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

UMBİLİKAL VEN İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİNİN İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman KARADENİZ

Antalya, 2011

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

UMBİLİKAL VEN İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİNİN İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman KARADENİZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU

"Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

Antalya, 2011

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlığı eğitimim sürecinde bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım; en başta tezimi hazırlamamda bana destek olan, yardım ve katkılarından dolayı değerli hocam sayın Prof. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri; saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ömür TAŞKIN'a, Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK'e, Prof. Dr. Münire ERMAN AKAR'a, Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet SAKINCI'ya şükranlarımı sunarım.

Ayrıca geçen yıl emekli olan kıymetli hocam Prof. Dr. Mine ÜNER'e teşekkürü bir borç bilirim. Geçen yıl kaybettiğimiz ve kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam merhum Prof. Dr. Bilal TRAK'ı da saygıyla anıyorum.

Tezimin hazırlanmasındaki biyokimyasal çalışmalar esnasında hep desteğini gördüğüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Sebahat ÖZDEM'e ve tezimin istatistiksel analizlerini hazırlayan araştırma görevlisi Selen BOZKURT'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma ve kliniğin diğer tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürler ederim.

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan başta annem ve babam olmak üzere bütün aileme ve değerli dostlarıma sonsuz minnetlerimi sunarım.

Desteğini her zaman yanımda hissettiren, yaşantımı paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum ve hayatımın yeni anlamı olan biricik oğlum Fırat'ın annesi eşim Nermin'e sevgilerimle…

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar Dizini	**iii**
Şekiller Dizini	**iv**
Tablolar Dizini	**v**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**2**
2.1. İntrauterin Gelişme Kısıtlılığının Tanımlanması	2
2.2. İUGG'da Sınıflandırma	5
2.2.1. Simetrik İUGG	6
2.2.2. Asimetrik İUGG	7
2.3. İUGG'da Nedensel Sınıflandırma	8
2.3.1. Plasental faktörler	9
2.3.2. Uterin faktörler	9
2.3.3. Kromozomal anomaliler	10
2.3.4. Maternal medikal durumlar	11
2.3.5. Çoğul gebelikler	12
2.3.6. Gebelikte sigara içimi	13
2.3.7. Gebelikte alkol kullanımı	13
2.3.8. Maternal malnutrisyon	13
2.3.9. Gebelikte eroin ve kokain kullanımı	14
2.3.10. Enfeksiyonlar	14
2.4. İUGG Tanısının Konulması	15
2.5. APGAR Skorlaması	17
2.6. Fetal Asit Baz Durumunun Değerlendirilmesi	18
2.7. Büyüme Faktörleri	19
2.7.1. İnsülin benzeri büyüme faktörü	19
2.7.2. IGF-1'in moleküler yapısı	20
2.7.3. IGF-1 Reseptörü	21
2.7.4. IGF-1'in bulunduğu anatomik yapılar	21
2.7.5. Fetal büyümede IGF sisteminin rolü	22

2.8. İUGG ve Diabetes Mellitus 23
2.8.1. Fetal gelişim ve insülin ilişkisi 23
2.9. Amnios Sıvısı 25
2.9.1. Amnios sıvı hacminin klinik önemi 26
2.10. Fetal Gelişimde Plasentanın Rolü 27
2.10.1. Plasental patolojiler ve İUGG 28
2.11. İskemi Modifiye Albümin (İMA) 28
2.11.1. İMA yapısı 28
2.11.2. İMA oluşumu 29
2.11.3. İMA kullanım alanları 31

3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1. Olguların Seçimi ve Örnek Toplanması 36
3.2. İskemi Modifiye Albumin Düzeyi Ölçümü 37
3.3. İstatistik 37

4. BULGULAR 38

5. TARTIŞMA 47

6. SONUÇLAR 53

7. ÖZET 54

8. ABSTRACT 55

9. KAYNAKLAR 56

KISALTMALAR DİZİNİ

AC	Abdominal Circumference
AGA	Appropriate for Gestationel Age
AKS	Akut Koroner Sendrom
APGAR_1	1. dakika APGAR Skoru
APGAR_5	5. dakika APGAR Skoru
ATP	Adenozin Tri-Phosphate
BPD	Biparietal Diameter
CMV	Cytomegalovirus
DGA	Days of Gestationel Age
DTT	Dithiothretiol
FL	Femur Length
GH	Growth Hormone
HC	Head Circumference
HPL	Human Placental Laktogen
HSC	Herpes Simplex Virus
IGF	Insulin like Growth Factor
IGFBP	IGF Binding Protein
İUGG	İntra Uterine Gelişme Geriliği
İMA	İskemi Modifiye Albümin
LGA	Large for Gestationel Age
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
SGA	Small for Gestational Age
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TORCH	İntrauterin Enfeksiyonlar
USG	Ultrasonografi
UV_İMA	Umblikal Ven İMA Değeri
UV_PH	Umblikal Ven pH Değeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	İnsan serum albuminin normal yapısı	**28**
2.2.	Serbest radikal oluşumu	**30**
2.3.	İskemi modifiye albumin oluşumu	**31**
4.1.	UV_İMA' nın İUGG ve kontrol gruplarındaki dağılımı ve sonuçları	**44**
4.2.	UV_PH'nın İUGG ve kontrol gruplarındaki dağılımı ve sonuçları	**44**
4.3.	İUGG ve kontrol grubunda UV_İMA değerlerinin gebelik haftalarına göre dağılımı	**45**
4.4.	İUGG ve kontrol grubunda UV_PH değerlerinin gebelik haftalarına göre dağılımı	**46**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri	**4**
2.2.	İUGG tipleri ve özellikleri	**7**
2.3.	İUGG ve nedensel sınıflandırması	**8**
2.4.	İUGG gelişimine etki eden faktörler	**9**
2.5.	APGAR skorlama sistemi	**17**
2.6.	Fetal büyümede rol aldığı düşünülen ve araştırılan hormonlar ve büyüme faktörleri	**24**
4.1.	İUGG ve kontrol grubu olgu dağılımı	**38**
4.2.	Tüm olguların tanımlayıcı istatistikleri	**38**
4.3.	İUGG ve kontrol grubundaki tüm olguların tanımlayıcı istatistikleri	**39**
4.4.	İUGG ve kontrol grubunun obstetrik özgeçmişleri	**40**
4.5.	Tüm olguların obstetrik özgeçmişleri ve p değerleri	**40**
4.6.	İUGG ve kontrol grubunda amnion sıvısı özelliklerinin dağılımı	**41**
4.7.	İUGG ve kontrol grubunda eşlik eden obstetrik durumlar	**41**
4.8.	İUGG ve kontrol grubundaki umbilikal arter doppler bulgularının dağılımı	**42**
4.9.	Tüm olguların yaş, doğum haftası, doğum öncesi ultrasonografik fetal biyometrik ölçümleri (BPD, AC ve FL),doğum sonrası 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve fetal doğum ağırlıklarının ortalamaları ve p değerleri	**43**
4.10.	UV_PH ve UV_İMA'nin İUGG ve kontrol grubundaki ortalama, standart sapma ve p değerleri	**43**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) bebeğin tahmini kilosunun beklenenin ve genellikle 10. persantilin altında olduğu durumları tanımlar. Fetusun in utero büyümesi birçok faktörden etkilenmektedir. İUGG saptanan fetuslarda fetal ve perinatal ölümle sık karşılaşılmaktadır. İUGG'de perinatal morbidite ve mortalite özellikle fetal tahmini doğum ağırlığının gebelik yaşına göre %3. persantilin altında olduğu olgularda belirgin olarak artmaktadır. İUGG' nin plasental yetmezliğe bağlı olduğu bazı fetuslarda, erken tanı ve doğru obstetrik ve neonatal yaklaşımla morbidite ve mortalite azaltılabilmektedir.

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG), kronik malnütrisyon ve hipoksinin neden olduğu (besinlerin ve oksijenin yetersiz transportu sonucu meydana gelen asimetrik İUGG paterni) kan akışının fetal hayati organlara (beyin, myokard, adrenal glandlar gibi) yönlendirilip diğer organlara kan akışının kısıtlanmasıyla karakterize bir durumdur (1,2). Beyin koruyucu etki olarak adlandırılan bu durum genellikle oligohidramnios ile birliktedir (3,4).

İskemi Modifiye Albumin (İMA), ilk defa akut koroner sendromda iskeminin erken bir belirteci olarak kullanılmıştır (5,6). Bu molekül iskemik koroner hasarlı hastaların, erken tanısında, kolay ve hızlı olarak çalışılabilen bir molekül olarak literatüre girmiştir (6). Doku iskemisi olduğunda, dolaşımda bulunan albumin yapısal olarak değişikliğe uğramaktadır. Bu değişiklik sonucunda albuminin kobalt bağlama özelliği azalmakta ve bu metalle bağlanmamaktadır (7). İskemiye neden olan bir olay meydana geldiği zaman, örneğin hipoksi, asidoz ve serbest radikal hasarı oluştuğu zaman albuminin N-terminal ucunda biraz önce bahsettiğimiz yapısal değişiklik meydana gelir. Bu değişiklik kobalt yanında nikel gibi metallerin de bağlanmasında azalmaya neden olmaktadır (7).

İşte son yıllarda, koroner hastalıklarda tanı koymada rutin kullanıma girmiş olan İMA'yı İUGG'deki hipoksik-iskemik olayın tanısında kullanılıp kullanamayacağımızı araştırmak üzere çalışmamızı planladık. Çalışmaya başlarken hipotezimiz, İUGG'li yenidoğanlarda İMA seviyelerinin yükseleceği ve bunun prenatal dönemde kordosentez ile saptanarak İMA seviyesi yüksek olan gebelerin takibinde rehberlik edebileceği ve eğer hipotezimiz geçerlilik kazanır ise hukuksal olarak epey sıkıntı yaratan İUGG'li bebeklerdeki intrapartum asfikside bir belge olarak, yenidoğanların arşivine konulabileceğini tasarladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Gelişme Geriliğinin Tanımlanması

İntrauterin gelişme Geriliği (İUGG), obstetrikte sık karşılaşılan bir durumdur. Herhangi bir infantın in utero potansiyel tam büyüme sınırına ulaşamaması olarak tanımlanırsa da, gerçekte infantların büyüme potansiyelini ölçebilecek mutlak bir yol yoktur. İUGG, tahmini kilosu beklenenin ve genellikle 10. persantilin altında olan fetusları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Hem büyüme spektrumunun alt ucunda bulunan normal fetusları, hem de ekstrensek (sigara gibi) ve intrensek genetik defektler (anöploidi gibi) özel klinik durumlarda beklenen büyüme potansiyelini gösteremeyen fetusları kapsar.

Warkany ve arkadaşları (8), 1961 yılında, bebekler için ağırlık, boy ve baş çevresinin normal değerlerini yayınlamışlardır. Bu da fetal büyüme geriliğini tanımlamaya yardımcı olmuştur.

Lubchenco ve arkadaşları (9), 1963 yılında, gestasyonel yaş ile doğum kilosunu geniş serilerle karşılaştırarak, belli gebelik haftasında olması gereken fetal büyüklüğün belirlenmesini sağlayan normlar oluşturmuşlardır. Doğum ağırlığı, kolay ölçülebilmesi nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak kullanılan popüler bir ölçümdür.

Lubchenco ve Battaglia (10), 1967 yılında, kilosu gestasyonel haftası için 10. persantilden küçük olan bebekleri SGA (small for gestational age) olarak tanımlamışlardır. Buna göre sıklığı %10 olarak bulmuşlardır. Bu bebeklerin neonatal ölüm için artmış risk altında oldukları gösterilmiştir. SGA terimi, genelde İUGG ile eşanlamlı olarak kullanılmakla beraber içerik olarak farklı durumları ifade eder. Doğum tartısı beklenenin altında olan term bir yenidoğanda beraberinde İUGG olabilir, fakat yenidoğan SGA olmayabilir. SGA'lı yenidoğanda neden, İUGG'li yenidoğanda olduğu gibi patolojik olabilir ya da sağlıklı ve ufak bebekte olduğu gibi nonpatolojik olabilir. İUGG' li yenidoğan aynı anda SGA olabilir ya da oImayabilir. 2500 gramın altında doğan her yenidoğan her zaman preterm (<37 hafta) değildir. Tüm dünyada kilosu 2500 gramdan düşük 20 milyondan fazla bebek doğmaktadır. Bunların %30 ile %40'ı term olarak (37-42 gebelik haftası arası) doğarlar, iyi gelişim gösterememişlerdir, yani SGA'dırlar.

Gebelik haftası ve ağırlık gözönüne alınarak geliştirilmiş standart büyüme eğrilerine göre 10. persentilin altında doğan her yenidoğan SGA olarak tanımlanır. SGA tanımında

fetus kendi büyüme potansiyelini tamamlamıştır. İUGG olan fetus ise kendi büyüme potansiyelini tamamlayamamıştır. Örneğin; fetusun büyüme potansiyeli 50. persantile kadarken maternal, fetal, plasental nedenlerden dolayı büyümesi kısıtlanmış ve 10. persantilin altına kadar düşmüşse bu fetus İUGG olarak tanımlanmaktadır. Ama büyüme potansiyeli genetik nedenlerden dolayı 7. persantile kadar olan bir fetus, doğum ağırlığına göre 7. persantilde ise bu fetus SGA olarak tanımlanmaktadır ve perinatal risklerde artış söz konusu değildir.

Seeds ve arkadaşları (11), 1984 yılında, İUGG ve SGA tanımında doğum ağırlığının 5. persantilin altında olması gerektiğini savunmuşlardır (Tablo 2.1).

Mcintire ve arkadaşları (12), 1999 yılında, 122754 gebeyi kapsayan bir çalışmada termde doğmuş bebeklerde sadece doğum ağırlıkları gebelik yaşına göre 3. persantilin altında olduğunda mortalite ve morbiditenin anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır.

Usher ve Mclean (13), 1969 yılında fetal gelişim standarlarının ortalama bir değer ve +/- 2 standart deviasyon şeklinde belirtilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Bu tanım kabul edilirse İUGG sıklığı %10 dan %3 e düşmektedir.

İUGG tanımında iki komponentin varlığından bahsedebiliriz;

1. Doğum ağırlığının 10. persantilin altında oluşu

2. Fetusun normal intrensek büyüme potansiyeline ulaşmasını engelleyen patolojilerin varlığı

SGA tanımında ise bu komponentler farklıdır;

1. Doğum ağırlığının 10. persantilin altında oluşu

2. Fetusun beklenen büyüme potansiyeline ulaşması ve patolojik nedenlerin yokluğu

Doğum ağırlığının bulunduğu persantillere göre bir tanımlama yapıldığında fetuslar 4 gruba ayrılır;

1. Gestasyonel yaşına göre çok küçük fetuslar (very SGA- İUGG): <3. persantil

2. Gestasyonel yaşına göre küçük fetuslar (SGA): <10. persantil

3. Gestasyonel yaşına göre uygun fetuslar (AGA): 10-90. persantil

4. Gestasyonel yaşına göre büyük fetuslar (LGA): >90. persantil

Tablo 2.1. Tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri gösterilmiştir. 10. persantilin altındaki değerlerde İUGG tanısı konulmaktadır (14).

HAFTA	3.	10.	50.	90.	97.
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1649	1824
31	1313	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2495	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4524

İUGG insidansı, menstruel hikaye esas alındığında %20'ye kadar çıkmakla birlikte, ultrasonografik olarak hesaplanan büyüme incelemelerine göre ise %5'e kadar düşmektedir.

İUGG, fetal ve neonatal ölümle en sık karşılaşılan problemlerden biri olduğu için fetal büyümede azalmanın belirlenmesi perinatolojide çok önemli bir yer tutar. Manning ve arkadaşları (15), 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada cinsiyetine ve gebelik yaşına göre doğum tartıları 10. persantilin altında olan 10135 yenidoğanda bu durumun ultrasonla tanısı ve takibi yapılanlarda, gebelik boyunca tanı konulamayan ve takip edilmeyen gebelere oranla mortalitede %60 oranında azalma tespit etmişlerdir. İntrauterin gelişme geriliğinin önemi sadece perinatal mortalitenin artışından değil, konjenital

anomaliler, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan fetal dolaşım, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi ve polisitemi risklerinin de artışından dolayıdır.

İUGG olan fetusların, %80-85'i yapısal olarak küçük olarak sınıflandırılırlar. Bu grupta perinatal risk artışı anlamlı değildir. Perinatal mortalite hızı artmamıştır. İUGG insidansı coğrafi bölgeye, çalışılan populasyona ve kullanılan büyüme eğrisi tablolarına göre değişmektedir. Maternal yaş, ırk, sosyal statü, deniz seviyesinden yüksekte yaşama, fetal cinsiyet, parite gibi birçok non-patojen faktör insidansı etkilemektedir. Örneğin;

- Reprodüktif yaşın uçlarındaki annelerin bebekleri daha küçük olma eğilimindedir.
- Erkek fetuslarda doğum kilosu daha küçüktür.
- Deniz seviyesinden yüksekte yaşayanlarda düşük oksijen basıncı nedeniyle doğum kilosu daha küçüktür.
- Irksal farklılıklar açısından Asyalılarda doğum kilosu daha düşüktür.
- Sosyokültürel seviye düştükçe yetersiz beslenme ile açıklanamayan bir düşük doğum tartısı sıklığı vardır.
- Doğum kilosu ilk doğan bebeklerde ve grand-multiparlarda daha düşük olma eğilimindedir.

2.2. İUGG'da Sınıflandırma

Düşük doğum ağırlığı (SGA) olan bebekler iki gruba ayrılabilir;

1. Gestasyon yaşına göre 10. persantilin altında olan ve 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler (preterm ve SGA)
2. Gestasyon yaşına göre 10. persantilin altında olan ve 37. gebelik haftasından sonra doğmuş bebekler (miadında SGA)

Tüm düşük ağırlıklı bebeklerin %33'ü miadında SGA olan bebeklerdir.

Gelişme zamanı, nedeni, USG ölçümleri gözönüne alındığında İUGG iki sınıfa ayrılabilir:

1. Simetrik (erken başlangıçlı)
2. Asimetrik (geç başlangıçlı)

İlk olarak 1977 yılında Campbell ve Thomps (16) tarafından İUGG olan bebekleri, orantılı olarak küçük anlamında 'simetrik' ve orantısız olarak abdominal büyümede geri kalmış anlamında 'asimetrik' olarak alt gruplara ayırmak için sonografik baş-abdomen çevresi oranı (HC / AC) kullanımı tanımlanmıştır. Bu yazarlar, yaklaşık 500 normal

fetusu inceleyerek HC / AC oranı normlarını oluşturmuşlar ve uteroplasental yetmezlik riski altında olan 31 fetusda bu normların kullanımını değerlendirmişlerdir. HC /AC oranı %95'in üzerinde olan fetusların, %70'ini asimetrik olarak tanımlamışlardır.

2.2.1. Simetrik İUGG

Hem baş hem de vücut boyutlarında orantılı azalma olduğunda simetrik büyüme ve gelişme geriliği olarak adlandırılır. Embriyonal gelişimde ilk 16 haftada hücre sayısında artış ön plandadır. Hiperplazi dönemi denilen bu dönem 32. haftaya kadar giderek yavaşlayan bir çoğalma hızıyla devam eder. 32. haftadan sonra ise sayısal artışın olduğu hiperplazi döneminin yerini hücresel hipertrofi dönemi alır. Simetrik büyüme ve gelişme geriliğinde hem hücre sayısında hem de hücre boyutunda anlamlı bir düşüşe neden olabilen bir faktörün varlığı söz konusudur. Bu faktörün gebeliğin erken dönemlerinden itibaren (özellikle ilk 32 haftada) etkili olduğu düşünülmektedir.

Kimyasal bir ajana maruziyet, viral enfeksiyon, aneuploidi, kronik maternal malnutrisyon, sigara patogenezde rol oynayabilir. Simetrik İUGG, erken başlangıçlıdır ve gelişme potansiyelinin olmadığı kabul edilir. İlk olarak Winick ve arkadaşları (17) tarafından konjenital anomalili bir fetusta tanımlanmıştır. Beyin gelişimi de kötü yönde etkilendiği için santral sinir sistem anomalisi gelişme riski yüksektir. Postnatal gelişim (catch up) bu bebeklerde daha kötüdür.

