunda fikir veren net bir sınıflandırmaya ihtiyaç vardır. Sınıflandırmayla beraber fibrinoid materyalin içeriği de incelenmelidir. Koagülasyon şelalesinin ürünleri olan fibrin ve diğer biyomoleküller (ekstraselüler matriks proteinleri; laminin, fibronektin gibi) muhtemelen maternal kökenlidir fakat henüz bunun net ayrımından bahseden bir çalışma yoktur. Belki de bu içeriğin kökeni saptanırsa klinik bulgularla ilişkilendirilmesi daha anlamlı olacaktır.

Plasentaya ait incelediğimiz son bulgu yaygın distrofik kalsifikasyon olarak sınıflandırılmayan diğer bulgular başlığı altında kaydedildi. Çalışmamızda yaygın distrofik kalsifikasyonu AGA grupta SGA gruba göre daha sık gördük. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Aynı zamanda yaygın distrofik kalsifikasyon gebelik yaşı 32 haftanın altında sadece bir plasentada görüldü. Distrofik kalsifikasyon genel olarak pek çok dokuda olduğu gibi plasentanın dejenerasyonu sonucu oluşur. ‘Yaşlanma bulgusu’ olarak da bilinir (3). 32. gebelik haftasından önce gelişmesi nadirdir. Bazen çok yaygın olabilir. Gebelik yaşı ilerledikçe kalsifikasyon da artış gösterir fakat fetal matürasyonun göstergesi değildir. Genel görüş belli bir klinik öneminin olmadığı yönündedir (144). Bu görüşün aksini öne süren bir çalışma ülkemizden Salihoğlu ve arkadaşlarının fetal malnutrisyonu olan (n:28) ve fetal malnutrisyonu olmayan (n:22) term olgular arasındaki plasental bulguların karşılaştırmasıyla yapılmıştır (179). Çalışmanın sonucuna göre distrofik kalsifikasyon fetal malnutrisyonlu bebeklerde fetal malnutrisyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür. Fakat adı geçen çalışmadaki fetal malnutrisyonlular içerisinde bazı AGA bebekler de dahil edilmiştir. Bu nedenle farklı bir sonuç bulmuş olabilirler. Yaygın distrofik kalsifikasyonla ilgili şu bakış açısı öne sürülebilir: intrauterin büyümeyi kısıtlayan nedenler beraberinde plasentanın maturasyonunu geciktirmekte veya da tam tersine plasentanın matürasyonunu

geciktiren neden bu yolla plasental yetmezliğe ve fetal büyüme geriliğine yol açabilmektedir. Bu nedenle SGA'larda ve prematurelerde daha az görülen bir bulgu olabilir. Buna rağmen mevcut çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da, yaygın distrofik kalsifikasyonun tek başına klinik bir önemi olmadığını görmekteyiz. Bu durum SGA'dan ziyade plasental dokunun yaşlanmasının bir işaretidir. Plasentanın aynı anda pek çok bulguyu bir arada barındırdığı düşünülecek olursa sadece kalsifikasyon içeren plasentaları toplayıp bunlara ait geriye dönük incelemeler yapılarak bu bulgunun klinik önemine dair daha net sonuçlar elde edilebilir.

Literatürde ve dünyadaki diğer merkezlerde çalışmamıza benzeyen pek çok çalışma vardır. Buna rağmen plasenta bulguları ve bu bulguların klinik önemi halen aydınlatılmayı gerektiren güncel bakış açıları ve yeni araştırmalar gerektirmektedir. Merkezimizin, Neonatolojide ve Pediatrik Patolojide referans merkezlerin başında geldiği göz önünde bulundurulacak olursa bu çalışma SGA bebeklerle ilgili bölgemizdeki ilk çalışmadır. İnfarkt, sinsitiyal nodlarda artış ve histiyositik intervillözitis/ villitis ile ilgili sonuçlarımız literatürdeki bilgilere paralel olmakla beraber diğerlerinde bazı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Örneğin kronik desiduitis ve akut koryoamniyonit umulanın aksine SGA grupta yoğunlaşan bulgular olmamıştır. Intervillöz trombohematom ise sadece prematurelerde SGA ile daha sık gözlenmiştir ($p>0.05$). Termlerde intervillöz trombohematom SGA lehine bir sonuç vermemiştir. Bu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmasa da olgu sayısı artırılmak suretiyle önemli bir katkıya dönüşebilir. Literatürdeki yayınlara bakıldığında trombohematom ve SGA ilişkisinde ek maternal sorunların katkısı olduğu görülmektedir. Bizim olgularımızda ise trombohematoma zemin hazırlayacak ek sorunlar yoktu. Ayrıca çalışmamızın sonucunda akut olaylardan çok kronik süreçlerin fetal büyümeyi daha olumsuz etkilediğini gördük. Akut gelişen patolojiler fetusa ait altta yatan ilave bir bulgu sözkonusu olmadığında iyi tolere edilmektedir, buna karşın kronik intervillözitis/villitis gibi bulgularda fetal büyüme geriliği karşımıza çıkmaktadır. Şüphesiz ki plasentaya ışık mikroskopuyla bakmak, subsellüler

düzyeyde olan bitenleri hayal ettiğimizde son derece yüzeysel kalmaktadır. Karanlık noktaların aydınlatılması için moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaptığımız çalışmada olgu sayısı kısıtlıydı. Olgu sayısı artırılarak istatistiksel düzeyde daha anlamlı sonuçlar verecek çalışmalara, daha uzun vadeli izlem ve kayıtlar yapılabilir. Bu açıdan çalışmamızın bundan sonraki çalışmalara referans olacağı ve faydalı birçok çalışmanın öncülüğünü yapacağı düşüncesindeyiz. Bununla birlikte bizim çalışmamızda ve literatürde yer alan benzer diğer çalışmalara ilgili genel bir sorunu göz ardı etmemek gerekir. Sözkonusu çalışmalarda en önemli nokta SGA olarak doğan bebeklerin fetal büyüme eğrilerinin olmayışıdır. Çalışmamızdaki SGA olguların hepsinin prenatal olarak ultrasonografi ile IUGR tanıları vardı fakat intrauterin büyüme hızları yoktu. Esasen SGA olup yapısal olarak 'küçük' olan bebekler intrauterin büyüme geriliği olan bebeklerle aynı perinatal mortalite ve morbiditeye sahip değildir (37). Fetusun intrauterin büyümesinin hangi aşamada durakladığını bilmek bu takip açısından çok önemlidir. Ayrıca AGA olan her bebeğin de –gebeliğin başından sonuna kadar- intrauterin büyümesinin aynı hızda olup olmadığının izlenmesi gereklidir. Bu durum tüm çalışmalarda asıl eksik kalan kısmı oluşturur. Bu eksikliği ortadan kaldırmak için yapılması gerekenler düzenli obstetrik takip, doğru bir kayıt sistemi ve bu izlemleri karşılayabilecek uygun standart intrauterin büyüme eğrileri sağlamaktır. Çalışmaya alınan bebeklerin nörolojik izlemlerine devam etmek ve bu sonuçları plasenta bulgularıyla karşılaştırmak uzun vadeli klinik yararlar sunacaktır.

Sonuç olarak; intrauterin gelişme geriliği halen önemini koruyan bir sorundur. Plasenta ise bulgular açısından son derece zengin bir doku olması ve döllenmiş yumurtayla birlikte başlayan gelişme sürecinde, doğuma kadar fetusun adeta bir aynası olması nedeniyle çok önemlidir. Akut ve hafif plasental patolojiler fetal adaptasyonun bir göstergesi iken, kronik ve/veya ilerlemiş patolojiler fetal büyüme geriliği ile karşımıza çıkmaktadır. Plasental

bulguların klinik önemleri daha iyi anlaşılırsa yenidoğan bebeklerin sorunlarını tanımak daha kolay ve yaklaşımlarsa daha akılcı hale gelecektir.