Dashe ve arkadaşları (18), 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada ard arda tekil doğan ve doğum öncesi 4 hafta boyunca ultrason incelemeleri yapılan 8722 bebeğin baş/abdomen çevresi oranlarını analiz etmişlerdir. Büyüme geriliği olan fetusların sadece %20'si baş /abdomen asimetrisi göstermiştir. Fakat bu çalışmada şu önemli sonuç çıkmıştır: Asimetrik gelişme geriliği olan bu fetuslar intrapartum ve neonatal komplikasyonlar açısından artmış risk altındadırlar. Normal büyüme göstermiş bebekler ile karşılaştırıldıklarında, 10. persantilin altında doğum ağırlığı olan simetrik büyüme geriliği olan fetuslar ise istenmeyen sonuçlar için artmış risk altında değildirler. Böylelikle şu sonuça varılmıştır ki: Simetrik büyüme geriliği daha çok normal, genetik olarak belirlenmiş kısa boyluluğu temsil ederken, asimetrik fetal büyüme geriliği anlamlı bir şekilde hastalıklı bir fetal büyümeyi temsil etmektedir.

2.2.2. Asimetrik İUGG

Sadece fetal kilonun etkilendiği durumda asimetrik büyüme ve gelişme geriliğindan bahsedebiliriz. Gelişme potansiyeli korunmaktadır. Vücut ağırlığına göre boy ve baş çevresi iyi korunmuştur. Baş çevresinin etkilenme derecesine göre santral sistem defisitleri gelişebilir. Postnatal gelişim bu grupta daha iyidir. Geç dönemde gelişen İUGG tipidir. Hipertansiyon ve ilerlemiş diabetes mellitus gibi uteroplasental perfüzyonun bozulduğu bir plasental yetmezliğin varlığı söz konusudur. Neden olan faktör 28. veya 32. gebelik haftasından sonra yani hipertrofi döneminde etki göstermiştir. Bu İUGG tipinde plasental yetmezlik, azalmış glikoz transferi ve hepatik depolanma ile sonuçlanabileceğinden fetal abdomen çevresi azalır. Baş-beyin gelişimi ise normal olmaktadır. Bu, hipoksi durumunda fetusun 'beyin koruma etkisi' olarak bilinen çeşitli hemodinamik değişiklikler geliştirmesinden dolayıdır. Bu etkide karaciğer, beyin ve kalbe giden kan artarken, periferde kan akımı azalır. Baş büyüklüğü en son bozulan ölçümdür (19).

Tablo 2.2'de İUGG alt tipleri ve özellikleri görülmektedir.

Tablo 2.2. İUGG tipleri ve özellikleri.

NEDENLER	**SİMETRİK**	**ASİMETRİK**
	Genetik, TORCH, alkol, malnutrisyon, ilaç, sigara	Uteroplasental yetmezlik
Etkilenme zamanı	28. haftadan önce	28. haftadan sonra
Hücre sayısı	azalmış (hipoplazi)	normal
Hücre büyüklüğü	normal	azalmış (hipotrofi)
Baş çevresi	küçük	normal
Karaciğer, timus boyutu	azalmış	azalmış
Beyin / Karaciğer ağırlık oranı	normal	artmış
Plasental büyüklük	normal	azalmış
Konjenital anomaliler	sık	nadir
Sonografik BPD ölçümü	küçük	normal
Sonografik AC ölçümü	küçük	küçük
Sonografik HC/AC oranı	normal	artmış
Doppler indeksleri	artmış	artmış
Gelişimi yakalama hızı	kötü	iyi

2.3. İUGG'de Nedensel Sınıflandırma

İUGG gelişiminde etkili faktörler fetal, maternal, plasental ve uterin kaynaklı olabilir. Etkili faktörleri intrensek ve ekstrensek olarak ikiye ayırabiliriz;

- %10-20 intrensek,
- %30-50 ekstrensek,
- %10-55 intrensek ve ekstrensek bir neden mevcuttur.
- %40'ında ise bir neden bulunamamakta ve idiopatik kabul edilmektedir (20).

Tablo 2.3'te İUGG'nin nedensel sınıflandırması ile ilgili bilgiler görülmektedir.

Tablo 2.3. İUGG ve nedensel sınıflandırması.

İntrensek faktörler	**Kombine**	**Ekstrensek faktörler**	**İdiopatik**
Simetrik İUGG		**Asimetrik İUGG**	**Asimetrik İUGG**
Genetik: Trizomi 21 Trizomi 18 Trizomi 13 Turner sendromu **Enfeksiyöz :** Rubella CMV HSV Toxoplasmozis Malaria Konjenital sifiliz **Radyasyon:** X ışınları **İlaçlar:** Eroin Metadon Alkol Aminopterin Kumadin Dilantin Trimetadon	Plasental nedenler Ağır malnutrisyon İlaçlar Sigara Alkol	Uteroplasental yetmezlik Toksemi Kronik hipertansiyon Hemoglobinopati Renal hastalıklar Kardiak hastalıklar	Bilinmeyen nedenler

Tablo 2.4'te İUGG gelişimine etki eden en önemli faktörler görülmektedir (21-24).

Tablo 2.4. İUGG gelişimine etki eden faktörler (21-24).

Fetal faktörler	***Plasental faktörler***	***Uterin faktörler***	***Maternal faktörler***
infeksiyon	plasenta dekolmanı	azalmış uteroplasental akım	renal hastalıklar
kalp hastalığı	plasenta previa	desidual spiral arterlerin aterosklerozu	asidoz
malformasyonlar	tromboz ve infarkt	preeklampsi	anemi
kromozomal anomaliler	desuidit	diabetes mellitus	ateş
morfolojik anomaliler	plasentit ve vaskulit	fibromyom	ilaçlar
	koryoamnionit		sigara ve alkol
	plasental kist ve koranjiom		kardiorespiratuvar hastalıklar

2.3.1. Plasental faktörler

- tek umbilikal arter varlığı,
- velamentöz bağlanma,
- bilobar veya sirkumvallat plasenta varlığı,
- plasental hemanjiomlar,
- plasenta previa ve plasenta dekolmanı,
- anormal desidualizasyon gibi plasental faktörler sonucunda İUGG gelişebilir.

İUGG tek umbilikal arter varlığında tüm kotiledonlardan fetusa doğru yetersiz drenaj gelişmesine, hemanjiomlarda fetal kanın büyük kısmının bloke edilip yeterli gaz ve metabolit değişimi için gerekli alanın azalmasına, plasenta previada aşağı uterin segment gibi perfüzyonun az olduğu bir alana implantasyona bağlı olarak gelişmektedir. Sirkümvalat plasenta ve plasenta previa da İUGG daha hafif sınırlardadır (22, 23).

2.3.2. Uterin faktörler

- müllerian anomaliler
- uterin myomlar gibi uterin patolojilerde İUGG gelişmesi muhtemeldir. Bu durum plasental dolaşımın bozuk olmasına bağlanabilir.

Normal fetal büyüme için uteroplasental dolaşımla yeterli gıda transferine gereksinim vardır. Maternal spiral arterlerin musküler duvarlarının trofoblastlarca işgali

ve tahrip edilmesi plasental dolaşımı düşük dirençli bir havuza dönüştürür. Bu sayede gıda alışverişi artar. Gelişme geriliğinde ise bu dönüşüm olmadığı için yeterli beslenme gerçekleşemez. Deneysel olarak farelerde uterin arterlerin ligasyonunun İUGG'ne yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (25).

2.3.3. Kromozomal anomaliler

İUGG olan bebeklerin %5'inde karyotip anomalileri saptanmaktadır. Rochelson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, otozomal trizomili fetusların plasentalarının tersiyer villuslarında müsküler arterlerde azalma tespit etmişlerdir. Bu plasental yetmezlik ve anormal hücresel büyüme ve farklılaşma ağır fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır (26).

Snijders ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, İUGG ve fetal anomali varlığında kromozomal anomali sıklığını anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır. Anöploidi riski simetrik İUGG ve konjenital anomali varlığında artmaktadır. İUGG olan bir bebek saptandığında eşlik eden bir kromozomal anomalisi olma olasılığı %10'un altındadır (27).

Van Vugt ve arkadaşlarının (28) 13074 anomalili fetusta yaptığı bir çalışmada, İUGG sıklığı %22 olarak tespit edilmiştir.

En yaygın görülen kromozomal anomali olan Trizomi 21'e eşlik eden büyüme ve gelişme geriliği daha hafif iken, özellikle trizomi 13 ve18'li fetuslarda ağır büyüme ve gelişme geriliği saptanmaktadır.

Moerman ve arkadaşları (29) tarafından 1982'de yapılan bir çalışmada, 11 trizomi 18'li fetusun 10'unda doğum ağırlığı 2500 gramın altında bulunmuştur. Artmış amnios sıvısı ile seyreden ağır bir büyüme ve gelişme geriliğinde, trizomi 18 gibi bir kromozomal anomaliden süphelenmek ve sitogenetik inceleme istemek önemlidir (30).

Trizomi 21'de ise İUGG değişkendir. Bazı Down sendromlu bebekler gerçekte makrozomiktir. Bazen ise prematüre doğan Down sendromlu bebekler normal ağırlıkta olabilirler.

İkinci trimesterde oligohidramnios veya azalmış fetal büyüme saptandığında triploidi sendromları da mutlaka akla gelmelidir. Triploidide gebelikler genellikle abortusla sonuçlanmaktadır. Abortusla sonuçlanmayanlarda çok ağır büyüme ve gelişme geriliği gözlenmektedir. Turner sendromu ile doğan her 3 bebekten birinde ağır İUGG izlenmektedir.

Normal popülasyonda %3 olan malformasyon oranı İUGG'de %8'dir. Malformasyon saptanan fetusların da %22'sine İUGG eşlik etmektedir. İUGG saptanan fetuslar mutlaka malformasyonlar açısından detaylı incelenmelidir. Malformasyonlar ve İUGG beraberliğinin sık olmasını iki nedene bağlayabiliriz:

1. Malformasyonlar İUGG'a yol açmıştır: Konjenital kalp hastalıklarında, hemodinamide meydana gelen bozukluk nedeniyle visseral yapılarda hücre sayısı ve gelişimi yetersiz olmakta ve fetus büyüyememektedir. Kromozomal anomalilerde de gelişen metabolik bozukluklar sonucunda İUGG gelişmektedir.
2. İUGG ve malformasyonun aynı mekanizma ile ortaya çıkması: CMV gibi enfeksiyonlarda embriyogenez esnasında kapiller damar endotelindeki harabiyet hem malformasyona hem de İUGG'ne neden olmaktadır.

Konjenital anomali sayısı arttıkça İUGG sıklığı da artmaktadır. 2 anomalide sıklık %20 iken, 9 anomalide sıklık %60'a kadar çıkmaktadır. Bazı malformasyonlarla İUGG beraberliği daha sıktır. Örneğin trizomi 18'li vakaların %83'üne, renal agenezili vakaların %54'üne İUGG eşlik etmektedir (31).

2.3.4. Maternal medikal durumlar

2.3.4.1. Hipertansiyon

İUGG nedenleri içinde en çok araştırılan neden hipertansif hastalıklardır. İUGG'de nedensel faktörlerin 1/3'ünü hipertansif hastalıkların oluşturduğunu savunan araştırmacılar vardır. Özellikle proteinürinin eşlik ettiği gebeliklerde indüklenmiş hipertansiyona ve preeklampsiye İUGG sıklıkla eşlik eder. Preeklampsi fetal büyüme geriliğine neden olabilir ve özellikle, 37. haftadan önce başladığında, preeklampsinin ağırlığının bir belirtecidir (32). Bu durumda plasental fonksiyonlar bozulmaktadır. Normal gebeliklerde damarlardaki muskuloelastik dokunun kaybolması damarların genişlemesine ve intervillöz alanlara daha çok kan akımına neden olurken, hipertansiyonla seyreden gebeliklerde bu mekanizmada bozukluk meydana gelmektedir. İkinci trimesterde endovasküler trofoblast migrasyonu inhibe olmakta, uteroplasental arterlerin myometriyal segmentleri daralmakta ve uyaranlara yanıt verir hale gelmektedir. Süperempoze preeklampsi daha ağır olma eğilimindedir ve sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı eşlik etmektedir (33).

2.3.4.2. Siyanotik kalp hastalığı

Maternal siyanotik kalp hastalığından kaynaklanan ciddi hipoksi sıklıkla ağır fetal büyüme ve gelişme geriliği ile ilişkilidir (34).

2.3.4.3. Kronik maternal renal hastalıklar

Renal hastalıklar, renal disfonksiyon ve hipertansiyon nedeniyle İUGG'ne neden olurlar (35).

2.3.4.4. Maternal otoimmun hastalıklar

İki sınıf antifosfolipid antikor fetal büyüme geriliğina eşlik etmektedir: antikardiolipin antikor ve lupus antikoagulanı.

SLE'de, kanda dolaşan otoantikorlar ve lupus antikoagulanına bağlı gelişen plasental infarktüs ve intervillöz trombüsler nedeniyle İUGG gelişmektedir. Lupus antikoagulanı nedeniyle vasküler endotel hücrelerden prostasiklin salınımı inhibe olmakta ve trombositlerdeki hücre zarı lipidleri eriyerek tromboksan A2'nin serbestleşmesine neden olmaktadır. Sonuçta oluşan trombüsler plasental patolojilere yol açmaktadır. Renal tutulumu olan SLE'li hastalarda İUGG riski daha da artmaktadır (36).

Primer antifosfolipid sendromunda da benzer bir mekanizma ile İUGG gelişebilmektedir.

2.3.4.5. Maternal hematolojik hastalıklar

Vakaların çoğunda anemi İUGG'ne neden olmazken, özellikle orak hücreli anemi ve ciddi anemilerde İUGG sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Arkuat arterlerde meydana gelen oraklaşmanın buna neden olduğu düşünülmektedir (37).

2.3.5. Çoğul gebelikler

İUGG, çoğul gebeliklerin sık karşılaşılan bir komplikasyonudur. İkiz gebeliklerle kıyaslandığında üçüz gebeliklerde daha sık görülür (38). Fetal redüksiyon sonrası ikize indirgenen gebeliklerde spontan ikiz gebeliklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (39). Gelişme geriliğinin nedeni birden fazla fetusun normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmamasıdır. Dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde daha sık rastlanmaktadır. Fonksiyonel plasental dokunun ikizler arasında eşit paylaşımından çok, ikizlerden birinin daha fazla kullanımı söz konusudur.

2.3.6. Gebelikte sigara içimi

Maternal sigara içimi büyüme ve gelişme geriliklerinin %30-40'ından sorumlu olabilmektedir. İçilen sigara sayısı ile orantılı olarak fetal tartı alımında gerilik olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, günde 11 ve üstünde sigara içen annelerin bebeklerinde yaklaşık 330 gram tartı kaybı ve 1.2 cm boy kısalığı olduğu saptanmıştır (40). Gebelikte sigara içimi ile İUGG arası ilişki, nikotin, karbon monoksit, siyanit gibi metabolitlerin hemodinamiğe etkisi ile açıklanmaktadır. Sigara içenlerde azalmış plazma volüm artışı, maternal plazma karbonmonoksit seviyesi, maternal kan vizkozitesi ve buna bağlı gelişen artmış fetal kan karbonmonoksit seviyesi ve fetal kan vizkozitesi sonucunda fetal gelişim ekilenmektedir. Gebelikte kan volümünün artmasına bağlı olarak total oksijen kapasitesi artmasına rağmen, sigara içen annelerde nikotinin vazokonstriktör etkisi ile uteroplasental sirkülasyon bozulurken, karbonmonoksit oksijen ile bağlı olan hemoglobinle reaksiyona girerek oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Pasif sigara içiçilerinde bile İUGG sıklığı artmaktadır (41-47). Maternal yaş, sigara içimi ve İUGG arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur.

2.3.7. Gebelikte alkol kullanımı

Lemoine ve arkadaşlarının (48) çalışmasında, ilk defa fetal alkol sendromu tanımlanmıştır. Anormal yüz gelişimi, kardiak malformasyonlar gibi anomalilerin eşlik ettiği fetal alkol sendromuna sıklıkla İUGG eşlik etmektedir. Alkolün özellikle ilk trimesterde kullanımı fetal alkol sendromuna yol açmakta, son trimesterde kullanımı ise fetal ağırlığı azaltmaktadır. Plasentanın alkol metabolitlerini yeterince elimine edememesi ve fetal dokuların alkolü elimine etme hızının maternal dokulara göre daha yavaş olması nedeniyle fetus maternal alkol alımından etkilenmektedir (49-51).

2.3.8. Maternal malnutrisyon

Gebelik boyunca zayıf maternal beslenmenin İUGG ile sonuçlandığını kanıtlayan retrospektif ve prospektif çok sayıda çalışma mevcuttur. Doğum tartısı üzerine en belirgin etki son trimesterde tam açlık durumunda olmaktadır. Günde 1600 kcal nin altında enerji alımıyla İUGG sıklığının arttığını savunan çalışmalar mevcuttur. Örneğin 2. dünya savaşı sırasında doğan bebeklerin kilolarında belirgin düşme saptanmıştır. Malnutrisyonu olan birçok anne 400-600 gram arasında bebek doğurmuştur. Özellikle 26. gebelik haftasının altında olanlarda malnutrisyona maruz kalma önemli risk oluşturmaktadır (52-54). Tüm

görüşler 40. gebelik haftasına kadar alınan kilo 10'un altında ise belirgin risk oluştuğu yönünde birleşmektedir (55,56).

Malnutrisyon durumunda büyüme ve gelişmeyi sağlayan birçok polipeptid hormon sentezi fetusda durmaktadır. Maternal hormonların da çoğu plasentadan geçemedikleri için fetusta büyüme ve gelişme geriliği olmaktadır.

Fetal salvage hipotezine göre malnutrisyonlu fetusda periferik insulin direnci gelişmekte ve nutriyentlerde yeniden dağılım olmaktadır. Glikoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği oluşmaktadır (57).

Maternal gebelik kilosu ve maternal kilo kaybı doğum ağırlığında önemli bir belirleyicidir.

2.3.9. Gebelikte eroin ve kokain kullanımı

Kokain kullanımı norepinefrinin presinaptik geri alımını engelleyerek vazokonstrüktör etki ile maternal kan basıncını yükselterek İUGG'ne neden olur. Kokain kullanan annelerde gebelik öncesi düşük tartı ve gebelikte yetersiz beslenmeye de daha sık rastlanmakta, bu da İUGG gelişiminde rol oynamaktadır.

Eroin hem hücre sayısını hem de hücre büyüklüğünü etkileyerek simetrik İUGG'ne yol açar. Etki mekanizması hem eroinin direkt etkisi hem de kötü maternal beslenme nedeni ile olmaktadır (58).

2.3.10. Enfeksiyonlar

Akut enfeksiyonların fetusa olan etkisi maternal ateş nedeniyle olmaktadır. Kronik enfeksiyonlar ise plasental geçiş sonucu fetal hücresel gelişimi etkilemektedir. Bazen de uteroplasental transfer mekanizmalarını bozarak gelişme geriliğine yol açar. Çoğu ajan plasentada çoğalıp plasentitis meydana getirerek hematojen yolla fetusa geçer. Erken dönemde gelişen enfeksiyonlarda organogenez etkilendiği için hücre sayısı azalarak simerik İUGG gelişir. Etki direkt hasar veya enfeksiyona fetal cevaba bağlı oluşan indirekt hasar şeklindedir.

Viral enfeksiyonlar tüm gelişme geriliği olgularını %5'inden azının nedenidir (56-68). Özellikle nedeni açıklanamayan gelişme geriliğinde mutlaka viral nedenler akla gelmelidir.