6. SONUÇLAR:

- 1) SGA bebeklerin plasentaları AGA bebeklerinkine göre daha zengin patolojik bulgular içerir ($p<0.05$).
- 2) Zamanında doğmuş SGA bebek plasenta ağırlıkları AGA bebeklerinkine göre daha düşüktür ($p<0.05$).
- 3) İnfarkt ve sinsityal nodlarda artış bulguları özellikle maternal yüzdeki yetmezliği gösteren plasenta bulgularıdır ve SGA grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür ($p<0.05$).
- 4) Kronik villitis/intervillözitis SGA grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görüldü ($p<0.05$). Kronik desiduitis bulgusu da SGA grupta AGA olanlara göre bir miktar daha sıklıkta fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
- 5) Akut koryoamniyonit AGA grupta daha sık görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0.05$).
- 6) Perivillöz fibrin birikimi AGA ve SGA plasentalarda benzer oranda görüldü.
- 7) Intervillöz trombohematom toplamda AGA ve SGA olanlarda benzer sıklıkta görüldü ($p>0.05$). Gebelik yaşına göre değerlendirildiğinde ise term AGA bebeklerin plasentalarında term SGA bebeklere göre daha sık saptanan bir bulgu idi ($p<0.05$).
- 8) Yaygın distrofik kalsifikasyon term bebeklerde daha sık görüldü. 32 haftanın altında ise tek bir olguda görüldü. AGA olanlarda SGA'ya göre daha yaygındı. Fakat istatistiksel bir fark oluşturmadı ($p>0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. Öztaş S, Şengil A.Z. Bölüm 1, Genetik Materyalin Yapısı. İçerisinden: Solak M. (ed). Moleküler Genetik ve Rekombinant DNA Teknolojisi. 2. Baskı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları. Ankara. 2000:3-83.
2. Debich-Spicer D, Barness EG. Chapter 1, The Human Embryo and Embryonic Growth Disorganization. In: Opitz JM(ed). Embryo&Fetal Pathology, Color Atlas with Ultrasound Correlation. 1th ed. Cambridge University Press. Florida, USA. 2004:1-23.
3. Baergen NB. Section 2, Normal Development and Histology. In: Benirschke K(ed). Manual of Benirschke and Kaufmann' s Pathology of the Placenta. 1th ed. Springer. NY, USA. 2005:67-135.
4. Debich-Spicer D, Barness EG. Chapter 5, Abnormalities of Placenta. In: Opitz JM(ed). Embryo&Fetal Pathology, Color Atlas with Ultrasound Correlation. 1th ed. Cambridge University Press. Florida, USA. 2004:150-179.
5. Knuppel RA, Goodlin RC. Maternal-Placental-Fetal Unit: Fetal and Early Neonatal Physiology. In: Decherney AH, Pernoll ML(eds). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. 8 th ed. Appleton and Lange. NY, USA. 1994:155-182.
6. Spong CY. Chapter10. Assessment of Fetal Well Being. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF(ed). Danforth' s Obstetrics and Gynecology. 10th ed. Wolters-Kluwer Health. Philadelphia, USA. 2008:152-161.
7. Fox H. General Pathology of the Placenta. In: Fox H(ed). Obstetrical and Gynecological Pathology, Vol II. Churchill Livingstone, NY, USA. 1987:974-982.
8. Benirschke K, Lewis SH. Placenta. In:Stenberg SS(ed). Histology for Pathologist. 1 th ed. Ravenpress. NY, USA. 1992:835-865.
9. Brosens I, Dixon H, Robertson W. Fetal retardation and arteries of the placental bed. Br. J Obstet Gynecol. 1977;84:656-663.
10. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in

- a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:829-834.
11. Rushton DI. Pathology of placenta. In: Wigglesworth JS, Singer DB(eds). *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology.* 2nd ed. Blackwell Scientific Publications. Boston, USA. 1991:161-219.
 12. Hay WW. Metabolic interrelationships of placenta and fetus. *Placenta.* 1995;16:19-30.
 13. Longo LD, Reynolds LP. Some historical aspects of understanding placental development, structure and function. *Int J Dev Biol.* 2010;54:237-255.
 14. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol.* 2009;587:3453-3458.
 15. Salatia CM, Vintzileos AM. Why all placentas should be examined by pathologist. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1282-1293.
 16. Wen X, Triche EW, Hogan JW, Shenassa ED, Buka SL. Association between placental morphology and childhood systolic blood pressure. *Hypertension.* 2011;57:48-55.
 17. Jones CJP, Fox H. Placental changes in Gestational Diabetes: An Ultrastructural Study. *Obstet Gynecol.* 1976; 48: 274-280.
 18. Ernst LM, Grossman AB, Ruchelli ED. Familial perinatal liver disease and fetal thrombotic vasculopathy. *Pediatr Dev Pathol.* 2008;11:160-163.
 19. Jamshed S, Kouides P, Sham R, Cramer S. Pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura in the placenta, with emphasis on the snowman sign. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10:455-462.
 20. Cetin I, Taricco E. Chapter 10. Clinic causes and aspects of placental insufficiency. In: Burton GJ, Barker DJP, Moffett A(eds). *The Placenta and Human Developmental Programming.* Cambridge University Press. UK. 2010:114-126.
 21. Leiberman JR, Meizner I, Fraser D, Meril Z, Yohay D, Glezerman M. The association between increased mean arterial pressure and