CMV, sitolize ve lokal hücre nekrozuna neden olarak etki etmektedir. Bunu takiben mononükleer infiltrasyon, fibrozis ve kalsifikasyon oluşur. Virüslerle immunglobulinlerin

yaptığı kompleksler hasarı daha da ağırlaştırarak hücre yapısını bozar. CMV enfeksiyonlarına %40 oranında İUGG eşlik etmektedir (63,64,69-71).

Sıtma endemik olduğu ülkelerde en sık İUGG nedenlerinden biridir. Plasental villuslarda %20'lik bir plasmodyum hasarı belirgin düşük fetal doğum ağırlığıyla sonuçlanmaktadır (66,72).

Rubella, fetal hücresel çoğalmayı bozarak, hücre sayısını azaltarak ve villus kapiller damar endotelinde hasara yol açarak fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır. Konjenital rubella sendromu olan fetuslarda İUGG sıklığı %60'a kadar çıkmaktadır (62,65,71).

Herpes ve hepatit gibi viral enfeksiyonlara bağlı olarak da İUGG gelişimi gösterilmiştir.

Tripanosomiazis ve toksoplazmozis gibi protozoal enfeksiyonlarda ve sifilizde de gelişme geriliği görülebilmektedir (60,61).

Bakteriyel enfeksiyonların gelişme geriliğine neden oldukları gösterilememiştir (67,70).

2.4. İUGG Tanısının Konulması

Ultrasonografiden önde İUGG, fundal yükseklik ölçümleriyle saptanmaya çalışılıyordu. Halen fundal yükseklik ölçümleri kullanılmaktadır. 18 ve 30. haftalar arası, uterus fundus yüksekliğinin santimetre olarak ölçümü, gebelik haftasına karşılık gelir. Bu nedenle ölçülen değer bekelenen değerden 2-3 cm farklıysa, uygunsuz fetal büyümeden kuşkulanılabilir. Buna rağmen ne kadar dikkatli yapılırsa yapılsın sensitivitesi sadece %26-76 kadardır (73). Üçüncü trimesterdeki maternal ağırlığın 100-200 gram artmaması veya ultrasonografik bulguların gestasyonel yaşından daha küçük olması İUGG'ni gösterir (74).

İUGG'nin belirlenmesinde ana göstergelerden birisi son menstürasyon tarihinin doğru bilinmesidir. Buna göre muhtemel doğum tarihi hesaplanır. Eğer gebe son adet tarihini hatırlayamazsa fetusun anne karnında kaç haftalık olduğu ultsasonla belirlenebilir. Ultrasonik inceleme ile baş çevresi, başın biparietal çapı, transserebellar çap, karın çevresi, femur ve humerus uzunluğu ölçülerek İUGG araştırılır (74).

İUGG'de USG ilk yapılan tetkiktir. USG'de gebeliğin gelişimi kaydedilebilir. USG eğer birçok değişkenle kombine ise sensitivite ve pozitif tahminlerin değerini artırır (75). Fetal ağırlık, baş çevresi ve karın çevresi değişkenleri oluşturur (74).

Fetal ağırlık en çok kullanılan parametredir. Baş çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu standartlaştırılmış tablolara göre değerlendirilir. %95 hastada ultrasonda %15-18 arasında varyasyon tespit edilmiştir (75).

Karın çevresi (AC) ölçümü oldukça değişkendir, fakat fetal büyüme geriliği olgularında sıklıkla anormaldir, çünkü çoğunlukla yumuşak dokudan oluşmaktadır. Gebelik yaşına göre normal sınırlar içinde olan bir karın çevresi güvenilir bir şekilde fetal büyüme geriliğini dışlarken, 5. persantilin altındaki bir ölçüm ise büyüme geriliği için oldukça anlamlıdır (16). İUGG fetuslarda baş çevresinin karın çevresine oranı artar. Bu oran normal fetuslarda 32-34. haftalarda 1; 34. haftadan sonra 1'in altındadır; %85 büyüme geriliği olan bir fetusta bu oran 1'in üzerindedir (76).

IUGG'deki diğer bir tespit amniotik sıvının volümünün azalmasıdır. IUGG'li fetusların %85'inde oligohidramnios tespit edilmiştir (77). Bunun nedeni fetal kan akımının periferal organlardan beyine yönelmesidir. Renal perfüzyon ve üriner akım oranı düşer (78). Amniotik sıvı indeksinin 5'in altında olması İUGG riskini artırır. Vertikal cepteki amniotik sıvının 1 cm'den az olması ve gestasyonel yaşın geri olması İUGG'li fetusların %39'unda tespit edilmiştir (76).

Anormal umbilikal arter doppler velosimetrisi (diastol sonu akım kaybı veya ters akım ile karakterize) benzersiz bir şekilde fetal büyüme geriliği ile ilişkilidir. İUGG'nin yönetiminde doppler velosimetrinin olanaklıysa nonstres test veya biofizik profil gibi yöntemlere yardımcı olarak kullanılması önerilmektedir. Doppler akımındaki anormallikler, ciddi fetal büyüme geriliğine karşın erken büyüme geriliğini tanımlar ve fetal adaptasyondan yetmezliğe geçişi gösterir. Plasenta nedenli büyüme geriliğindeki erken değişiklikler umbilikal ve orta serebral arterler gibi periferik damarlarda saptanır. Geç değişiklikler duktus venozus ve aortik ve pulmoner akımlardaki anormalliğin yanısıra, umbilikal arterde ters akımla karakterizedir (79).

2.5. APGAR Skorlaması

APGAR skorlama sistemi perinatal asfiksinin tanısında sıklıkla kullanılmaktadır (80). APGAR skorlama sistemine göre yenidoğan doğumdan sonra 1. ve 5. dakikalarda değerlendirilir. Gerekiyorsa skorlama 5 dakikada bir tekrarlanır. 5 objektif parametreye dayanır:

1. Kalp tepe atımı
2. Solunum şekli
3. Kas tonusu
4. Deri rengi
5. Uyarıya cevap

Her bir parametreye 0, 1 ve 2 puan verilmektedir (Tablo 2.5). Her bir parametre için verilen puanlar toplanır. 7-10 puan arasında olan değerler sağlıklı yenidoğan olarak değerlendirilirken, 4-6 puan arası orta, 0-3 puan arası ağır depresyon olarak nitelendirilmektedir (80).

Tablo 2.5. APGAR skorlama sistemi.

Bulgular	0	1	2
Kalp Ritmi	Kalp atımı yok	< 100/dk	>100 /dk
Solunum	Yok	Yüzeyel, düzensiz	Düzenli, kuvvetli ağlama
Kas Tonusu	Genel hipotoni	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Hipertoni ve ekstremiteler hafif fleksiyonda
Uyarana Yanıt	Yok	Minimal ve zayıf cevap	Hareket, öksürük, ağlama
Deri Rengi	Soluk veya mor	Gövde pembe, ekstremiteler soluk	Tümüyle pembe

1. dakika APGAR skoru, bebeğin resusitasyona gereksiniminin ve neonatal mortalitenin, 5. dakika APGAR'ı ise nörolojik durumunun tahmin edilmesi açısından daha yol göstericidir.

Düşük APGAR skoru asfiksi dışında prematürite, anestezikler, narkotik analjezikler, sepsis, travma, anomali, santral sinir sistemi hastalıkları gibi birçok nedene bağlı olabilen fetal hipotonisite ya da depresyonla birlikte olabilir.

2.6. Fetal Asit Baz Durumunun Değerlendirilmesi

Yenidoğanın objektif olarak değerlendirilebilmesi için umbilikal arter kan gazı asit baz analizi de kullanılabilmektedir. Doğum anında saptanan asfiksi, nörolojik morbiditede en çok suçlanan faktördür. Günümüzde umbilikal kordon kan gazı asidemisinin doğum anındaki asfiksinin en duyarlı göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Bu analizde kanın pH, pCO_2 ve pO_2 değerleri ölçülür. Bu ölçümlerden de bikarbonat konsantrasyonu, oksijen saturasyonu, sonrasında da baz defisiti belirlenebilir. Baz defisiti ve pH fetal durumun değerlendirilmesinde en önemli verilerdir (81).

Fetal asidemi sınırı pH< 7.20 olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışmada eşik değer 7.2 olarak alınmıştır. Asidemiyi umbilikal kordon arter pH'sının 7.20'nin altında olması şeklinde kabul eden yayınlar olmakla beraber, son yayınlar bu değerin çok yüksek olduğu ve arter pH değerinin 7'ye kadar normal kabul edilebileceğini bildirmektedir. Genel olarak travayın başlamasından önce asidemi umbilikal arterde pH< 7.2 veya vende pH< 7.26 olarak kabul edilir. Travay sırasında ise asidemi, umbilikal arterde pH< 7.15 veya vende pH< 7.20 olarak kabul edilmektedir. pCO_2 basıncı standart mikroanaliz aletlerinin yardımıyla güvenli şekilde saptanabilmektedir. Ortalama fetal pCO_2 değeri umbilikal arterde 51 mmHg, umbilikal vende 43 mmHg'dır. Ortalama fetal pO_2 umbilikal arterde 18 mmHg, umbilikal vende 28 mmHg'dır. Fetal pO_2 değişiklikleri, O_2 satürasyonuyla belirlenen fetal O_2 rezervlerinde düşmeyle beraber olmayabilir. Bu zorluklar nedeniyle pO_2 değerleri fetusun durumunun değerlendirilmesinde veya fetal distresin ya da ölümün engellenmesi için müdahale edip etmeme konusunda yardımcı olmaz (82). Kalıcı nörolojik defisiti olan bebeklerin birçoğunda, doğumdaki asfiksinin göstergeleri olan anormal fetal kalp hızı ölçümleri, düşük APGAR skorları ve mekonyumla boyanmış amnios sıvısı gibi faktörler normal sınırlarda bulunmuş olabilir. Bu gibi durumlarda, bebeğin doğum asfiksisinde olup olmadığını ya da asfikside ise bunun derecesini göstermek için umbilikal kordon kan gazları gibi bir belirtece ihtiyaç vardır.

Fetal asit-baz ve arter kan gazı değerleri fetusun uterus içindeki durumunu yansıtır. Uteroplasental yetmezlik durumunda fetal asidoz kendini hem arterde hem de vende gösterir. Umbilikal arter kanı fetal durumun iyi bir göstergesi iken, umbilikal venöz kan maternal ve plasental fonksiyonların bir göstergesidir. Umbilikal kordon kan gazlarının hangi damardan bakılması sorusunun yanıtı, doğal olarak fetusun durumunu daha iyi

yansıtması bakımından umbilikal arter olmalıdır. Çünkü fetal asidemi ve hipoksi durumunda önce umbilikal arter kan gazlarında değişimler olmaktadır. Ayrıca umbilikal ven kan gazı değerleri normal düzeylerde iken umbilikal arterde asidemi olabilir. Her ikisini de örneklemek hem tanıyı doğrulamak hem de etyolojinin belirlenmesi bakımından önem taşımaktadır. Örneğin kordon kompresyonunda sadece arter değeri bozulurken, uteroplasental yetersizlikte arter ve ven değerlerinde anormallikler birlikte görülebilmektedir (83).

2.7. Büyüme Faktörleri

Büyüme hormonu (GH), canlılarda büyüme ve gelişmenin devamı için en gerekli olan hormondur. Büyüme hormonu ile ilgili çeşitli hipotezler bu hormonun etkisini direkt olarak gösteremediğini ve aracı faktörlere ihtiyaç duyduğunu savunmaktadır (Somatomedin hipotezi). Somatomedin hipotezine göre bu aracı faktör, doku ve organlarda otokrin veya parakrin mekanizma ile etki gösteren somatomedinlerdir (84).

Canlıda hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve canlılıklarını korumasını stimule ve regüle eden spesifik proteinlere büyüme faktörleri adı verilmektedir.

Büyüme faktörleri, otokrin ve parakrin mekanizmalar ile etkilerini lokal olarak gösterebildikleri gibi dolaşımda da bol miktarda bulunmaktadırlar (85). Canlılardaki biolojik olaylar zincirini kontrol etmek için büyüme faktörleri kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Şu ana kadar, yaklaşık elli çeşit büyüme faktörü tanımlanmıştır. Bu büyüme faktörlerinden en önemlilerinden biri de insülin benzeri büyüme faktörüdür (IGF).

2.7.1. İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGF proinsuline benzeyen, büyüme hormonuna bağımlı olarak sentezi yapılan düşük moleküllü bir polipeptiddir. Çeşitli hücrelerde mitoz ve diferansiyasyonda ve hücre replikasyonunda önemli rolü vardır.

Rinderknecht ve Humbel (86), yoğun ekstraksiyon ve saflaştırma işlemlerinden sonra insan serumundan IGF-1 ve IGF-2'yi izole etmeyi başarmışlardır. İzole edilen peptidlerden IGF-1 bazik yapıda, 70 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. IGF-1 geni, 12. kromozom üzerinde 80 kilobazlık yer işgal etmektedir. IGF-2 ise 67 aminoasitten oluşan,

zayıf asit yapıda bir peptiddir. 11. kromozom üzerinde insulin genine çok yakın olarak bulunmaktadır.

Bazı farklılıklar olmasına rağmen, bu iki peptidin yapısal olarak %70 oranında birbirine benzer aminoasit dizilimine sahip olduğu ve in vitro olarak fonksiyonlarının ve yapısal özelliklerinin yaklaşık %50 oranında insulinle benzerlik gösterdiği bulunduktan sonra bu iki peptidden bazik olana IGF-1, hafif asidik olana IGF-2 isimleri verilmiştir. Bazik yapıda ve 70 aminoasitten oluşan peptidin aslında bilinen somatomedin C olduğu belirlendikten sonra terminolojide oluşabilecek karışıklığı önleyebilmek için tek bir isimlendirme tercih edilmiş ve IGF-1 terimi kullanılmaya başlanmıştır (84).

Yapısal özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için çeşitli türlerden izole edilen IGF-1 peptidinin aminoasit dizilimleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İlk kez insan IGF-1 aminoasit dizilimleri ile ilgili bilgileri Jansen ve arkadaşları (87) yayınlamışlardır. Böylece IGF-1'in başlangıçta çözülemeyen karmaşık kimyasal yapısal özellikleri insan gen analizleriyle açığa kavuşturulmuştur.

2.7.2. IGF-1'in moleküler yapısı

Peptid grubu içerisinde yer alan IGF' ler, hücre bölünmesini inhibe veya stimule edebilirler. IGF' nin klasik endokrin etkisinin yanı sıra otokrin ve parakrin etkileri de mevcuttur. Jansen ve arkadaşları (87) tarafından ilk kez IGF-1 proteininin primer aminoasit dizilimi ile ilgili bilgiler yayınlandıktan sonra yapılan çeşitli çalışmalarda insan, sıçan, fare, domuz IGF-1'inin öncül protein yapısı tanımlanmıştır (87,88). Yapılan bu çalışmalarda, tanımlanan iki farklı insan IGF-1 öncül proteinlerinden biri, 153 aminoasitli IGF-1a, diğeri ise 195 aminoasitli IGF-1b'dir (87). Her iki öncül proteinin de ilk 134 aminoasiti aynıdır. Böylece birbirine benzeyen iki öncül protein pre-pro-IGF-1 peptidi olarak adlandırılmakta ve aynı IGF-1 geninden köken almaktadır.

Olgun IGF-1 peptidinin aminoasit dizilimleri, türler arasında benzerlik göstermektedir. Örneğin; IGF-1'in amino terminalinde 48 aminoasit bulunmakta olup, bu bölge sinyal iletiminde son derece önemlidir. Bu aminoasitlerin 43 tanesi sıçan ve insanda aynıdır.

IGF longitudinal büyümede büyüme hormonu ile ilişkili olan etkisinin yanı sıra birçok dokuda differansiasyonu etkileyerek lokal büyüme hormonu gibi etki etmektedir. Büyüme hormonundan başka birçok hormonun da IGF-1 sentezinin artışına neden olduğu

bilinmektedir. Over ve hipofizleri alınmış olan sıçanlarda östrojen hormonunun IGF-1 sentezini etkilediğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (89).

2.7.3. IGF-1 reseptörü

2 tip IGF reseptörü mevcuttur:

- Tip 1 IGF reseptörü öncelikle hedef hücrede IGF' nin etki göstermesini sağlar ve yapısal olarak insulin reseptörü ile homologdur.
- Tip 2 IGF reseptörü 2 alfa ve 2 beta subünitesi içerir ve tirozin kinaz aktivitesi vardır.

IGF, diğer büyüme faktörleri gibi etkisini hedef hücre membranındaki spesifik reseptör proteinlerine bağlanarak gösterir. IGF-1, reseptörün ekstrasitoplazmik kısmına bağlanarak intrasitoplazmik kısmının aktive olmasına neden olur. İntrasitoplazmik kısmın tirozin kinaz aktivitesi sayesinde tirozin aminoasitleri fosforilize olur ve hücre içi özel sinyaller başlatılmış olur. Bu olay hücre nükleusundaki gen ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Bu genler hücre G0 fazında iken sakindir ve transkripsiyonu yoktur. Ama ortama büyüme faktörü eklendiğinde transkripsiyon başlar ve gen ekspresyonu sonucunda da büyüme faktör seviyeleri daha da artar.

2.7.4. IGF-1'in bulunduğu anatomik yapılar

IGF-1'in önceleri sadece karaciğerde sentezlendiği düşünülüyordu ama yapılan çalışmalar çeşitli doku ve organlarda sentez edilip salındığını göstermiştir (80-95). IGF-1'in karaciğer ve safra kanalları, pankreas, sindirim sistemine ait organlar, tükrük bezleri, kas dokusu, kıkırdak dokusu, kemik dokusu, bağ dokusu, kadın ve erkek genital organları, böbrekler, tiroid ve paratiroid bezleri, adrenal bez, dalak, timus, lenf nodları, solunum sistemine ait yapılar, kemik iliği, eritrositler ve deride varlığı kanıtlanmıştır. Plasentada da IGF-1 varlığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (96-100).

Erişkin canlı doku ve organlarında varlığı saptanan IGF-1'in fetal doku ve organlarda daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (84,90). Maternal ve fetal orijinli hücrelerin oluştuduğu bir yapı olan plasentada, fetal doku ve organlarda IGF-1 reseptörlerinin daha fazla bulunması IGF-1'in büyüme ve gelişmede bir rolünün olduğunu düşündürmektedir (84, 90, 101, 102).

Doku spesifik faktörler ile embriyonel dönemdeki gelişme faktörlerine bağlı olarak IGF-1 gen ekspresyonunun artması da bunu desteklemektedir. IGF-1 serum

konsantrasyonu fetal doku ve kordon kanında çok düşük seviyelerde iken pubertaya doğru seviyesinde artış olmaktadır.

IGF-1 hem yapısal hem de fonksiyonel olarak insuline benzemektedir. Doku ve organlarda mitojenik etki göstermektedir. Mitojenik etkinin sonucu olarak hücresel cevap indüklenmekte ve hücre büyüme ve gelişmesi sağlanmaktadır (103,104).

2.7.5. Fetal büyümede IGF sisteminin rolü

Fetal gelişimde fetal plazma ve hücresel yapılarındaki intrensek büyüme faktörlerinin önemli rolü vardır. Bu büyüme faktörlerinin normal ekspresyonu normal büyüme ve gelişme süreci ile sonuçlanırken, ekspresyondaki genetik varyasyonlar anormal büyüme patternleri ile sonuçlanır. Genetik gibi intrensek nedenler dışında fetal plazmaya ulaşan besinsel maddeler gibi ekstrensek faktörler de büyüme faktörlerinin salınım ve fonksiyonlarına etki eder. İlk defa Dr. Joseph D'Ercole tarafından transgenic hayvan modellerinde, IGF-1'in beyin gelişiminde önemli rolü olduğu ortaya konulmuştur. Bu modellerde artan beyin gelişimi ile orantılı olarak IGF-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. IGF-1'in myelinizasyonda rolü vardır. Myelin ile ilişkili protein genlerinin ekspresyonunu arttırır ve nöronal iletimde önemli rolü vardır.

IGF-1 ve 2'nin prenatal ve postnatal büyüme ve gelişmede rolü olduğu düşünülmektedir. Bu faktörlerin plasentadan fetal dolaşıma geçişi yoktur ama plasental gelişimde etkileri mevcuttur. Maternal IGF-1'in çoğu, büyüme hormonuna bağımlı olarak karaciğerde sentezlenmektedir. Fetusun bu senteze etkisi plasentanın human plasental laktojen (HPL) salgısı üzerinden olmaktadır. Gebelik boyunca artan IGF-1 miktarının doğumu takiben hemen azalması da plasentanın IGF sistemi üzerindeki etkisinin bir göstergesidir. Gebelik boyunca maternal IGF-2 seviyesinde ise önemli bir değişme olmamaktadır.

Dolaşımda IGF'ler 6 çeşit bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunurlar (IGFBP 1-6). Bu bağlanma IGF'leri metabolik yıkımdan korur ve hücresel düzeyde IGF'nin biyolojik aktivitesi bu proteinlere bağlanması ile ilişkilidir. Gebeliğin 1. trimesterinden başlayarak terme kadar maternal IGFBP-1 seviyesi giderek artar. IGFBP-1'in bir desidual protein olan plasental protein 12 ile aynı protein olduğu bilinmektedir. Bu da IGFBP-1'in karaciğerde olduğu kadar desiduada da üretildiğini göstermektedir. Bu üretim progesteron hormonunun etkisiyle olmaktadır. Gebelikle ilişkili serum proteaz (IGFBP- 3proteaz) aktivitesinin gebelikte artması sonucu IGFBP-2 ve 3 seviyeleri gebelik süresince azalır.

Bu azalma IGF-1'in maternal dokulardaki etkinliğini değiştirmektedir. Bu da anneden plasentaya besin geçişini arttırmaktadır. Besinsel durumla ilişkili olarak annedeki IGFBP-3' ün proteolitik aktivitesi artmaktadır. Proteolitik aktivitenin artması IGFBP-3 miktarını azaltmakta ve maternal IGF-1'in biyoyararlanımını arttırmaktadır.

Tüm bu değişimler ve fetal büyüme sürecindeki etkileşimleri günümüzde halen araştırılmaktadır. Örneğin; gebe koyunlarda yapılan çalışmalarda, glikoz ve diğer besinsel faktörlerin, gen ekspresyonunu etkileyerek dolaşımdaki IGFBP seviyelerini değiştirdiği savunulmuştur. Beslenme ile insulin ve insulinin karaciğerdeki IGFBP sentezine olan etkisi sonucunda dolaşımdaki IGFBP miktarları artmakta veya azalmaktadır. Bu da IGF etkinliğini değiştirmektedir.

İntrauterin gelişme geriliğinde fetal kan IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin azaldığını ve IGFBP-1 ve 2 seviyelerinin ise arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. IGF sistemi ile fetal büyüme arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır. Bu ilişki insulin ve glikoz tarafından düzenlenmektedir. Gebelikte IGF-2, IGF-1 reseptörleri üzerinden etki etmektedir. IGF-2 daha çok erken embriyolojik gelişimde rol alırken, organ gelişiminin başlaması ile yerini IGF-1'e bırakmaktadır.

2.8. İUGG ve Diabetes Mellitus

İUGG ile doğan bebeklerde rölatif olarak büyüme hormonu, IGF-1 ve insulin hormonuna karşı bir direnç vardır. Barker hipotezi adı verilen bu hipoteze göre İUGG ile doğanlarda bu hormon direnci sonucu ileride metabolik sendrom gelişmektedir (obesite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi).

Erişkin yaşamda glikoz intoleransı ya da insulin direnci ile İUGG arasındaki ilişki günümüzde tam açıklanamamaktadır. İnsulin direncinin bazı genlerin ekspresyonu ile geliştiği düşünülmektedir. İnsulin fetal gelişimde çok önemli bir rol üstlendiği için insulin direnci gelişen olgularda fetal gelişim geri kalmaktadır. Retrospektif bazı çalışmalarda insulin rezistansı ve diabetes mellitus gelişen erişkinlerin %16'sının obstetrik anamnezinde İUGG bulunmaktadır.

2.8.1. Fetal gelişim ve insülin ilişkisi

Fetal insulin fetal büyümede anahtar rol oynamaktadır. Fetusun büyüme faktörü olarak kabul edilmektedir. İnsulin 3. trimesterde fetal tartı alımıyla büyümeyi sağlamaktadır.

İnsulinin bu rolü gestasyonel diabetik annenin makrozomik bebek doğurmasıyla da klinik olarak kanıtlanmaktadır.

İnsulinin plasentadan geçemediği bilinmektedir. Fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyen esas insulin fetus kaynaklıdır. İnsulin, fetal yağ ve glikojen depolarının boşalması ve kas protein sentezinin ve aminoasit geri alımının arttırılması ile fetus büyümesini sağlar. C peptid seviyesinin gelişme geriliği olan bebeklerde düşük, iri bebeklerde ise yüksek çıkması da insulinin fetal büyümedeki etkisinin bir göstergesidir.

Hayvan çalışmalarında fetal insulin ve glikozdaki artışın IGF-1 seviyesini yükselttiği görülmüştür. Besinsel kısıtlama ise IGFBP-1 ve 2 seviyelerini azaltırken, IGFBP-3 seviyesini arttırmaktadır. İnsulin, hücresel glikoz alımını ve IGF-1 üretimini arttırarak fetal büyümeyi etkilemektedir.

Tablo 2.6'da fetal büyümede etkisi olan hormon ve büyüme faktörleri görülmektedir.

Tablo 2.6. Fetal büyümede rol aldığı düşünülen ve araştırılan hormonlar ve büyüme faktörleri.

- Büyüme hormonu
- Tiroid hormonu
- İnsulin
- Androjenler
- İnsulin like growth factor 1 ve 2
- Epidermal growth factor
- Nerve growth factor
- Platelet derived growth factor

2.9. Amnios Sıvısı

Amnios sıvısı anne ve fetus arasındaki karmaşık bir ilişki sonucu meydana gelmektedir. Bu sıvının miktarını ve içeriğini belirleyen faktörler halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Sıvının içeriği ve miktarındaki değişikliklerin perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkisini sorgulayan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır.

Amnios boşluğu ilk defa döllenmeden 7-8 gün sonra blastokist evresinde saptanır.

Amnion zarı epiteli tek sıra küboid epiteldir ve epitel hücreler arası sıvı ve solüt hareketine izin verir. Gebeliğin erken haftalarında amnios sıvısı anne plazmasının süzülmesi ile oluştuğu için osmolaritesi anne plazması ile aynıdır. İkinci trimesterin başlarında ise içeriği fetusun plazmasına daha yakındır. Gebeliğin ikinci yarısında fetus kitlesindeki artışa rağmen amnios sıvısının miktarı değişmemektedir. 23-25. gebelik haftalarından itibaren fetus derisi olgunlaşmaya başladığı için amnios sıvısı ile olan difüzyon miktarı azalır. Fetal böbreğin olgunlaşması ile hipotonik, daha seyreltik idrar yapılması ile amnios sıvısının ozmolaritesi ve elekrolit düzeyi düşer.

Amnios sıvısının miktarı 12. gebelik haftasından sonra fetusun idrar yapmasından ve yutma fonksiyonundan etkilenmeye başlar. 18. gebelik haftasında günlük idrar miktarı 7-14 ml iken, fetus tarafından yutulan sıvı ise 4-16 ml'dir. Bu devinim ikinci trimesterden sonra daha da önem kazanmaktadır. Bu trimesterden sonra amnios sıvısının esas kaynağı fetus idrarıdır. İdrar yapımındaki bozukluklar amnios sıvı miktarını direkt olarak etkilemektedir. Hiç idrar yapımı olmadığı durumlarda ağır oligohidramnios ve yaşamla bağdaşmayan patolojiler ortaya çıkmaktadır. Bartter sendromu gibi aşırı idrar yapımının olduğu durumlarda ise polihidramnios saptanmaktadır.

Gebeliğin yedinci haftasından itibaren fetusun akciğerlerinden amnios boşluğuna hergün fetusun ağırlığının %10'u oranında sıvı salınmaktadır. Bu sıvının yarısı hergün fetus tarafından yutulur. Fetusun yutma hareketi gebeliğin ikinci yarısından itibaren amnios sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Plazma osmolaritesinin artması, plazma glikoz seviyesi, maternal dehidratasyon ve hipoksemi gibi faktörler fetusun yutma gücünü etkilemekte ve oligohidramniosa neden olabilmektedir. Aynı mantıkla yutmayı engelleyecek nöromusküler sistem hastalıklarında veya özofagus atrezisi gibi gastrointestinal bazı anomalilerde polihidramnios gelişebilmektedir.

Anne plazması ile amnios sıvısı arasındaki osmotik basınç farkı nedeniyle amnios sıvısının az bir miktarı fetal zarlar ve uterin dolaşım yoluyla maternal plazmaya geçmektedir.

Ayrıca fetusa plazması ve amnios sıvısı arasındaki ozmotik basınç farkı nedeniyle umbilikal kord yüzeyinden ve plasentanın fetal yüzeyinden günlük 200-500 ml sıvı hareketi olmaktadır.

2.9.1. Amnios sıvı hacminin klinik önemi

Amnios sıvı hacminin 50 ml'nin altına inmesi oligohidramnios, 2000 ml'nin üzerine çıkması ise polihidramnios olarak isimlendirilmektedir. Son 20 yıldır amnios sıvı miktarını değerlendirmek için çeşitli ultrasonografik yöntemler kullanılmıştır. Phelan ve arkadaşları (105) amnios sıvı miktarının klinik olarak hesaplanabilmesi için kullanılabilecek olan amniotik sıvı indeksi tanımını ortaya koymuşlardır.

Bu indeks uterusu dört eşit kadrana böldükten sonra her kadrandaki en büyük ceplerin vertikal derinliklerinin toplanması ile elde edilir. Bu yazarların çalışmasında indeksin 24 cm'den fazla olması polihidramnios olarak yorumlanmıştır. Normalde 36. haftaya ulaşıldığında amnios sıvı hacmi 1 litre civarındadır. Postterm dönemde ise miktarı 100-200 ml veya daha az olabilmektedir. 1900 yılında Moore ve Cayle'nın çalışmasıyla (106) normal gebeliklerde gebelik haftalarına göre amniotik sıvı indeks değerlerini persantillere göre tablolaştırılmıştır.

Amniotik sıvı indeksi birçok faktörden etkilenmektedir. Bush ve arkadaşları (107) 1996'da yaptıkları çalışmada annenin hidrasyonunun sıvı indeksini arttırdığını ortaya koymuşlardır. Tersine sıvı kısıtlaması ve dehidratasyon sıvı indeksini düşürebilir. Anneye vasopressin uygulaması sonrasında oluşan hipoosmolariteye bağlı olarak sıvı indeksinin iki kat kadar artabildiğini gösteren çalışmalar vardır.

Oligohidramnios gebeliklerin %0.5-5'inde görülmektedir. Oligohidramnios varlığı perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkisinden dolayı önem arz etmektedir. Özellikle 26. gebelik haftasından önce gelişen oligohidramios yaşamla bağdaşmayan akciğer hipoplazisi gibi sekellere yol açmaktadır ve kötü prognoz göstergesidir.

İntrauterin büyüme ve gelişme geriliğinde oligohidramniosun varlığı doğum zamanlaması ve antenatal takipleri değiştirmektedir. Amnios sıvı miktarı normal olan fetuslarda İUGG görülme oranı %1 iken, oligohidramniosun eşlik ettiği gebeliklerde bu oran %39'a çıkmaktadır. Perinatal ölüm oranı %0.81'den %10-19'a çıkmaktadır. İUGG'de oligohidramnios fetal oliguriye sekonderdir ve kan akımının refkeks yeniden dağılımıyla böbrekler ve diğer visseral organlar yerine beyne yönelmesiyle gelişen hipoksiye renovasküler cevabı yansıtır.

2.10. Fetal Gelişimde Plasentanın Rolü

Plasenta ve fetus gelişimi arasındaki ilişki maternal plasental kan akımına bağlıdır. Yeterli fetus gelişimi için plasentaya yeterli kan akımının sağlanması gerekmektedir. Bu kan akımı ve plasental besin desteği, uterus ve arteriollerinin sitotrofoblastlarca invazyonuna bağlıdır. Gebelikte sitotrofoblast invazyonu nedeniyle hücreler, kendi spesifik antijenlerini tanıma yeteneğini kaybeder. Bu antijenler invazyon için gerekli olan ekstraselüler matriks reseptörleridir. Hipoksi ve preeklampside sitotrofoblastik proliferasyon, farklılaşma ve invazyon arasındaki denge bozulmakta ve bu da fetus büyümesini olumsuz olarak etkilemektedir (108).

Plasentanın fetus gelişimindeki bir başka rolü de plasenta tarafından üretilen büyüme faktörleri ve hormonlarla ilişkilidir. Bunlardan en önemlilerinden biri de HPL'dir (Human Placental Laktogen). Plasental sinsitotrofoblastlarca sentezlenir. Birçok laboratuar çalışmasında, fetal gelişimin düzenlenmesinde HPL'nin rolü olduğu ispatlanmıştır. Bu etki, fetal IGF üretimini uyarması ve fetal dokulara besinsel geçişi arttırmasına bağlıdır. IGF ile yakın ilişkisinden dolayı bu hormona fetal büyüme hormonu da denilmektedir (108).

Fetal gelişimde duraklama genellikle yetersiz plasental besin desteğine bağlıdır. İUGG olan fetuslardan kordosentez ile alınan kanda bakılan glikoz miktarlarının normal fetuslara oranla daha düşük çıkması da bu görüşü desteklemektedir. Aslında fetal hipoglisemi maternal besin desteğinin azalması sonucu gelişen bir fetal adaptasyon mekanizmasıdır. Bu sayede fetal/maternal glikoz konsantrasyon oranı ve gradyent geçişi korunabilmektedir. Dokulardaki glikoz alımı ve insulin salınımı kısıtlanmakta ve bu sayede fetal ve plasental dokulara yeterli glikoz sağlanabilmektedir. Hipoglisemi nedeniyle kan dolaşımındaki IGF-1 ve IGF-2 gibi bazı büyüme faktörlerinin salınımı bazen artmakta, bazen ise azalmaktadır. Büyüme faktörlerinin salınımındaki bu değişkenlik, fetusun yetersiz besin desteği nedeniyle bozulan moleküler ve hücresel mekanizmalarına bağlıdır. Bu mekanizmalar neticesinde fetus besin yetersizliğine gerekli adaptasyonu gösterek gelişimini sürdürür. Sonuçta gelişen büyüme ve gelişme bozukluğu aslında fetusun yaşamını sürdürebilmek için gösterdiği bir başarılı bir adaptasyondur (108).

2.10.1. Plasental patolojiler ve İUGG

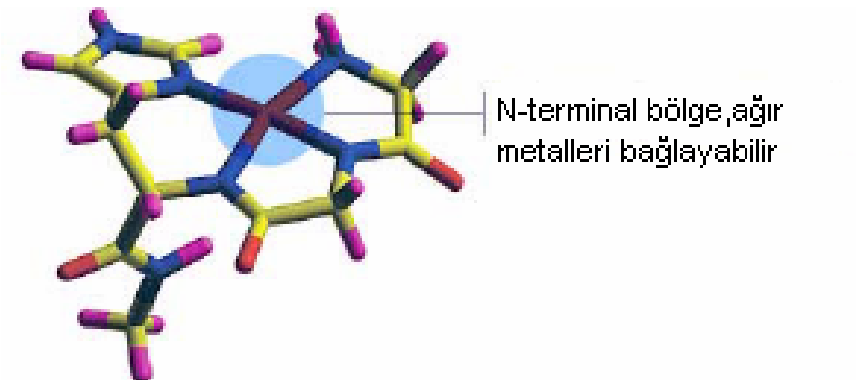
İUGG'ne yol açabilecek plasental anomaliler şunlardır (109, 110):

- korioanjioma
- iskemik villöz nekroz
- perivillöz fibrin toplanması
- anormal kordon girişi
- fetal damar trombozu ve infarktüs
- aşırı sinsityal düğümler
- plasenta dekolmanı
- vaskulit (desidual arterit) ,villitis ve avasküler villi
- tek umbilikal arter varlığı
- plasenta şekil anomalileri

2.11. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

2.11.1. İMA yapısı

İnsan serum albumini 585 aminoasit içeren, 66,5 kilodalton (kDa) ağırlığında, yapısında karbonhidrat olmayan ve fizyolojik pH'da negatif yüklü globüler yapıda bir proteindir (111). Kanda en fazla miktarda bulunan protein olan albuminin başlıca işlevi plazma kolloid basıncını korumaktır. Albumin aynı zamanda serbest yağ asitleri, fosfolipidler, metal iyonları, ilaçlar, hormonlar ve bilirubin gibi birçok bileşiğin taşınmasında da rol alır (111).



Şekil 2.1. İnsan serum albuminin normal yapısı.

Albuminin yapısal bilgileriyle ilişkili hala eksik kalan bilgiler olmasına rağmen dört ayrı metal bağlama bölgesi tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi albuminin N-terminal bölgesinde Cu^{+2} ve Ni^{+2} için ana bağlanma bölgesidir (112). Albuminin N-terminal bölgesinin aminoasit dizilimi N-Asp-Ala-His-Lys şeklinde olup bu bölgeye Cu^{+2} ve Ni^{+2} dışında kobalt gibi geçiş elementlerinin de bağlanabildiği gösterilmiştir (113, 114). Bar-Or ve arkadaşları miyokard iskemisi sırasında albuminin N-terminal bölgesinde meydana gelen değişiklikle albuminin kobalt bağlama yeteneğinin azaldığını tespit etmişler ve bundan yola çıkarak albumin kobalt bağlama testini geliştirmişlerdir. Bu test hasta serumlarına kobalt eklendikten sonra albumine bağlanmayan kobaltın ditiyotreitol (DTT) ile renkli bileşik oluşturmasına ve bunun kolorimetrik olarak ölçülmesine dayanmaktadır (115).

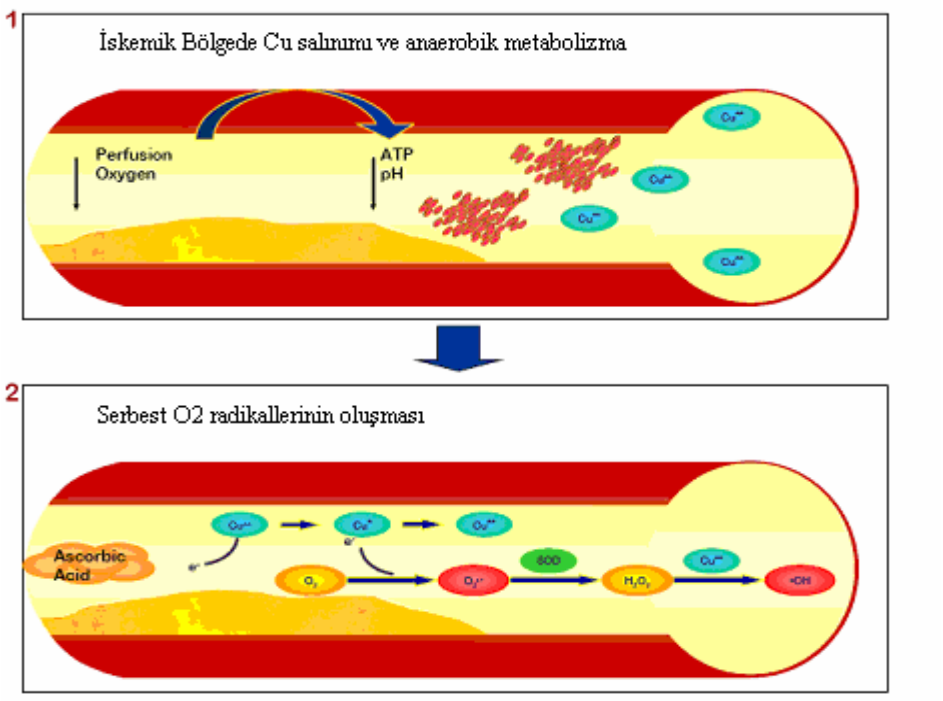
2.11.2. İMA oluşumu

İMA oluşumu için en geçerli neden reaktif oksijen radikallerinin albumin yapısında değişikliğe yol açmasıdır. Reaktif oksijen radikallerinin içerisinde özellikle OH^{-} radikalinin İMA oluşumunda etkili olduğu saptanmıştır. Serbest oksijen radikalleri albuminin N-terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana getirerek albuminin bu bölgesinin metal iyonu bağlama yeteneğini azaltmaktadır (116).