- abnormal uterine artery resistance to blood flow during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 965-969.
22. Demirhan B, Kafkaslı A, Aktaş S, Yoloğlu S. Perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili plasental patolojiler. *Perinatoloji Dergisi.* 1993;1:241-245.
23. Wallis M Shelia, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small-for-dates babies. In: Robertson NRC(ed). *Textbook of Neonatology.* 1th ed. Churchill Livingstone, NY, USA. 1986:119-128.
24. Örs R, Dilmen U. Bölüm 2. Fetal Fizyoloji, Erken Neonatal Fizyoloji. İçerisinden: Kişnişci H, Gökşin E, Durukan T ve ark(eds). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* 1.Baskı. Güneş Yayınevi, Ankara, 1996:205-214.
25. Satar M, Demir SC. Gebelik Yaşının Hesaplanması. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.* Bahar 2005;11;20-26.
26. Simon NV, O'Connor TJ 3rd, Shearer DM. Detection of intrauterine fetal growth retardation with abdominal circumference and estimated fetal weight using cross-sectional growth curves. *J Clin Ultrasound.* 1990;18:685-90.
27. Yoon BH, Romero R, Roh CR, Kim SH, Ager JW, Syn HC, et al. Relationship between the fetal biophysical profile score, umbilical artery Doppler velocimetry, and fetal blood acid-base status determined by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1586-94
28. Özdeğirmenci Ö, Dölen İ. Yardımcı Üreme Teknikleri ve Etik. İçerisinden: Çiçek N, Mollamahmutoğlu L(eds). *A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri,* Palme Yayıncılık. İstanbul. 2009:397-405.
29. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967;71:159-163.
30. Martinez A, Simmons R. Abnormalities of fetal growth. In: Taeusch W, Ballard RA, Gleason EC(eds). *Avery' s Diseases of the Newborn.* 8th ed. Elsevier Saunders. Philadelphia, USA. 2005:32-46.

31. Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, Padilla N, Hernandez-Andrade E, Botet F, et al. Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics*. 2009;124:934-941.
32. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:1225-1231.
33. Alkalay AL, Graham JM Jr, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *J Perinatol*. 1998;18:142-151.
34. Kale A, Akdeniz N, Erdemoğlu M, Yalınkaya A, Yayla M. On yıllık 660 ölü doğum olgusunun retrospektif analizi. *Perinatoloji Dergisi*. 2005;13:101-104
35. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:214-218.
36. Brodsky D, Christou H. Current Concepts in Intrauterine Growth Restriction. *J intensive Care Med*. 2004; 19:307-315.
37. Canpolat FE, Yurdakök M. ‘Geç premature’ ya da ‘zamanına yakın’ terimleri için öneriler ve doğum ağırlığı-gebelik yaşı sınıflandırma sistemi. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*, Bahar 2008;17:21-25.
38. Ashworth A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality and morbidity in infants and young children. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52: 34-42.
39. Mise H, Yura S, Itoh H, Nuamah MA, Takemura M, Sagawa N, et al. The relationship between maternal plasma leptin levels and fetal growth restriction. *Endocr J*. 2007;54: 945-951.
40. Bahado-Singh R, Martinez E, Gomez KJ, Deren Ö. Bölüm 14, İntrauterin Büyüme Geriliği. İçerisinden: Kişnişci H, Gökşin E, Durukan T ve ark(eds). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1.Baskı. Güneş Yayınevi, Ankara, 1996:1623-1646.

41. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008; 36: 277-281.
42. Dunn HG. Social aspects of low birth weight. *Can Med Assoc J.* 1984;130:1131-1140.
43. Can G, İnce Z. Bölüm 7. Preterm Doğumlar, İntrauterine Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çoğul Gebelik. İçerisinden: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici 1. Cilt. 3. Baskı. Nobel Tıp. İstanbul. 2002:326-342.*
44. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007;28:219-251.
45. Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, Hille ET, den Ouden AL, Wit JM, et al. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatr.* 2005;5:26-35.
46. Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics.* 2001;108:407-415.
47. Peralta-Carcelen M, Jackson DS, Goran MI, Royal SA, Mayo MS, Nelson KG. Growth of adolescents who were born at extremely low birth weight without major disability. *J Pediatr.* 2000;136:633-640.
48. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;124:e519-531.
49. Menendez C, Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahigwa E, et al. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Infect Dis.* 2000 ;181:1740-1745.
50. Dukarm CP. Chapter 275. Physical Conditions in Adolescence. In Beers MH, Berkow R(eds). *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* 17 th ed. Published by Merck Research Laboratories. USA. 1999:2427-2431
51. Moore LG, Young D, McCullough RE, Droma T, Zamudio S. Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproductive loss at high altitude. *Am J Hum Biol.* 2001;13:635-644.

52. Bennett A, Sain SR, Vargas E, Moore LG. Evidence that parent-of-origin affects birth-weight reductions at high altitude. *Am J Hum Biol.* 2008; 20:592-597.
53. Harvey NC, Javaid MK, Poole JR, Taylor P, Robinson SM, Inskip HM, et al. Paternal skeletal size predicts intrauterine bone mineral accrual. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1676-81.
54. Morgan HD, Santos F, Green K, Dean W, Reik W. Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Genet.* 2005;14:Spec No1:R47-58.
55. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper CI. Intrauterine programming of adult body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:267-272.
56. Irani RA, Zhang Y, Blackwell SC, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE, et al. The detrimental role of angiotensin receptor agonistic autoantibodies in intrauterine growth restriction seen in preeclampsia. *J Exp Med.* 2009;206:2809-2822.
57. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta.* 2008;29:763-71.
58. Shah DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:213-220.
59. Stoll BJ, Kliegman RM. Chapter 86, The High Risk Infants. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds). *Nelson Text Book of Pediatrics.* 17th ed. Saunders. USA. 2004:547-559.
60. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6: 332-336.
61. Peoples-Sheps MD, Siegel E, Suchindran CM, Origasa H, Ware A, Barakat A. Characteristics of maternal employment during pregnancy: effects on low birthweight. *Am J Public Health.* 1991;81:1007-1012.
62. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Güven ES, Yildirim BA, Haberal A. Cigarette smoking and pregnancy: results of a survey at a

- Turkish women's hospital in 1,020 patients. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29:480-486.
63. Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Kayamba-Kay's S, Hindmarsh PC. The Influence of Cigarette Smoking on Antenatal Growth, Birth Size, and the Insulin-Like Growth Factor Axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90: 2556-2562.
 64. Anderson GD, Blidner IN, McClemont S, Sinclair JC. Determinants of size at birth in a Canadian population. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150: 236-244.
 65. Hylkema MN, Blacquièrè MJ. Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:660-662.
 66. Lanting CI, Buitendijk SE, Crone MR, Segaar D, Bennebroek Gravenhorst J, van Wouwe JP. Clustering of socioeconomic, behavioural, and neonatal risk factors for infant health in pregnant smokers. *PLoS One.* 2009;4:e8363,p6.
 67. Toh S, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Chambers CD, Hernández-Díaz S. Antidepressant use during pregnancy and the risk of preterm delivery and fetal growth restriction. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:555-560.
 68. Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:1086-1094.
 69. Shah PS, Ohlsson A, Shah V, Murphy KE, McDonald SD, Hutton E, et al. Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:99-108.
 70. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2010;25:528-534.

71. Zhang YL, Liu JT, Gao JS, Yang JQ, Bian XM. Influential and prognostic factors of small for gestational age infants. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122:386-389
72. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:772-779.
73. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis.. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27:449-459.
74. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328:261-266.
75. Barros FC, Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Horta BL, Silveira MF, et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil:1982,1993 and 2004. *Cad Saude Publica*. 2008; 24 Supply 3:S390-398.
76. Onyiriuka AN. Incidence of delivery of low birthweight infants in twin gestations. *Niger J Clin Pract*. 2010;13:365-370.
77. Shinwell ES, Haklai T, Eventov-Friedman S. Outcomes of multiples. *Neonatology*. 2009; 95:6-14.
78. Xu XF, Du LZ. Epigenetics in neonatal diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123: 2948-2954.
79. Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, et al. Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol*. 2009; 26: 135-137.
80. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet*. 1999;36:837-842.
81. Tayebi N. Cornelia de lange syndrome. *Indian J Hum Genet*. 2008;14:23-26.