İMA oluşumu için öne sürülen diğer bir mekanizma lokalize iskeminin oluşturduğu asidozdur. Asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücresel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışamayarak ortamdaki ATP azalır. Zweier ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda meydana gelen iskemi durumunda kan dolaşımında serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir (117). Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albumin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (118). Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{+2} bir elektron alarak Cu^{+} ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksid

radikallerine dönüşmesine neden olur (Şekil 2.2). Superoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri H_2O_2 (hidrojen peroksit) ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında superoksit/metal/H_2O_2 arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (119).

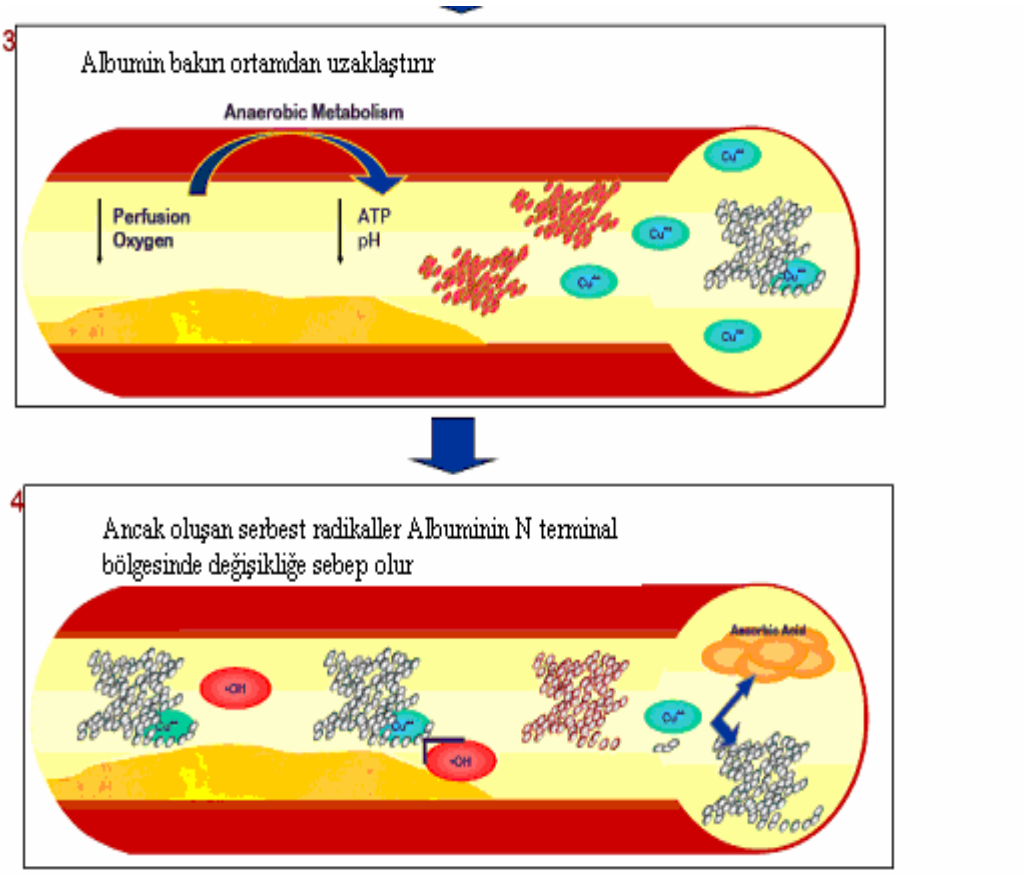
Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam eder (119, 120) (Şekil 2.3).



Şekil 2.2. Serbest radikal oluşumu.

Bu şekilde İMA oluşumu teorik olarak olarak kabul edilse bile pratikte gösterilememiştir. Kobaltın albumine bağlanması ile ilgi yapılan fizikokimyasal çalışmalar sonucu kobalt için iki tanesi N-terminal bağlanma bölgesinden daha yüksek aviditeye sahip üç bağlanma bölgesi tanımlamıştır (121). Başka bir öngörüye göre

albumine yağ asidi bağlanması kobalt bağlama bölgesi üzerinden negatif allosterik etkileşimle olmaktadır. Miyokard iskemisi sonucu olarak yağ asitlerinin salınımındaki artış ile birlikte albumine bağlanan yağ asidi miktarı artmakta ve albuminin kobalt bağlama yeteneği azalmaktadır (121).



Şekil 2.3. İskemi modifiye albumin oluşumu.

2.11.3. İMA kullanım alanları

İki yüz yirmi dört vakanın dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada acil servise akut koroner sendrom (AKS) semptomları ile gelen hastaların İMA düzeylerinin optimum eşik değerinde %70 duyarlılık ve %80 özgüllük gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada İMA için negatif prediktif değer %96, pozitif prediktif değer ise %33 olarak bulunmuştur (5).

Bhagavan ve arkadaşlarının yaptıkları, tanısı kesinleşmiş 75 AKS hastası ile sağlıklı 92 kişinin katıldığı çalışmada İMA'nın duyarlılığı %88, özgüllüğü %94 bulunmuştur. Bu çalışmada İMA'nın negatif prediktif değeri %91, pozitif prediktif değeri %92 olarak rapor edilmiştir (6).

Bar-Or ve arkadaşlarının perkutan transluminal koroner anjioplasti (PTCA)'yı geçici miyokardiyal iskemi modeli olarak kullanarak yaptıkları çalışmada PTCA yapılan 41 hastada girişim öncesi, girişim sonrası, girişimden 6 ve 24 saat sonrası elde edilen serum örneklerinde İMA düzeylerine bakılmıştır. Otuz dört hastanın işlem sonrası İMA değerleri artarken 6 ve 24 saat sonunda bakılan İMA değerleri başlangıç seviyelerinde bulunmuştur (122). Yine benzer olarak Sinha ve arkadaşlarının (123) yaptığı çalışmada elektif PTCA yapılan 19 hastanın girişim öncesi, girişim sonrası, girişimden 30 dakika sonrası ve 12. saatte alınan kan örneklerinde 18 hastanın girişimin hemen sonrasında ve 30. dakikada İMA düzeylerinin arttığı ve 12. saatte normale döndüğü tespit edilmiştir.

Ayrıntılı klinik çalışmalarda İMA artışının iskemi başlangıcından sonra dakikalar içerisinde gerçekleştiği ve 2 ile 3 saat sonrasında normal seviyelerine döndüğü tespit edilmiştir (124, 125).

Miyokard iskemisi dışında son dönem böbrek yetmezliği, akut intestinal iskemi, akut serebrovasküler olaylar, periferik damar hastalığı ve gebe olanlarda da İMA düzeylerinde artış olmaktadır (126-130). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda İMA'nın oksidatif stresin göstergesi olabileceği de gösterilmiştir (131, 132). Kim ve arkadaşları (133) 40 hastalık serilerinde koroner arter hastalığı olan ve olmayan kişilerde egzersiz testi sırasında İMA düzeyindeki değişim ile laktat düzeyindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki olduğu göstermişlerdir ($p<0,01$).

İMA, obstetrikte birçok durum açısından araştırma konusu olmuştur:

Gugliucci ve arkadaşları (134) yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında 30 sağlıklı yetişkinin venöz kanından ve 26 yenidoğanın doğum sonrası umbilikal kordundan kan alarak İMA seviyelerini ölçmüşler. İMA seviyelerini normal yetişkenlere göre komplike doğan yenidoğanlarda önemli derecede yüksek saptamışlar ($p<0,005$). Komplike ve nonkomplike doğumlardaki kord kanı İMA seviyeleri karşılaştırıldığında ise komplike doğumlarda %50'den daha yüksek saptanmış ($p<0,05$). Ayrıca ciddi fetal hipoksi vakalarında (APGAR'ın belirgin düşük olduğu olgular) İMA %300 daha yüksek değerler göstermiş. Buna göre İMA'nın hipoksik fetal distrese bir yanıt gibi göründüğünü savunmuşlar.

İacovidou ve arkadaşları (135) miadındaki 110 AGA ve 57 asimetrik İUGG gebeliği olan kadınların bebeklerinde doğum sonrası umbilikal kord kanı örneğindeki İMA düzeylerini karşılaştırmışlar. AGA ve İUGG grupları arasında kord kanı İMA seviyeleri arasında anlamlı fark bulamamışlar.

Songüla ve arkadaşlarının (136) yaptığı bir çalışmada, sigara içen 30 ve sigara içmeyen 60 gebe kadının bebeklerinin doğum sonrası umbilikal kord kanından İMA seviyelerini ölçürek karşılaştırmışlar. Sigara içme durumu ve kord kanı İMA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamışlar (p=0,002).

van Rijn ve arkadaşları (137) preeklampsinin plasentada iskemi ve artmış serbest radikal formasyonu ile ilişkili olduğundan yola çıkarak, preeklampsili gebe kadınlarda artmış İMA üretimi olacağını düşünmüşler ve bu hipotezle 12 preeklampsili, 12 normal gebe ve 12 gebe olmayan kontrol grubundaki kadınların serum İMA değerlerini ölçmüşler. Ortalama İMA değerleri normal gebe grubunda gebe olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış (p=0,015). Preeklampsili grup ile normal gebe olan grup arasında anlamlı fark saptanmamış (p=0,65). Aynı zamanda SGA bebek doğurmuş preeklampsili gebe ve preeklampsili fakat SGA olmayan gebeler arasındaki İMA düzeylerinde de fark bulunamamış (P=0,13). Sonuç olarak serum İMA seviyelerinin gebelik sırasında yükseldiğini belirtmişler.

Güven ve arkadaşları (129) normal gebelik süresince maternal serum İMA seviyelerini belirlemek için bir prospektif vaka-kontrol çalışması yapmışlar. Toplam 117 gebe (bunlardan 24'ü ilk trimesterde, 34'ü ikinci trimesterde, 35'i üçüncü trimesterde) ve 23 tane gebe olmayan sağlıklı kadınlarda maternal serum İMA seviyelerini ölçmüşler. Gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında ortalama İMA düzeylerinin gebe kadınlarda belirgin derecede yüksek olduğunu saptamışlar. İMA'nın gebelikte normalden yüksek seviyelerde bulunduğunu ve bunun gebeliğin fizyolojik oksidatif stres ortamına bağlı olabileceğini savunmuşlar.

Gafsou ve arkadaşları (138) 22 gebe olmayan sağlıklı kadın, 19 sağlıklı gebe kadın ve 20 preeklamptik gebe kadında serum İMA düzeylerini karşılaştırmışlar. Sağlıklı gebelerde gebe olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış (p<0,005). Yine preeklamptik gebelerde normal gebelere oranla anlamlı düzeyde yüksek serum İMA düzeyleri saptanmış (p<0,001). İMA'nın patolojik gebelik süresince arttığını savunmuşlar. Bu sonuçlara göre İMA'nın preeklampsinin biyolojik bir belirleyicisi olarak kullanılabileceğini doğruladığını belirtmişler.

Üstün ve arkadaşları (139) normal ve preeklamptik gebe kadınlarda serum İMA seviyelerini karşılaştıran bir çalışma yapmışlar. 18 normotansif ve 36 preeklamptik gebe kadında serum İMA seviyelerini ölçmüşler. Preeklamptik grubu kendi içinde orta (n=18) ve ciddi (n=18) preeklampsi olarak iki alt gruba ayırmışlar. Orta ve ciddi preeklampsili

grupta kontrol grubuna göre İMA seviyeleri önemli derecede yüksek saptanmış. İMA'nın 0,31 eşik noktası ile preeklampsiyi %80 sensitivite ve %77,8 spesifite ile belirlediğini vurgulamışlar.

Prefumo ve arkadaşları (140) prospektif gözlemsel bir çalışmada tekiz gebeliği olan 66 kadının gebeliklerinin 11-13. haftalarında ve gebe olmayan 26 kadının serum İMA seviyelerini ölçmüşler. Gebe olan grupta gebe olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek İMA düzeyleri saptanmış. Maternal serum İMA'nın erken normal gebelikte suprafizyolojik seviyelere yükselmesinin, normal trofoblast gelişiminin hipoksik intrauterin ortamla ilişkili olduğu hipotezinin destekleyici bir bulgusu olduğunu savunmuşlar.

Papageorghiou ve arkadaşları (141) normal trofoblast gelişiminde hipoksik intrauterin bir ortamın stimüle edici etkisi olduğu bilgisinden hareketle ilk trimesterde defektif trofoblast gelişimi durumunda İMA seviyelerinin daha fazla artıp artmayacağını araştırmayı amaçlamışlar. Ortalama ilk trimester serum İMA düzeyleri, sonradan preeklampsi gelişen grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ($p=0.02$). Maternal serum İMA seviyelerinin preeklampsili kadınlarda ilk trimesterde yükseldiğini ve bunun defektif endovasküler trofoblast gelişimi için bir klinik bulgu olabileceğini savunmuşlar.

Özdemir ve arkadaşları (142) tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda İMA düzeylerini değerlendirmek için 2 veya daha fazla abortus hikayesi olan 43 kadından ve 42 tane sağlıklı gebe kadından, gebeliklerinin ilk trimestrinde kan almışlar. Sonuş olarak tekrarlayan erken gebelik kaybı olan grupta maternal serum İMA değerleri anlamlı derecede yüksek çıkmış. Bu bulgularla, anormal plasental gelişimle ilişkili olan anormal derecede yüksek bir hipoksik intrauterin ortamın erken gebelik düşüklerine katkıda bulunabileceğini belirtmişler.

İMA ölçümleri için uygun örnek serumdur. Serum elde etmek için örnekler katkısız jelli tüplere alınmalıdır (143). İMA için serum stabilitesi oda sıcaklığında ve 4ºC'de 2 saat olarak belirtilmiştir. 4 saat bekleme süresinden sonra saklama sıcaklığından bağımsız olarak İMA düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın in-vitro pH değişikliği sonucu olabileceği düşünülmektedir. Jel ayıraç bulunan tüplerde ise santrifüj sonrası bu değişikliğin daha az olduğu da belirtilmektedir (144). –20ºC'de saklanan örneklerde ise taze analiz edilen örneklere göre hafif bir yükselme saptanmasına rağmen örneklerin bu koşulda saklanıp analiz edilmesi uygundur (145). 2 g/dL altında ve 5,5 g/dL üzerinde

albumini olan hastalarda ölçülen İMA değerlerinin hatalı yoruma neden olabileceği belirtilmiştir (143). Albumin değerleri referans aralık içerisinde bulunan örneklerde, İMA düzeyleri arasında fazla farklılık saptanmamasına rağmen albumine bağlı bir düzeltme yapılmasının İMA'nın sensitivitesini arttıracağı da belirtilmektedir (146).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Örnek Toplanması

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğine başvuran ve gerekli tetkikler sonrasında İUGG tanısı konulan, gestasyonel yaşı 27-41. gebelik haftaları arasında olan 40 hasta ve gestasyonel yaşı 30-41. gebelik haftaları arasında fetal gelişimleri normal olarak saptanan 40 kontrol olgusu dahil edildi.

İUGG tanısı, erken gebelik haftası ultrasonografisi ile hesaplanan gebelik haftasına göre USG'de tahmini fetal ağırlığı 10. persantilin altında olan fetuslara konuldu. USG'de fetal biyometrik ölçümler için aynı USG cihazı ve aynı araştırmacı tarafından fetal AC, BPD ve FL ölçümleri yapıldı. Doğumdan hemen sonra yapılan fetal ağırlık ölçümü ile doğum haftasına göre ağırlığı 10. persantilin altında olanlar (Kramer et al ePediatr 2001'e göre değerlendirildi) (147) İUGG grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Doğum öncesi yapılan USG'de tahmini fetal ağırlığı 10. persantilin üzerinde beklenen ve doğum sonrası ağırlığı 10. persantilden büyük olan bebeğe sahip gebeler ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Amnios sıvısı miktarı için doğum öncesinde transabdominal USG ile 4 kadran ölçümü yapıldı, < 50mm'lik değerler oligohidramnios olarak kabul edildi.

Tüm yenidoğanlara doğumdan sonra 1. ve 5.dk'da APGAR skorlaması yapıldı ve kaydedildi.

Her iki gruptaki bütün doğumlar sezaryen ile gerçekleştirildi.

Umbilikal ven kanı alınması için bebek doğar doğmaz umbilikal kordon arada 2 cm mesafe bırakacak şekilde 2 koher ile klampe edildi. Umbilikal venden İMA düzeyi ölçümü için heparinsiz enjektörle 10 cc kan alınarak jelli düz biyokimya tüplerine aktarıldı. Yine umbilikal venden, 1000 Ü/ml heparinle yıkanmış enjektöre 2 cc kan alındı. Kanın hava ile temasını önlemek için enjektör ucu kıvrılarak 10 dakika içinde kendi kendine kalibre olabilen otomatik analizci ile umbilikal ven kan gazı analizleri yapıldı ve pH değerleri kaydedildi.

3.2. İskemi Modifiye Albumin Düzeyi Ölçümü

Serum İMA düzeyi albumin kobalt bağlanma testi (115) ile jelli düz biyokimya tüplerine alınan umbilikal venöz kan örneklerinde ölçüldü.

Serum İMA ölçümü için 95 µl hasta serumu, 5 µl kobalt klorid ile karıştırılıp 5 dakika süreyle inkübe edildi. İnkubasyon sırasında kobalt klorid konsantrasyonu 0.58 mmol/L olacak şekilde ayarlandı. İskemik durumlarda, kobaltın çok az bir kısmının albumine bağlandığı bilinmektedir (115).

Albumine bağlanmayan kobaltı belirlemek için inkubasyondan sonra ölçüm küvetine 25 µl ditiyotreitol (son konsantrasyonu 1.67 mmol/L) eklenerek karıştırıldı ve bu şekilde ditiyotreitolun, albumine bağlanmamış kobalt ile renkli kompleks oluşturması sağlandı. Oluşan renkli kompleks 500 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. 5-180 U/mL aralığında 5 noktalı kalibrasyon eğrisi çizildikten sonra absorbans değerleri bu kalibrasyon eğrisinde değerlendirildi.

3.3. İstatistik

Veriler SPSS (version 11.0)(SPSS Inc., Chicago, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı "Student t testi", bağımlı iki grup ortalamalarının farkı "iki es arası fark testi", ikiden fazla grup arası fark ise "varyans analizi" ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, "Mann-Whitney U", "Wilcoxon işaretli sıra" ve "Kruskall Wallis" testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise "ki-kare anlamlılık testi" ile incelendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için % 95 anlamlılık düzeyi (ya da p=0.05 hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 80 gebe dahil edildi. Bunlardan 40 tanesi İUGG grubu 40 tanesi de kontrol grubuydu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. İUGG ve kontrol grubu olgu dağılımı.

		n	%
OLGU	**İUGG**	40	50.0
	Kontrol	40	50.0
	Total	80	100.0

Gebelerin yaşları 16 ile 41 arasındaydı (ortalama 28.15). İUGG grubunun yaş dağılımı 16-41 arasındayken (ortalama 27.8), kontrol grubunda ortalama 28.5'di (18-40 arası). Gebelerin doğum haftası ortalaması 37.1'di. İUGG grubunun 36.4 iken kontrol grubunun 37.8'di.

Benzer şekilde Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te çalışmaya katılan gebelerin USG bakıldığı zamanki son adet tarihine göre olan gebelik haftaları (DGA),fetal biyometrik ölçümleri (BPD, AC, FL), doğum sonrası 1. ve 5. dakika APGAR skorları (APGAR_1 ve APGAR_5), bebeklerin doğum ağırlıkları, doğumdan hemen sonra alınan umbilikal ven pH (UV_PH) ve umbilikal ven İMA (UV_İMA) değerlerini gösteren tanımlayıcı istatistikleri görülmektedir.

Tablo 4.2. Tüm olguların tanımlayıcı istatistikleri.

	n	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	80	16.00	41.00	28.1500	5.94936
Doğum haftası	80	27.00	41.00	37.1750	2.67087
DGA	80	24.00	41.00	36.6375	2.99046
BPD	80	23.00	40.00	34.1500	3.43511
AC	80	23.00	42.00	33.8750	3.81660
FL	80	23.00	40.00	34.0625	3.72587
APGAR_1	80	3.00	9.00	7.2125	1.25983
APGAR_5	80	6.00	10.00	9.0125	97427
Ağırlık	80	465.00	4110.00	2490.8250	779.98031
UV_PH	80	7.16	7.42	7.3344	.04655
UV_İMA	80	53.97	98.88	76.5931	7.64612

Tablo 4.3. İUGG ve kontrol grubundaki tüm olguların tanımlayıcı istatistikleri.

Grup		n	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
İUGG	**Yaş**	40	16.00	41.00	27.8000	6.03919
	Hafta	40	27.00	41.00	36.4750	2.89993
	DGA	40	24.00	41.00	36.1750	3.31962
	BPD	40	23.00	37.00	32.4000	3.17684
	AC	40	23.00	36.00	31.4750	3.28155
	FL	40	23.00	38.00	31.9500	3.66515
	APGAR_1	40	3.00	9.00	6.6250	1.29471
	APGAR_5	40	6.00	10.00	8.4750	.96044
	Ağırlık	40	465.00	2910.00	1951.2000	616.90618
	UV_PH	40	7.24	7.41	7.3294	.04480
	UV_İMA	40	66.38	98.88	78.7470	6.87752
Kontrol	**Yaş**	40	18.00	40.00	28.5000	5.91391
	Hafta	40	30.00	41.00	37.8750	2.24394
	DGA	40	30.00	41.00	37.1000	2.58000
	BPD	40	27.00	40.00	35.9000	2.74376
	AC	40	28.00	42.00	36.2750	2.63105
	FL	40	30.00	40.00	36.1750	2.35217
	APGAR_1	40	5.00	9.00	7.8000	.91147
	APGAR_5	40	8.00	10.00	9.5500	.63851
	Ağırlık	40	1410.00	4110.00	3030.4500	504.42163
	UV_PH	40	7.16	7.42	7.3394	.04829
	UV_İMA	40	53.97	89.62	74.4393	7.84912

Çalışmaya katılan gebelerin %57,5'i primigravida, %22,5'i daha önceden en az bir kez normal doğum yapmış ve %20'si daha önceden sezaryen ile doğum yapmıştı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. İUGG ve kontrol grubunun obstetrik özgeçmişleri.

Grup		n	%
İUGG	**Primigravida**	22	55.0
	Multipar	13	32.5
	Sezaryen	5	12.5
	Total	40	100.0
Kontrol	**Primigravida**	24	60.0
	Multipar	5	12.5
	Sezaryen	11	27.5
	Toplam	40	100.0

Primigravida: İlk gebelik
Multipar: En az 2 vaginal doğum öyküsü
Sezaryen: En az 1 sezaryen ile doğum öyküsü

Hasta ve kontrol grubu arasında geçmişteki doğum özellikleri karşılaştırıldığında, sadece multipar sayısında IUGG grubunda anlamlı bir fazlalık saptandı (p=0.014). Primigravid ve eski sezaryen sayıları arasında iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.496 ve p=0.094) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Tüm olguların obstetrik özgeçmişleri ve p değerleri.

	Çalışma Grubu (n=80)		
	IUGG	**Kontrol**	**p değeri**
Primigravida	22	24	0.496
Multipar	13	5	0.014
Sezaryen	5	11	0.094

Primigravida: İlk gebelik
Multipar: En az 2 vaginal doğum öyküsü
Sezaryen: En az 1 sezaryen ile doğum öyküsü

İUGG grubunda oligohidramniosun eşlik ettiği gebe sayısı 20 iken kontrol grubunda 5 gebede mevcuttu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İUGG ve kontrol grubunda amnion sıvısı özelliklerinin dağılımı.

		n	%
İUGG	**N**	20	50.0
	OH	20	50.0
	Total	40	100.0
Kontrol	**N**	35	87.5
	OH	5	12.5
	Toplam	40	100.0

N: normal amnion sıvısı miktarı
OH: oligohidramnios

İUGG grubunda eşlik eden 4 preeklampsi ve 4 tane de kronik hipertansiyon mevcuttu. Kontrol gurubunda sadece 1 gebede preeklampsi eşlik ediyordu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İUGG ve kontrol grubunda eşlik eden obstetrik durumlar.

Grup		n	%
İUGG	**Non**	16	40.0
	OH	15	37.5
	P	4	10.0
	EMR	1	2.5
	HT	4	10.0
	Toplam	40	100.0
Kontrol	**Non**	33	82.5
	OH	3	7.5
	P	1	2.5
	EMR	3	7.5
	Toplam	40	100.0

Non: eşlik eden ek durum yok
OH: eşlik eden oligohidramnios
EMR: eşlik eden erken membran rüptürü
HT: eşlik eden kronik hipertansiyon
P: eşlik eden preeklampsi

İUGG grubunda anormal doppler bulguları %32,5 iken bu oran kontrol grubunda sadece %2,5 olarak saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İUGG ve kontrol grubundaki umbilikal arter doppler bulgularının dağılımı.

		n	%
İUGG	**NRL**	27	67.5
	R	9	22.5
	ES	4	10.0
	Total	40	100.0
Kontrol	**NRL**	39	97.5
	R	1	2.5
	Total	40	100.0

NRL:normal umbilikal arter doppler bulgusu
R:umbilikal arter dopplerde direnç artışı
ES:umbilikal arter dopplerde end-diastolik akımın olmaması

Çalışmaya katılan tüm gebelerdeki yaş, doğum haftası, BPD, AC, FL, 1. dakika APGAR, 5. dakika APGAR ve fetal doğum ağırlığı ile ilgili ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

İUGG ve kontrol grubu doğum haftası, BPD, AC, FL, 1.dakika APGAR, 5. dakika APGAR ve fetal doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında bu değerler İUGG grubunda istatistiki olarak anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.005$). Maternal yaş değerlendirildiğinde ise iki grup arasında fark yoktu ($p=602$) (Tablo 4.9).

Tüm gebelerdeki UV_İMA değeri ortalaması 76.59 olarak saptanırken (53.97 ile 98.88 arası); bu değer İUGG grubunda 78.74 (66.38 ile 98.88), kontrol grubunda 74.43 (53.97 ile 89.62 arası) bulundu. Aynı şekilde UV_PH değerleri de İUGG ve kontrol grubunda ayrı ayrı hesaplandı. Tablo 4.10'da UV_PH ve UV_İMA'nın İUGG ve kontrol grubundaki ortalamları, standart sapmaları ve p değerleri görülmektedir.

Çalışmamızda UV_İMA ve UV_PH değerleri hem İUGG hem de kontrol grubunda %95 güven aralığına uygundu. Çalışmamız sonucunda elde edilen sonuçlara göre İUGG ve kontrol grubu arasındaki UV_İMA sonuçları değerlendirildiğinde İUGG grubunun İMA değerlerinin istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (78,7 U/mL; %95 CI, 76,5 to 80,9; p=0,011). Her iki grup arasında UV_PH değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (7,315; %95 CI, 7,315 to 7,343; p=0,342) (Tablo 4.10).

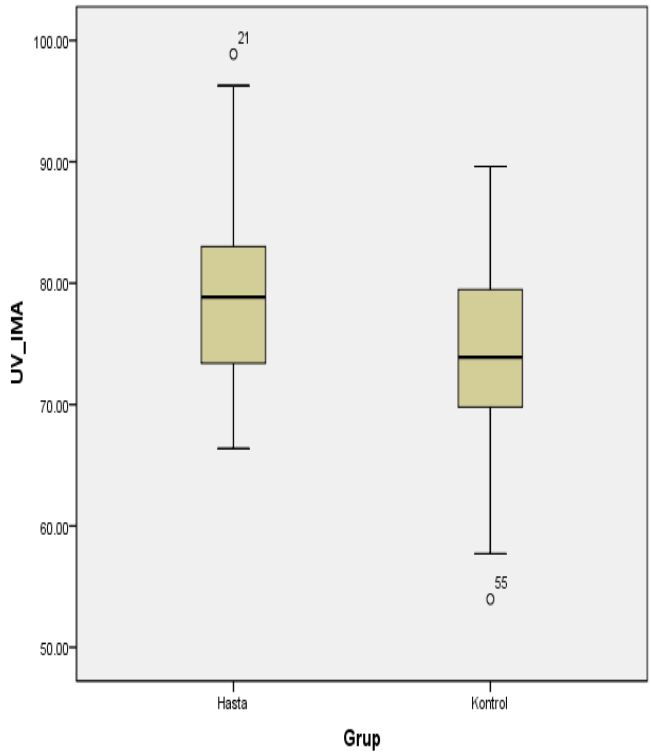
Tablo 4.9. Tüm olguların yaş, doğum haftası, doğum öncesi ultrasonografik fetal biyometrik ölçümleri (BPD, AC ve FL), doğum sonrası 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve fetal doğum ağırlıklarının ortalamaları ve p değerleri.

	Çalışma Grubu (n = 80)		
	IUGG	**Kontrol**	**p değeri**
Yaş	27.8+/-6.03	28.5+/-5.91	.602
Doğum haftası	36.4+/-2.89	37.8+/-2.24	.018
BPD	32.4+/-3.17	35.9+/-2.74	.000
AC	31.4+/-3.28	36.2+/-2.63	.000
FL	31.9+/-3.66	36.1+/-2.35	.000
APGAR_1	6.62+/-1.29	7.80+/-0.91	.000
APGAR_5	8.47+/-0.96	9.55+/-0.63	.000
Ağırlık	1951+/-616	3030+/-504	.000

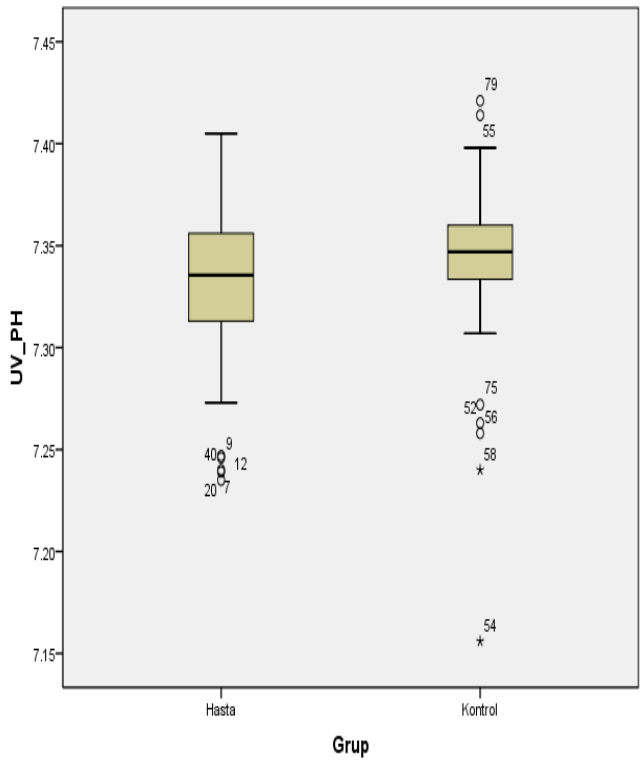
Tablo 4.10. UV_PH ve UV_İMA'nin İUGG ve kontrol grubundaki ortalama, standart sapma ve p değerleri.

	Çalışma Grubu (n=80)		
	IUGG	**Kontrol**	**p değeri**
UV_İMA	78.74+/-6.87	74.43+/-7,84	.011
UV_PH	7.32+/-0.04	7.33+/-0.04	.342

Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de sırasıyla UV_İMA ve UV_PH sonuçlarının İUGG ve kontrol gruplarına göre dağılımını gösteren grafikler görülmektedir.

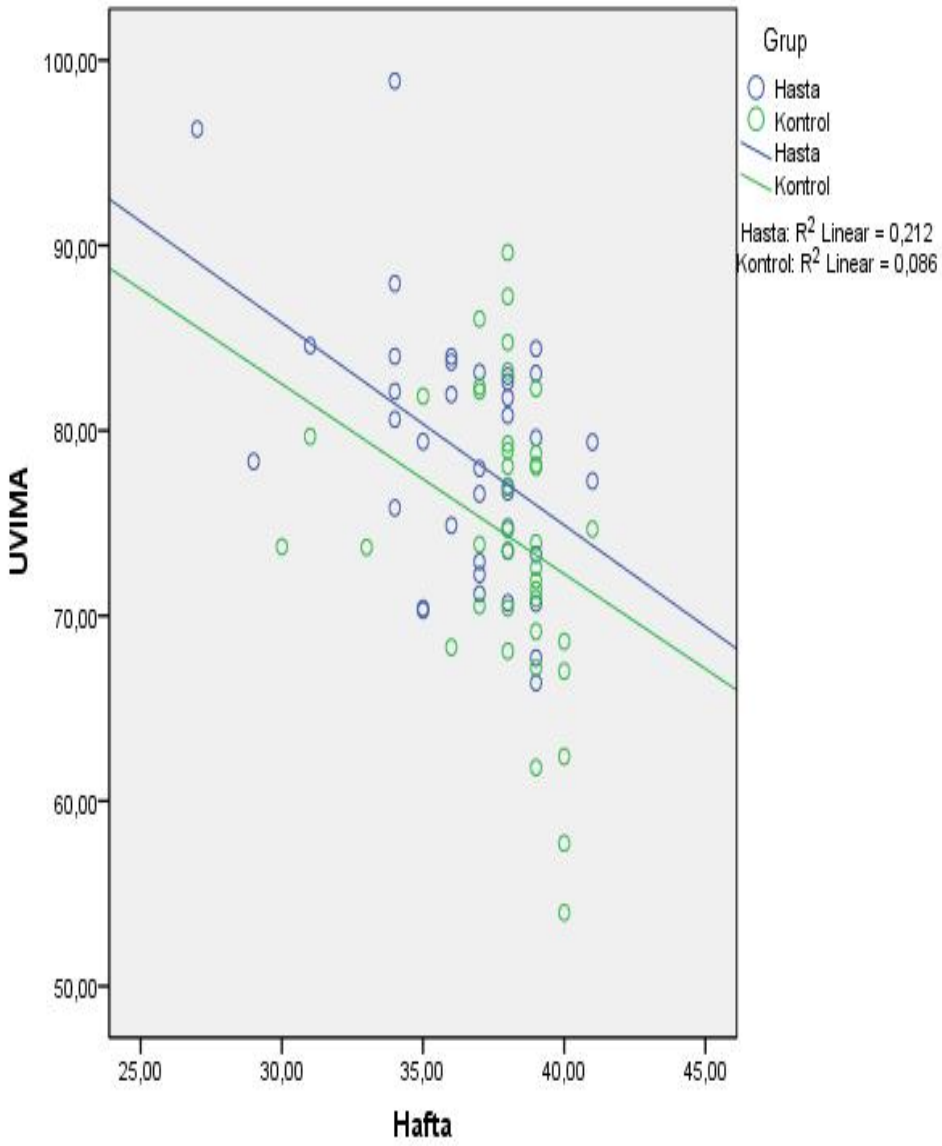


Şekil 4.1. UV_İMA'nın İUGG ve kontrol gruplarındaki dağılımı ve sonuçları.

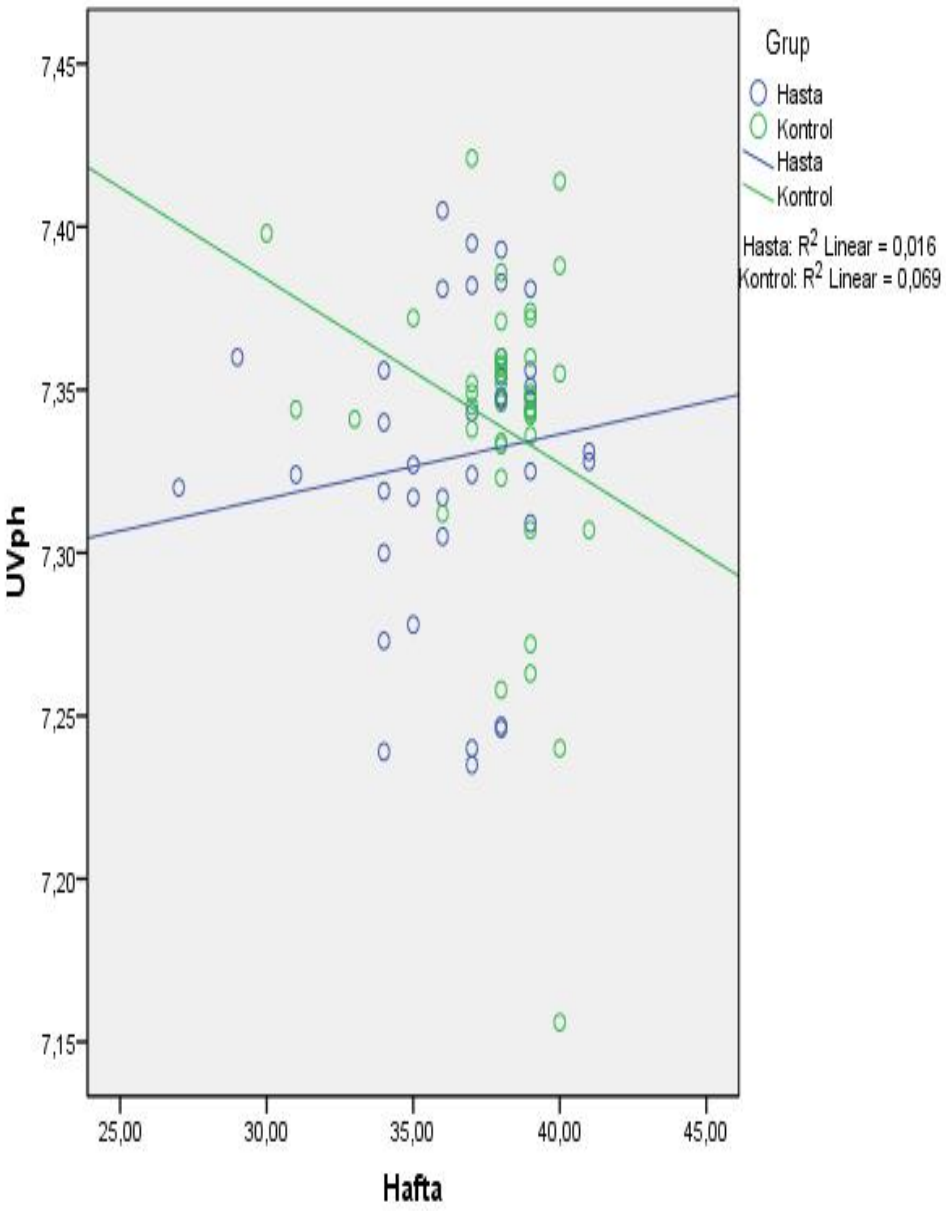


Şekil 4.2. UV_PH'nın İUGG ve kontrol gruplarındaki dağılımı ve sonuçları.

Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te sırasıyla UV_İMA ve UV_PH sonuçlarının İUGG ve kontrol grubunda gebelik haftalarına göre dağılımını gösteren grafikler görülmektedir.



Şekil 4.3. İUGG ve kontrol grubunda UV_İMA değerlerinin gebelik haftalarına göre dağılımı.



Şekil 4.4. İUGG ve kontrol grubunda UV_PH değerlerinin gebelik haftalarına göre dağılımı.