82. Pankau R, Partsch CJ, Gosch A, Oppermann HC, Wessel A. Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr.* 1992;151:751-755.
83. Bergström S. Infection-related morbidities in the mother, fetus and neonate. *J Nutr.* 2003;133:1656-1660.
84. Waterson AP. Virus infections (other than rubella) during pregnancy. *Br Med J.* 1979;2:564-566.
85. Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, Platt R, Burguet A, Sagot P, et al. Can birth weight standards based on healthy populations improve the identification of small-for-gestational-age newborns at risk of adverse neonatal outcomes? *Pediatrics.* 2009;123:723-730
86. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG.* 2003; 110:97-105.
87. Küçüködük Ş. Bölüm 8. Riskli Yenidoğanlar. İçerisinden: Hasanoğlu E, Düşünel R, Bideci A ve ark(eds). *Temel Pediatri (Türkiye Milli Pediatri Derneği).* 1. Baskı. Güneş Yayınevi. Ankara. 2010:436-442.
88. Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:801-807.
89. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birth weight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105:524-530.
90. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Semin Perinatol.* 2008;32:219-224.
91. Yu VY, Upadhyay A. Neonatal management of the growth-restricted infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9:403-409.
92. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol.* 1999; 94:758-762.

93. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela ML, Renlund M, et al. A national short-term follow-Up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics*. 2001; 107: E2.
94. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:407-413.
95. Madazli R. Prognostic factors for survival of growth-restricted fetuses with absent end-diastolic velocity in the umbilical artery. *J Perinatol*. 2002;22:286-290.
96. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics*. 2006;118:91-100.
97. Jelliffe-Pawlowski LL, Hansen RL. Neurodevelopmental outcome at 8 months and 4 years among infants born full-term small-for-gestational-age. *J Perinatol*. 2004;24:505-514.
98. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;112:301-307.
99. Procianoy RS, Koch MS, Silveira RC. Neurodevelopmental outcome of appropriate and small for gestational age very low birth weight infants. *J Child Neurol*. 2009; 24:788-794.
100. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta*. 2008;29 Suppl A:S86-91.
101. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005;48:849-855.
102. Khan F B, Hobbins C J, Galan HL. Chapter 13. Intrauterine growth restriction. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF(eds). *Danforth's*

- Obstetrics and Gynecology. 10th ed. Wolters-Kluwer Health. Philadelphia, USA. 2008:198-220.
103. Miha CM, Suşman S, Rus Ciucă D, Miha D, Costin N. Aspects of placental morphogenesis and angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2009;50:549-557.
 104. Feeley L, Mooney EE. Villitis of unknown aetiology: correlation of recurrence with clinical outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30: 476-479.
 105. Dicke JM. Placenta: chronicle of intrauterine growth restriction. *F1000 Med Rep.* 2010;2:1-2.
 106. Hering L, Herse F, Verlohren S, Park JK, Wellner M, Qadri F, et al. Trophoblasts reduce the vascular smooth muscle cell proatherogenic response. *Hypertension.* 2008;51:554-559.
 107. Fox H. The histopathology of placental insufficiency. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1976;10:1-8.
 108. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006 Apr;107(4):927-41.
 109. Andres RL, Kuyper W, Resnik R, Piacquadio KM, Benirschke K. The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:935-938.
 110. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol.* 2006;572:25-30.
 111. Redline RW, Heller D, Keating S, Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation--a workshop report. *Placenta.* 2005; 26 Supply A: S114-117.
 112. Elsasser DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM; New Jersey-Placental Abruptio Study Investigators. Diagnosis of placental abruptio: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148:125-30.
 113. Kaminsky LM, Ananth CV, Prasad V, Nath C, Vintzileos AM. The influence of maternal cigarette smoking on placental pathology in

- pregnancies complicated by abruption. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:275.e1-5.
114. Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1785-1791.
115. Benirschke K. Recent trends in chorangiomas, especially those of multiple and recurrent chorangiomas. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2:264-269.
116. Soma H, Watanabe Y, Hata T. Chorangiomas and chorangioma in three cohorts of placentas from Nepal, Tibet, and Japan. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7:1533-1538.
117. Ogino S, Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiomas. *Hum Pathol.* 2000;31:945-954.
118. Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:452-457.
119. Tantbirojn P, Saleemuddin A, Sirois K, Crum CP, Boyd TK, Tworoger S, et al. Gross abnormalities of the umbilical cord: related placental histology and clinical significance. *Placenta.* 2009;30:1083-1088.
120. Teramo KA, Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology.* 2009;95(2):105-116.
121. Wandabwa J, Doyle P, Paul K, Wandabwa MA, Aziga F. Risk factors for severe abruptio placenta in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *Afr Health Sci.* 2005;5:285-290.
122. Grether JK, Nelson KB, Walsh E, Willoughby RE, Redline RW. Intrauterine exposure to infection and risk of cerebral palsy in very preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:26-32.
123. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA.* 2003;290:2677-2684.

124. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123:1314-1319.
125. Robischon K, Amstey MS. Evidence for In utero hematogenous transmission of group B beta-hemolytic streptococcus. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1994;2:184-185.
126. McGregor JA, French JI. Pathogenesis to treatment: preventing preterm birth mediated by infection. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1997;5:106-114.
127. Amin SB, Wang H. Histologic chorioamnionitis and acute neurologic impairment in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:1165-1171.
128. Suzuki S, Hiraizumi Y, Yamashita E, Yonezawa M, Shirokane M, Satomi M. Clinical significance of singleton pregnancies complicated by placental abruption associated with histological chorioamnionitis. *J Nippon Med Sch*. 2010;77:204-208.
129. Hendson L, Russell L, Robertson CM, Liang Y, Chen Y, Abdalla A, et al. Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2011;158:397-402.
130. Wu HC, Shen CM, Wu YY, Yuh YS, Kua KE. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol*. 2009;50:217-221.
131. Holzman C, Lin X, Senagore P, Chung H. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2007;166:786-794.
132. Arpino C, D'Argenzio L, Ticconi C, Di Paolo A, Stellin V, Lopez L, et al. Brain damage in preterm infants: etiological pathways. *Ann Ist Super Sanita*. 2005;41:229-237.
133. Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Polglase GR, Pillow JJ, Cheah FC, et al. IL-1 mediates pulmonary and systemic inflammatory responses to

- chorioamnionitis induced by lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 May 15;179(10):955-961.
134. Ikegami M, Moss TJ, Kallapur SG, Mulrooney N, Kramer BW, Nitsos I, et al. Minimal lung and systemic responses to TNF-alpha in preterm sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;285:L121-129.
135. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis.* 2009;49:522-528
136. Falade CO, Tongo OO, Ogunkunle OO, Orimadegun AE. Effects of malaria in pregnancy on newborn anthropometry. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4:448-453.
137. Knox WF, Fox H. Villitis of unknown aetiology: its incidence and significance in placenta from a British population. *Placenta.* 1984;5:395-402.
138. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol.* 2007;38:1439-1446.
139. Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol.* 2004;9:265-274.
140. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 1094-1099.
141. Katzman PJ, Genest DR. Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: histological definitions, association with intrauterine fetal growth restriction, and risk of recurrence. *Pediatr Dev Pathol.* 2002; 5: 159-164.
142. Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child.* 1988;63:1146-1150.
143. Yang LC, Taylor DR, Kaufman HH, Hume R, Calhoun B. Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes. *J Am Osteopath Assoc.* 2004;104:537-542.

144. Demirhan B. Plasentanın Klinik ve Histopatolojik İncelenme Yöntemleri ve Önemi. *Perinatoloji Dergisi*. 1993; 1: 246-255
145. Redline RW, Ariel I, Baergen RN, Desa DJ, Kraus FT, Roberts DJ, et al. Fetal vascular obstructive lesions: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7:443-452.
146. Roberts DJ, Oliva E. Clinical significance of placental examination in perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19:255-264.
147. Mwanyumba F, Inion I, Gaillard P, Mandaliya K, Praet M, Temmerman M. Placental inflammation and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;108:164-170.
148. Salafia CM, Misra D, Miles JN. Methodologic issues in the study of the relationship between histologic indicators of intraamniotic infection and clinical outcomes. *Placenta*. 2009;30:988-993.
149. Hargitai B, Marton T, Cox PM. Best practice no 178. Examination of the human placenta. *J Clin Pathol*. 2004;57:785-792.
150. Benirschke K, Driscoll SG. Maternal flor infarction. In: Benirschke K, Driscoll (eds). *Pathology of the Human Placenta*. by Springer-Verlag, New York, USA; 1967;328-330.
151. Little WA. Placental infarction. *Obstet Gynecol*. 1960;15:109-130.
152. Naeye RL. Placental infarction leading to fetal or neonatal death. A prospective study. *Obstet Gynecol*. 1977;50:583-588.
153. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. The epidemiology of placental infarction at term. *Placenta*. 2002;23: 343-351.
154. Berceanu S, Pătrașcu A, Berceanu C, Tica AA, Bădulescu A, Brăila MB, et al. Morphopathological changes induced by the Obstetrical Antiphospholipid Antibody Syndrome in fetal adnexa and uterus. *Rom J Morphol Embryol*. 2008;49:47-52.
155. Mousa HA, Alfirević Z. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Croat Med J*. 2001;42:135-145.
156. Bloomenthal D, von Dadelszen P, Liston R, Magee L, Tsang P. The effect of factor V Leiden carriage on maternal and fetal health. *CMAJ*. 2002;167:48-54.

157. Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabuchi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta. *Contrib Gynecol Obstet*. 1982;9:58-75.
158. Bhoopat L, Khunamornpong S, Sirivatanapa P, Rithaporn T, Lersrimongkol P, Thorner PS, et al. Chorioamnionitis is associated with placental transmission of human immunodeficiency virus-1 subtype E in the early gestational period. *Mod Pathol*. 2005;18:1357-1364.
159. Webster RP, Roberts VH, Myatt L. Protein nitration in placenta - functional significance. *Placenta*. 2008;29:985-994.
160. Heazell AE, Moll SJ, Jones CJ, Baker PN, Crocker IP. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species. *Placenta*. 2007;28:33-40.
161. Tenney B, Parker F. The placenta in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1940;39:1000e5.
162. Polat S, Kaya M, Köker İ, Uncu M, Arıdoğan N. Hipoksinin insan Plasentasında Sinsityal Nod Oluşumu Üzerine Etkisi. *T Klin Araştırma* 1991; 9: 91-98
163. Apel-Sarid L, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Term and preterm (<34 and <37 weeks gestation) placental pathologies associated with fetal growth restriction. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282: 487-492.
164. Mooney EE, Robboy SJ. Nidation and placenta. In: Robboy SJ, Mutter GL(eds). *Robboy's pathology of the female reproductive tract*. 2nd ed. Churchill Livingstone Elsevier. Edinburg, 2009:829-861.
165. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23:751-764.
166. Redline RW, Abramowsky CR. Clinical and pathologic aspects of recurrent placental villitis. *Hum Pathol*. 1985;16:727-731.
167. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Placental villitis of unknown origin: epidemiologic associations. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:264-271.

168. Redline RW. Elevated circulating fetal nucleated red blood cells and placental pathology in term infants who develop cerebral palsy. *Hum Pathol.* 2008;39:1378-1384.
169. Edmondson N, Bocking A, Machin G, Rizek R, Watson C, Keating S. The prevalence of chronic deciduitis in cases of preterm labor without clinical chorioamnionitis. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12:16-21.
170. Perni SC, Predanic M, Cho JE, Baergen RN. Placental pathology and pregnancy outcomes in donor and non-donor oocyte in vitro fertilization pregnancies. *J Perinat Med.* 2005;33:27-32.
171. Elchalal U, Ezra Y, Levi Y, Bar-Oz B, Yanai N, Intrator O, et al. Sonographically thick placenta: a marker for increased perinatal risk-a prospective cross-sectional study. *Placenta.* 2000;2-3:268-272..
172. Kinare A. Fetal Environment. *Indian J Radiol Imaging.* 2008;18:326-344.
173. Baergen RN. Section 6, Neoplasms and Gestational Trophoblastic Disease. In: Benirschke K(ed). *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Placenta*(1th ed). Springer. NY, USA. 2005:403-462.
174. Sepulveda W, Alcalde JL, Schnapp C, Bravo M. Perinatal outcome after prenatal diagnosis of placental chorioangioma. *Obstet Gynecol.* 2003;102:1028-1033.
175. Baker AM, Braun JM, Salafia CM, Herring AH, Daniels J, Rankins N, et al. Risk factors for uteroplacental vascular compromise and inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;3:256-265.
176. Kraus FT, Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol.* 1999;30:759-769.
177. Leistra-Leistra MJ, Timmer A, van Spronsen FJ, Geven WB, van der Meer J, Erwich JJ. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: a thrombophilic connection between pregnancy complications and neonatal thrombosis? *Placenta.* 2004;25:102-105.

178. Baergen RN. Section 5, Miscellaneous Placental Lesions. In: Benirschke K(ed). Manual of Benirschke and Kaufmann' s Pathology of the Placenta(1th ed). Springer. NY, USA. 2005:277-402.
179. Salihoğlu O, Karatekin G, Ilhan R, Nuhogü A. Placental findings in malnourished term neonates. *Pediatr Int.* 2009;51:494-497.