5. TARTIŞMA

İUGG, perinatal ve/veya neonatal mortalite ve morbidite major sebeplerinden biri olan ve sık görülen bir klinik problemdir. İUGG ile komplike olmuş gebeliklerin optimal yönetimi konusunda halen bir fikir birliği bulunmamaktadır. Açıkça gösterilmiştir ki, umbilikal arter doppler velosimetrisi diğer prenatal testlerle birlikte kullanıldığı zaman perinatal mortaliteyi azaltmaktadır (148). Yüksek riskli gebeliklerde doppler ultrasonongrafisini umbilikal arter dalgalarını görüntülemek için kullanmak, perinatal mortaliteyi %29 oranında azalttığı gibi, doğum indüksiyonu ve fetal distres nedenli sezaryen oranlarını da azaltmaktadır (149, 150).

Biz de yaptığımız bu çalışmayla İMA'nın İUGG yönetimine katkıda bulunabilecek yeni bir biyomarker olup olamayacağını araştırdık. Çalışmamızda plasental fonksiyonların büyük oranda etkilediği İUGG grubunda yoğunlaşmamızdan dolayı ve ayrıca yanlış örnek alınmasının önüne geçmek için kolay ulaşılabilirliği nedeniyle umbilikal ven üzerinde çalışmayı tercih ettik. Koroner hastalıklarda iskemide yükselen ve hızlı tanı sağlayan İMA'yı, pH değerlendirmesine ek olarak İUGG ve İUGG'deki muhtemel hipoksik-iskemik ortamın tanısında kullanıp kullanamayacağımızı test ettik.

İskemi Modifiye Albumin (İMA), ilk defa akut koroner sendromda, iskeminin erken bir belirteci olarak kullanılmıştır (5, 6). Bu molekül iskemik koroner hasarlı hastaların, erken tanısında, kolay ve hızlı olarak çalışılabilen bir molekül olarak literatüre girmiştir (6).

Doku iskemisi olduğunda, dolaşımda bulunan albumin yapısal olarak değişikliğe uğramaktadır. Bu değişiklik sonucunda albuminin, kobalt bağlama özelliği azalmakta ve bu metalle bağlanmamaktadır (7).

İskemiye neden olan bir olay meydana geldiği zaman, örneğin hipoksi, asidoz ve serbest radikal hasarı oluştuğu zaman albuminin N-termial ucunda biraz önce bahsettiğimiz yapısal değişiklik meydana gelir. Bu değişiklik kobalt yanında nikel gibi metallerinde bağlanmasında azalmaya neden olmaktadır (7). Bu reaksiyonlar sonucunda İMA üretiminde artış belirmektedir.

İMA, obstetrikte birçok durum açısından araştırma konusu olmuştur: Gugliucci ve arkadaşları (134) yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında 30 sağlıklı yetişkinin venöz kanından ve 26 yenidoğanın doğum sonrası umbilikal kordundan kan alarak İMA seviyelerini ölçmüşlerler (Bu 26 yenidoğanın 12'si miadında normal doğum, APGAR 8-

9; 14'ü ise komplike doğum veya preterm doğum, APGAR 5-8). Komplike doğumların ise 3 tanesi prematür, 6 tanesi fetal distres, 6 tanesi prematür membran rüptürü, 3 tanesi İUGG ve 6 tanesi preeklampsiymiş). İMA seviyelerini normal yetişkenlere göre komplike doğan yenidoğanlarda önemli derecede yüksek saptamışlar ($p<0,005$). Bunu doğum mekanizması süresince fetusa etki eden dış güçler nedeniyle oluşan geçici lokalize doku iskemisi nedeniyle, doğumun bir sonucu olarak değerlendirmişler. Komplike ve nonkomplike doğumlardaki kord kanı İMA seviyeleri karşılaştırıldığında ise komplike doğumlarda %50'den daha yüksek saptanmış ($p<0,05$). Ayrıca ciddi fetal hipoksi vakalarında (APGAR'ın belirgin düşük olduğu olgular) İMA %300 daha yüksek değerler göstermiş. Buna göre İMA'nın hipoksik fetal distrese bir yanıt gibi göründüğünü savunmuşlar. Kordon kanı İMA seviyelerinin fetal iskemi ve/veya hipoksinin bir göstergesi olabileceğini belirtmişler ve İMA'nın fetal distresin nörolojik komplikasyonlarının riskinin belirlenmesinde diğer belirteçler ve/veya klinik skorlar ile birlikte kullanılmak üzere ek bir biyomarker haline gelebileceğini belirtmişler. Bu çalışmada doğumlardaki kan örneği kord kanından alınmış şeklinde belirtilmekte ve umbilikal arter veya ven ayrımı yapılmamaktadır. Ayrıca bu çalışmada çeşitli komplike gebelikler üzerinde çalışılmış. Biz çalışmamızda sadece plasental fonksiyonların büyük oranda etkilediği İUGG grubunda yoğunlaşmamızdan dolayı ve ayrıca kolay ulaşılabilirliği nedeniyle yanlış örnek alınmasının önüne geçmek amacıyla umbilikal ven üzerinde çalışmayı tercih ettik. Bu nedenle kendi çalışmamızın daha spesifik ve belirleyici olduğunu söyleyebiliriz. İUGG'li fetusların umbilikal venöz kanındaki İMA seviyesini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptadık. Sonuçlarımıza dayanarak İMA'nın İUGG ile ilişkili hipoksik fetal ortamda yükseldiğini düşünüyoruz.

İacovidou ve arkadaşları (135) miadındaki 110 AGA ve 57 asimetrik İUGG gebeliği olan kadınların bebeklerinde doğum sonrası umbilikal kord kanı örneğindeki İMA düzeylerini karşılaştırmışlar. İUGG'de kan akımının vital organlara (beyin, kalp, adrenal) doğru (beyin koruyucu etki) yönlendirilmesiyle sonuçlanan fetal hipoksik bir durum olduğundan yola çıkılarak AGA ve İUGG olan miad gebeler arasında kord kanı İMA düzeyleri arasında farklılık olmaması gerektiği hipotezini araştırmışlar. AGA ve İUGG grupları arasında kord kanı İMA seviyeleri arasında anlamlı fark bulamamışlar. Elektif sezaryen olan ve multigravida doğum yapanlarda anlamlı derecede yüksek İMA değerleri saptamışlar ($p=0,035$ ve $p=0,021$). Beyin koruyucu etkinin, miadında İUGG ve AGA

kord kanı İMA düzeyleri arasındaki farkın kaybolmasından muhtemelen sorumlu olduğunu belirtmişler. Ayrıca elektif sezaryen vakalarında ve multigravida doğumlarda yükselmiş oksidatif stresin, yüksek İMA düzeylerinden sorumlu olduğunu vurgulamışlar. Bu çalışmada sadece miadında ve asimetrik İUGG olan gebeler çalışmaya alınmıştır. Biz çalışmamızda doğum ağırlığı belirlenerek doğum haftasına göre 10. persantilin altında olan tüm fetuslar çalışmaya aldık. Yine bu çalışmada örneğin kord kanından alındığı belirtilmiş, biz ise daha spesifik olarak umblikal venden örnekleme yaptık. Bizim çalışmamızda İUGG olan grupta İMA anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın da hipotez ettiği gibi beyin koruyucu etkinin İMA düzeyleri arasındaki farkın kaybolmasına etki edebileceğini destekleyebiliriz. Bizim çalışmamızda tüm gebeler sezaryen ile doğum yapmış olan hastalardı ve bu nedenle yukarıdaki çalışamanın belirttiği doğum şekliyle İMA düzeyleri arasındaki fark hakkında katkı sağlamamaktadır. Ancak multiparlarda İMA'nın daha yüksek çıkması bizim sonuçlarımızla paralellik göstermektedir.

Songüla ve arkadaşları'nın (136) yaptığı bir çalışmada, sigara içen 30 ve sigara içmeyen 60 gebe kadının bebeklerinin doğum sonrası umbilikal kord kanından İMA seviyelerini ölçürek karşılaştırmışlar. Sigara içme durumu ve kord kanı İMA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamışlar (p=0,002). Gebelik süresince sigara içmenin oksidan ve antioksidan dengeyi bozduğunu ve oksidatif strese neden olduğunu belirtmişler. Sigara içen gebede kord kanındaki artmış İMA düzeylerinin, gebelik süresince sigara kullanımının fetal iskemiye neden olduğunun göstergesi olabileceğini belirtmişler. Maternal sigara içimi büyüme ve gelişme geriliklerinin %30-40'ından sorumlu olabilmektedir. İçilen sigara sayısı ile orantılı olarak fetal tartı alımında gerilik olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, günde 11 ve üstünde sigara içen annelerin bebeklerinde yaklaşık 330 gram tartı kaybı ve 1.2 cm boy kısalığı olduğu saptanmıştır (36). Gebelikte sigara içimi ile İUGG arasındaki ilişki, nikotin, karbon monoksit, siyanit gibi metabolitlerin hemodinamiğe etkisi ile açıklanmaktadır. Bu çalışmada ortaya çıkan sigara içen gebede kord kanındaki artmış İMA düzeylerin, gebelik süresince sigara kullanımının fetal iskemiye neden olduğunun göstergesi olabileceği sonucu, bizim çalışmamızda araştırdığımız İUGG'ın gebelikte sigara içimiyle olan ilişkisi nedeniyle paralellik göstermektedir.

van Rijn ve arkadaşları (137) preeklampsinin plasentada iskemi ve artmış serbest radikal formasyonu ile ilişkili olduğundan yola çıkarak, preeklampsili gebe kadınlarda

artmış İMA üretimi olacağını düşünmüşler ve bu hipotezle 12 preeklampsili, 12 normal gebe ve 12 gebe olmayan kontrol grubundaki kadınların serum İMA değerlerini ölçmüşler. Ortalama İMA değerleri normal gebe grubunda gebe olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış(p=0,015). Preeklampsili grup ile normal gebe olan grup arasında anlamlı fark saptanmamış (p=0,65). Aynı zamanda SGA bebek doğurmuş preeklampsili gebe ve preeklampsili fakat SGA olmayan gebeler arasındaki İMA düzeylerinde de fark bulunamamış (p=0,13). Sonuç olarak serum İMA seviyelerinin gebelik sırasında yükseldiğini belirtmişler. Ayrıca SGA'lı veya SGA'sız preeklampsili gebe kadınlarda, preeklampsi ile İMA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamamışlar. Burada maternal kan kullanılmıştır. Stres ortamı anneden çok fetusu ilgilendirmektedir. Maternal kan plasentayı ve fetusu doğrudan göstermediği için fetusun hipoksik durumu hakkında fikir sahibi olunması bilimsel olarak mümkün değildir. Zaten İMA'nın akut koroner sendromda yetişkinde yükseldiği bilinmektedir (7). Akut koroner sendromda, pulmoner sisteme giden ve gaz değişimi bozulan bir kardiyopulmoner sistem varken bunun yanında, sistemik dolaşım bozukluğuna bağlı doku düzeyinde bir hipoksi ve asidoz vardır (7). Bunun için preeklampsi ancak çok ileri bir klinik durumda kardiak fonksiyonları etkiler ise o zaman belki maternal kanda İMA seviyeleri yüksek bulunabilir. van Rjin ve arkadaşlarının yapığı bu çalışmada, çalışmaya alınan preeklampsi grubunun hem sayısal olarak az olması hem de bu grupta kardiak fonksiyonları etkileyen veya doku düzeyinde asidoza neden olan ağır preeklampsi veya eklampsi olgusu olmadığı için İMA seviyelerinin kontrol grubuna göre faklı çıkmaması normal olarak karşılanabilir.

Gafsou ve arkadaşları (138) 22 gebe olmayan sağlıklı kadın, 19 sağlıklı gebe kadın ve 20 preeklamptik gebe kadında serum İMA düzeylerini karşılaştırmışlar. Sağlıklı gebelerde gebe olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış (p<0,005). Yine preeklamptik gebelerde normal gebelere oranla anlamlı düzeyde yüksek serum İMA düzeyleri saptanmış (p<0,001). İMA'nın patolojik gebelik süresince arttığını savunmuşlar. Bu sonuçlara göre İMA'nın preeklampsinin biyolojik bir belirleyicisi olarak kullanılabileceğini doğruladığını belirtmişler.

Üstün ve arkadaşları (139) normal ve preeklamptik gebe kadınlarda serum İMA seviyelerini karşılaştıran bir çalışma yapmışlar. 18 normotansif ve 36 preeklamptik gebe kadında serum İMA seviyelerini ölçmüşler. Preeklamptik grubu kendi içinde orta (n=18) ve ciddi(n=18) preeklampsi olarak iki alt gruba ayırmışlar. Orta ve ciddi preeklampsili grupta kontrol grubuna göre İMA seviyeleri önemli derecede yüksek saptanmış. İMA'nın

0,31 eşik noktası ile preeklampsiyi %80 sensitivite ve %77,8 spesifite ile belirlediğini vurgulamışlar.

Güven ve arkadaşları (129) normal gebelik süresince maternal serum İMA seviyelerini belirlemek için bir prospektif vaka-kontrol çalışması yapmışlar. Toplam 117 gebe (bunlardan 24'ü ilk trimesterde, 34'ü ikinci trimesterde, 35'i üçüncü trimesterde) ve 23 tane gebe olmayan sağlıklı kadınlarda maternal serum İMA seviyelerini ölçmüşler. Gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında ortalama İMA düzeylerinin gebe kadınlarda belirgin derecede yüksek olduğunu saptamışlar. İMA'nın gebelikte normalden yüksek seviyelerde bulunduğunu ve bunun gebeliğin fizyolojik oksidatif stres ortamına bağlı olabileceğini savunmuşlar.

Prefumo ve arkadaşları (140) prospektif gözlemsel bir çalışmada tekiz gebeliği olan 66 kadının gebeliklerinin 11-13. haftalarında ve gebe olmayan 26 kadının serum İMA seviyelerini ölçmüşler. Fizyolojik trofoblast gelişiminde hipoksik intrauterin bir ortamın çok önemli bir role sahip olduğuna inanılır. İMA'nın da kardiak iskemide artan seviyelerinden yola çıkarak erken gebelikte intrauterin iskeminin ölçülebilir bir belirleyicisi olarak yükselmiş maternal serum İMA seviyelerinin saptanması hipotezini ortaya koymuşlar ve araştırmışlar. Gebe olan grupta gebe olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek İMA düzeyleri saptanmış ve gebelik süresince mutlak İMA değerleri myokardial iskemideki tanıda kullanılan konsantrasyondan daha yüksek seviyelerde saptamışlar (%86 kadında). Sonuç olarak hamileliğin erken dönemlerinde maternal serum İMA seviyeleri çoğu kadında myokard iskemisi tanısı için kullanılan değerlerin üzerinde saptamışlar. Bu nedenle gebelikte kardiak iskemi için bir marker olarak kullanılmamasını önermişler. Maternal serum İMA'nın erken normal gebelikte suprafizyolojik seviyelere yükselmesinin, normal trofoblast gelişiminin hipoksik intrauterin ortamla ilişkili olduğu hipotezinin destekleyici bir bulgusu olduğunu savunmuşlar.

Papageorghiou ve arkadaşları (141) normal trofoblast gelişiminde hipoksik intrauterin bir ortamın stimüle edici etkisi olduğu bilgisinden hareketle ilk trimesterde defektif trofoblast gelişimi durumunda İMA seviyelerinin daha fazla artıp artmayacağını araştırmayı amaçlamışlar. Prosepektif bir çalışma yapmışlar. Gebeliklerinin 11-14. haftaları arasında maternal serum İMA seviyelerini ölçtükleri, sonraki takiplerinde preeklampsi tanısı alan 19 kadın ile rastgele seçilmiş 69 normal gebenin serum İMA değerlerini karşılaştırmışlar. Ortalama ilk trimester serum İMA düzeyleri, sonradan preeklampsi gelişen grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış

(p=0.02). Maternal serum İMA seviyelerinin preeklampsili kadınlarda ilk trimesterde yükseldiğini ve bunun defektif endovasküler trofoblast gelişimi için bir klinik bulgu olabileceğini savunmuşlar. Anormal yüksek intrauterin hipoksi ve sonrasında gelişen reperfüzyon hasarının defektif trofoblast gelişimi ile ilişkili olabileceğini; ilk trimester serum İMA'nın anormal plasental gelişim için potansiyel bir biomarker olabileceğini belirtmişler. Bizim çalışmamızda İUGG'li grupta preeklampsinin eşlik ettiği 4 ve kronik hipertansiyonun eşlik 4 hasta mevcuttu. Preeklampsideki plasental iskemi ve hipoksinin İUGG gelişimine katkıda bulunması ve preeklampside yüksek saptanan İMA seviyelerinin benzer şekilde İUGG grubunda da yüksek bulunması çalışmamız açısından beklediğimiz bir sonuçtur.

Özdemir ve arkadaşları (142) tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda İMA düzeylerini değerlendirmek için 43 tane 2 veya daha fazla abortus hikayesi olan kadından ve 42 tane sağlıklı gebe kadından, gebeliklerinin ilk trimestrinde kan almışlar. Sonuş olarak tekrarlayan erken gebelik kaybı olan grupta maternal serum İMA değerleri anlamlı derecede yüksek çıkmış. Bu bulgularla, anormal plasental gelişimle ilişkili olan anormal derecede yüksek bir hipoksik intrauterin ortamın erken gebelik düşüklerine katkıda bulunabileceğini belirtmişler.

Bahsi geçen yukarıdaki çalışmalarda İMA ölçümü için kan örneği maternal venöz kandan alınmıştır. Stres ortamı anneden çok fetusu ilgilendirmektedir. Maternal kan plasentayı ve fetusu doğrudan göstermediği için fetusun hipoksik durumu hakkında fikir sahibi olunması bilimsel olarak mümkün değildir. Biz çalışmamızda plasental fonksiyonlar hakkında daha iyi bilgi veren umbilikal venden örnekleme yaptık. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamızdaki umblikal ven İMA seviyesinin istatistiksel olarak yüksek saptanması, patogenezinde plasental yetersizlik ve hipoksinin önemli rol oynadığı İUGG için çok değerli bir bulgudur. Yukarıdaki diğer çalışmaların da belittiği gibi doku düzeyinde oluşan hipoksinin İMA seviyelerini arttıracağı konusunda bizim çalışmamızda da öne sürdüğümüz hipotez desteklenmiş olmaktadır.

Sonuçlarımıza dayanarak, antepartum İUGG açısından riskli gebelerde kordosentez ile umbilikal ven İMA seviyesi ölçülerek tanıya destek olunabilir. Bu çalışma temel alınarak yapılacak daha ileri ve geniş serilerle birlikte, gelecekte antenatal dönemde umbilikal venden bakılacak İMA seviyelerinin özellikle IUGG ile SAG' lı fetüs ayrımında ve daha da önemlisi doğuma bağlı olan hipoksi ile prenatal dönemde gelişen eski hiposinin ayrımında önemli rol oynayabileceğini söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

1. Haftasına göre doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan ve İUGG olarak değerlendirdiğimiz fetusların umblikal ven İMA düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,011). Bu bulguyla iskemik durumlarda arttığı kanıtlanan İMA'nın İUGG'de oluşan plasental hipoksi ve oksidatif stresi işaret ettiğini savunabiliriz. Buna göre, antepartum İUGG açısından riskli gebelerde kordosentez ile umbilikal ven İMA seviyesi ölçülerek tanıya destek olunabilir. Kordosentezin barındırdığı riskler nedeniyle bunun klinik pratikte çok tercih edilmeyeceğini düşünsek bile teorik olarak bilinmesinde fayda olacağı kanaatindeyiz.
2. İUGG ve kontrol grupları arasındaki umbilikal ven pH değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı.
3. İUGG grubundaki doğan bebeklerin birinci ve beşinci dakika APGAR skorları, kontrol grubundaki bebeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı.
4. Preeklampsi, oligohidramnios, anormal uterin arter doppler bulguları gibi gebeliği komplike eden durumların İUGG grubuna daha fazla sıklıkta eşlik ettiği bulundu.

Bizim çalışmamızda olgu sayısının az olması bulguların genelleştirilmesi açısından sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu çalışma temel alınarak yapılacak daha ileri ve geniş serilerde, bu eksikliğin giderileceğini ummaktayız.

7. ÖZET

İskemi Modifiye Albumin (İMA), ilk defa akut koroner sendromda iskeminin erken bir belirteci olarak kullanılmıştır. Bu molekül iskemik koroner hasarlı hastaların, erken tanısında, kolay ve hızlı olarak çalışılabilen bir molekül olarak literatüre girmiştir. Doku iskemisi olduğunda, dolaşımda bulunan albumin yapısal olarak değişikliğe uğramaktadır. Bu değişiklik sonucunda albuminin, kobalt bağlama özelliği azalmakta ve bu metalle bağlanmamaktadır. Biz de son yıllarda koroner hastalıklarda tanı koymada rutin kullanıma girmiş olan İMA'yı intrauterin gelişme geriliği (İUGG)'nde oluşan plasental iskemi, hipoksi ve oksidatif stresin tanısında kullanılıp kullanamayacağımızı araştırmak üzere çalışmamızı planladık. Çalışmaya başlarken hipotezimiz, İUGG'li yenidoğanların umblikal veninde İMA seviyelerinin yükseleceği şeklindeydi.

Şubat 2010 – Kasım 2010 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğine başvuran ve gerekli tetkikler sonrasında İUGG tanısı konulan, gestasyonel yaşı 27-41. gebelik haftaları arasında olan 40 hasta (İUGG) ve gestasyonel yaşı 30-41. gebelik haftaları arasında olan fetal gelişimleri normal olarak saptanan 40 kontrol olgusu dahil edildi. Tüm olgulardan umbilikal venden İMA düzeyi ve pH ölçümü için uygun koşullarda kan alındı ve ölçümler yapıldı. Her iki grubun çıkan sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızın sonucunda elde edilen sonuçlara göre İUGG ve kontrol grubu arasındaki umbilikal ven İMA sonuçları değerlendirildiğinde İUGG grubunun İMA değerlerinin istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p=0,011). İki grup arasında umbilikal ven pH değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,342).

Bu bulgularla, iskemik durumlarda arttığı kanıtlanan İMA'nın İUGG'de oluşan plasental hipoksi ve oksidatif stresi işaret ettiğini savunabiliriz. Buna göre, antepartum İUGG açısından riskli gebelerde kordosentez ile umbilikal ven İMA seviyesi ölçülerek tanıya destek olunabilir. Kordosentezin barındırdığı riskler nedeniyle bunun klinik pratikte çok tercih edilmeyeceğini düşünsek bile teorik olarak bilinmesinde fayda olacağı kanaatindeyiz. Bizim çalışmamızda olgu sayısının az olması bulguların genelleştirilmesi açısından sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu çalışma temel alınarak yapılacak daha ileri ve geniş serilerde, bu eksikliğin giderileceğini ummaktayız.

Anahtar kelimeler: İskemi modifiye albumin, intrauterin gelişme geriliği, umbilikal ven

8. ABSTRACT

Relationship of Levels of the Umbilical Vein Ischemia Modified Albumin Between Intrauterine Growth Restriction

Ischemia modified albumin (IMA) was used for the first time as an early marker of ischemia in acute coronary syndrome. Initially, it was mentioned as a molecule that can be analysed easily and fast in the early diagnosis of the patients with ischemic coronary damage. When ischemia of tissue occurs, circulating albumin is exposed to structural changes. As a result of this change, cobalt binding characteristic of albumin decreases and they can not bind each other. In this study, we aimed to determine whether we can use IMA, which is used in the diagnosis of coronary diseases as a routine test recently, in the diagnosis of placental ischemia, hypoxia and oxidative stres which occur in intra-uterine growth restriction (IUGR). We hypothesized that IMA levels will arise in the umbilical vein blood of the neonates with IUGR.

Forty control cases, aging between 30-41 gestational weeks, who have normal fetal development and 40 patients, aging between 27-41 gestational weeks, who were diagnosed as IUGR following necessary medical tests were included into the study. All the cases were applied to the Department of Obstetrics & Gynecology of Akdeniz University Faculty of Medicine, between 2010 February and November 2010. Blood samples were obtained adequately from the umbilical cord to detect IMA levels and pH from all the cases and samples were tested. Results of the two groups were compared statistically.

IMA levels in the IUGR group were determined statistically significantly higher ($p=0.011$) when IMA levels in the umbilical ven were compared between IUGR group and control group. No significant difference was determined in the point of pH values of umbilical ven between those two groups ($p=0.342$).

With these results we can suggest that IMA, which is proved to arise in ischemic conditions, shows placental hypoxia and oxidative stress that occurs in IUGR. Thus, pregnant women accompanying any risk of antepartum IUGR can be enhanced in the point of diagnosis by measuring IMA levels in the umbilical ven by cordosynthesis. We suppose that this finding is useful at least theoretically, even though cordosynthesis can not be preferred during clinical practice due to its probable risks. Limitation of this study is that the number of the cases is not so much and we can not generalize the results. We hope that this limitation will be discarded by further studies with large number of series based on this study.

Key words: Ischemia modified albumin, intra-uterine growth restriction, umbilical vein.

9. KAYNAKLAR

1. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen G. K. R, Maltau J. M, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 937–44.
2. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric Study. Kidney International 2000; 58(2): 770–3.
3. Lucas SRR, Costa Silva VL, Miraglia SM, Gil FZ. Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. Pediatric Nephrology 1997; 11(6): 719–23.
4. Bauer R, Walter B, Brust P, F¨uchtner F, Zwiener U. Impact of asymmetric intrauterine growth restriction on organ function in newborn piglets. Eur J Obstet Gynecol & Reprod Biol 2003; 110(1): 40–9.
5. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P ve ark. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem 2001; 47(3): 464-70.
6. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, ve ark. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. Clin Chem 2003; 49(4): 581-5.
7. Liyan C, Jie Z, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. J Clin Lab Anal 2008; 22(1): 45-9.
8. Warkany JB, Monroe B, Sutherland BSS. Intrauterine growth retardation. Am J Dis Child 1961; 102: 24.
9. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth- weight data at 24 to 42 weeks gestation. Pediatrics 1963; 11: 793-800.
10. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967; 71: 159-63.
11. Seeds JW. Impaired fetal growth: Definition and clinical diagnosis. Obstet Gynecol 1984; 64: 303.
12. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birthweight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med 1999; 340: 1234.

13. Usher R, Mclean F. Intrauterine growth of live born caucasian infants at sea level: Standarts obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks gestation. J Pediatr 1969; 74: 901.

14. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez- Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standart. Radiology 2001; 181: 129-33.

15. Manning FA, Intrauterine growth retardation: Etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment, In Fetal Medicine: Principles and Practice. Norvalk Conn, Appleton and Lange 1995; 313.

16. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1997; 84: 165.

17. Winick M, Brasel JA, Velasco E, Rosso P. Effects of early nutrition on growth of the central nervous system. Birth Defects Orig Artic Ser 1974; 10(2): 29-36.

18. Dashe JS, Mc Intire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Impact of asymmetric versus symmetric fetal growth restriction on pregnancy outcomes. SGI Abstract 2000; 96: 321.

19. Crane JP, Kopta MM. Comparative newborn anthropometric data in symmetric versus asymmetric intrauterine redartation: Am J Obstet Gynecol 1980 Nov 1; 138 (5) : 518 –22.

20. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol 1997; 40 (4): 723-9. Review. PMID: 9429786.

21. Obstetrik Maternal ve Fetal Tıp & Perinatoloji s 1057 /şekil 1 (Sinan Beksaç, Namık Demir, Acar Koç, Atıl Yüksel).

22. Laurini R, Laurin J, Marsal K, Plasental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation: Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73: 529-34.

23. Pollack RN, Divon My. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. Clin Obstet Gynecol 1992; 35: 99-107.

24. Wollmann H. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. Horm Res 1998; 49(2) 2: 1-6.

25. Huizinga CT, Engelbregt MJ, Rekers-Mombarg LT, Vaessen SF, Delemarre-van de Waal HA, Fodor M. Ligation of the uterine artery and early postnatal food restriction – animal models for growth retardation. Horm Res. Epub 2004 Oct 12. 2004; 62(5): 233-40.

26. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of plasental vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. Obstet Gynecol 1990; 75: 59.

27. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 547.

28. Van Vugt JM, Kardorp VH, van Zalen-Sprock RM, van Gejin HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 42: 79-83.

29. Moerman P, Fryns JP, Goodeeris P, Lauweryns JM. Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. J Hum Genet 1982; 30: 17.

30. Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA. Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination. J Ultrasound Med 1997; 16 (9): 609-14.

31. Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003; 67(9): 617-24.

32. Gainer J, Alexander J, McIntire D. Fetal growth velocity in women who developsuperimposed preeclampsia. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Reno, Nevada 2005; 7-12.

33. Odegard RA, Vatten LJ, Nielsen ST. Preeclampsia and fetal growth. Obstet Gynecol 2000; 96: 950.

34. Patton DE, Lee W, Cotton B. Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. Obstst Gynecol Surv 1990; 45: 594.

35. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA: Chronic renal disease and pregnancy and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 453.

36. Chang DM, Wu YL, Chu SJ, Lai JH. Prognostic factors and fetal outcomes of lupus pregnancy in Taiwan: Clin Exp Rheumatol 2003; 21(6): 798.

37. Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F. Sickle cell disease and pregnancy: Rev Prat 2004 30; 54(14): 1578-82.

38. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(3): 700-7.

39. Audibert F, Saloman LJ, Frydman R. Selective fetocide reverses preeclampsia in discordant twins: Am J Obstet Gynecol 2004; 191(2): 477-80. Commen on: 2005; 193(3 Pt 1): 894; author reply 894-5.

40. Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 190-200.

41. Fetal workshop: Verushalmy 1971 rubin et al 1986 biomec

42. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. Epidemiology 2000; 11(4): 427-33.

43. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG. Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. Am J Epidemiol 2001; 15; 154 (8): 694-701.

44. Berlin I, Radzius A, Henningfield JE, Moolchan ET. Correlates of expired air carbon monoxide: effect of ethnicity and relationship with saliva cotinine and nicotine. Nicotine Tob Res 3(4):325-31.

45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy—United States, 1990-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 8;53 (39):911-5; 2004.

46. Goel P, Radotra A, Singh I. Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. J Postgrad Med 2004; 50(1):12-6.

47. Jedrychowski W, Flak E. Impact of active and passive smoking during pregnancy on birth weight of the newborn. Pol Merkuriusz Lek 1996; 1(6): 379-82.

48. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents-observed anomalies: discussion of 127 cases. Ther Drug Monit 2003; 25(2): 132-6.

49. Burd L, Cotsonas-Hassler TM, Martsolf JT, Kerbeshian J. Recognition and management of fetal alcohol syndrome. Neurotoxicol Teratol 2003; 25(6): 681-8.

50. Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 190-200.

51. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? JAMA 1984; 252: 1875-9.

52. Anatov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. J Pediatr 1947; 30: 250-9.

53. Smith CA. Effect og maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). J Pediatr 1947; 30: 229-43.

54. Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ. The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 165: 71-5.

55. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 213-8.

56. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjo P. Smoking, hemoglobin levels, and, birth weights in normal pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 752-8.

57. Stellato TA, Danziegr LH, Pharm D. Fetal salvage with maternal TPN: the pregnant mother as her own control. J Parenteral Enteral Nutr 1988; 12: 412–3.

58. Campillo F, Remezal M, Vez MD, Navarro-Pando JM, Perez-Flores D, Parrilla JJ, Abad L. Symmetrical fetal growth retardation after gestational cocaine exposure in the rat. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004 1; 117(2): 148-53.

59. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO eds. Infectious diseases of the fetus & newborn infant 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders 1995; 1-19.

60. Daffos F, Forestier F, Capella –Pavlovsky M. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis N Eng J Med 1988; 318: 271-5.

61. Ricci JM, Fojako RM, O'Sullivan MJ. Congenital syphilis. The University of Miami /Jacksob Memorial Medical Cenet Experience, 1986 –1988 Obstet Gynecol 1989; 74: 687-93.

62. Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. Arch Dis Child 1972; 47: 571-77.

63. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F, Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol 1993; 82: 481-6.

64. Eskild A, Jenum PA, Bruu AL. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84(11): 1035-41.

65. Figueroa-Damian R, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-Garcia JL, Ahued-Ahued JR. The outcome of pregnancies complicated by rubella, 1990-1997 Salud Publica Mex. 1999; 41(4): 271-7. Spanish.

66. Kalanda BF, van Buuren S, Verhoeff FH, Brabin BJ. Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90(2): F161-5.

67. Baboonian C, Smith DA, Shapland D, Arno G, Zal B, Akiyu J, Kaski JC. Placental infection with Chlamydia pneumoniae and intrauterine growth restriction. Cardiovasc Res 2003 15; 60(1): 165-9.

68. Van Dongen AJ, Verboon-Maciolek MA, Weersink AJ, Schuurman R, Stoutenbeek P. Fetal growth restriction and viral infection. Prenat Diagn 2004; 24(7): 576-7. PMID: 15300754.

69. Barton LL. Case 25-2003: congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2003 16; 349(16): 1575-6; author reply 1575-6.. PMID: 14561803.

70. Bittencourt AL, Garcia AG. Pathogenesis and pathology of hematogenous infections of the fetus and newborn. Pediatr Pathol Mol Med 2002; 21(4): 353-99. Review. PMID: 12092705

71. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. Am J Perinatol 2000; 17(3): 131-5

72. Cot M, Deloron P. [Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives] Med Trop (Mars). 2003; 63(4-5): 369-80. Review. French. PMID: 14763291

73. Calvert JP, Crean EE, Newcombe RG, Pearson JF. Antenatal screening measuruments by symphysis-fundal height. BMJ (Clin Res) 1982; 285: 846-55.

74. Robert C, Vandenbosche, MD, Kirchner JT, Intrauterine growth Retardation. Copright American Family Physician 1998; 33-45.

75. Doubilet PM, Benson CB. Sonographic evaluation intrauterine growth retardation. AJR Am J Roentgenol 1995; 164: 709-26.

76. Hadlock F. Ultrasound evaluation of fetal growth: In: Callen P, ed. Ultrasonongraphy in obstetrics and gynecolgy. 3d ed. Philadelphia: Saunders 1994; 129-42.

77. Quinan JT. Management of high risk pregnancy. 3d ed. Boston: Blackwell Scientific 1994; 402-14.

78. Veille JC, Kanaan C. Duplex doppler ultrasonographic evaluation of fetal renal artery on normal and abnormal fetuses. Am J Obstet Gynecol 1989; 161 (6 pt 1): 1502-9.

79. Pardi G, Cetin I. Human fetal growth organ development: 50 years of discoveries. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1088.

80. Apgar V. A proposal for a new metho of evaluation of newborn infant. Current Research in anesthesia and analgesia 1953; 32: 260.

81. Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(6): 2021-8.

82. Jack N, Blechner MD. Maternal fetal acid base physiology. Clin Obstet Gynecol 36: 30, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1975; 5: 67-71.

83. Strickland DM, Gilstrap, LC III, Hauth JC, Widmer K. "Umbilical Cord pH and PCO2: Effect of Interval From Delivery to Determination." Am J Obstet Gynecol 1994; 170.

84. Furlanetto RW, Di Carlo JN. Somatomedin C receptors and growth effects in human breast cells maintained in long term tissue culture. Cancer Res 1984;44: 2122-8.

85. Alexandrides TK, Moses AC, Smith RJ. Developmental expression of receptors for insulin, insulin like growth factor 1 (IGF-1) and IGF –2 in rat skeletal muscle. Endocrinol 1989;124: 1064-76.

86. Rinderknecht E, Humbel RE. The aminoacid sequence of human insulin like growth factor 1 and its structural homology with proinsulin. J Biol Chem 1978;253:2769-72

87. Jansen M, Van Schaik FMA, Rickert AT, Bullock B, Woods DE, Gabbay KH, Nussbaum AL, Sussenbach JS, Van den Brande JL. Sequence of c DNA encoding human insulin like growth factor 1 precursors. Nature 1983; 306: 609.

88. Dull TJ, Gray S, Hayflick JS, Ullrich A. Insulin like growth factor 2 precursor gene organization in relation to insulin gene family. Nature 1984; 310-777.

89. Murphy LJ, Friesen FG. Differantial effects of estrojen and growth hormone on uterine hepatic insulin like growth factor 1 gene expression in the ovoriectomized hypophysectomise rat. Endocrinol 1988; 122-325.

90. Baskin DG, W ilcox BJ, Wood SC, Porte Jr D, Dorsa DM. Insulin in the brain. Annu Rev Phsiol 1987; 49: 335-47.

91. Bortz JD, Rotwein P, De VOL d, Bechtel PJ, Hansen VA, Hammerman MR. Focal expression of insulin like growth factor 1 in rat kidney collecting duct. J Cell Biol 1988; 107: 811.

92. Dalman M, Wang CY, Johnson TR, Ilian J. Unique 3 untranslated sequence of insulin like growth factor 1 isolated from human placenta Mol Rep Dev 1991; 29: 238-44.

93. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin like growth factors 1 and 2 peptide Messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. Endo Rev 1989; 10: 68-90.

94. Dore S, Kar S, Quirion R. Rediscovering an old friend IGF-1: potential use in the treatment of neurodegenerative diseases. TINS 1997; 20: 326-31.

95. Frunzio R, Chiariotti L, Brown AL, Graham DE, Rechler MM, Bruni CB. Structure and expression of the rat insulin like growth factor 2 gene. J Biol Chem 1986; 261: 17138.

96. Coulter CL, Han VKM. Expression of insulin like growth factor (IGF), IGF-1 receptor and IGF binding protein mRNA s in the rhesus monkey placenta. Comprison with human placenta. Horm Res 1996; 45: 167-71.

97. Coulter CL, Han VKM. The pattern of expression of insulin like growth factor (IGF), IGF –1 receptor and IGFBP mRNA s in the rhesus monkey placenta suggests a paracrine model of IGF-IGFBP interaction in the placental development. Placenta 1996; 17: 451-60.

98. Cowley EA, Pratten MK. Processing of flurescently labelled insulin and insulin like growth factor 1 by the rat visseral yolc sac. Placenta 1996; 17: 321-7.

99. Han VKM, Hill DL, The involvement of insulin like growth factors in embriyonic and fetal development in the insulin like growth factors. Structures and biologic functions 1992;178-220.

100. Alexandrides TK, Chen JH, Bueno R Giorgino F, Smith RJ. Evidence for two insulin like growth factor 1 receptors with distinct primary structure that are differentially expressed during development. Regulatory Peptides 1993; 48: 279-90

101. Binoux M, Faive- Bauman A, Lassare C, Baret A, Tixier –Vidal A.Triiodothyronine stimulates the production of insulin like growth factor 1 by fetal hypotalamus cells cultured in serum free medium. Develop Brain Res 1985; 21: 319-21.

102. Binoux M, Hossenlopp P, Lassarre C, Hardovin N. Production of insulin like factors and their carrier by rat pituitary gland and brain explants in culture. North Holland Biomed Press 1981; 1242: 178-84.

103. Blundell TL, Bedorkor S, Rinderknecht E, Humbel RE. Insulin like growth factor: a Model for immunoreactivity and receptor binding. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 180.

104. Cara JF, Nakagawa SH, Tager HS. Structural determinants of ligand recognition by type insulin like growth factor receptors: Use of semisynthetic insulin analog probes. Endocrinol 1988; 122: 2881-7.

105. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assesment with the four –quadrant technique at 36-42 weeks gestation. J Reprod Med 1987; 32: 540

106. Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1168.

107. Bush J, Minkoff H, Mc Calla S, Moy S, Chung H. The effect of intravenous fluid load on amniotic fluid index in patients with oligohydramnios

108. Workshop Summary. Fetal Growth: Its Regulation and Disorders Pediatrics v.99, n.4, Apr97William W. Hay, Jr, MD*; Charlotte S. Catz, MD++; Gilman D. Grave, MD§; and Sumner J. Yaffe, MD

109. Fanaroff AA. Neonatal Perinatal Medicine. Sixth Edition 19978; Chapter 12; 203-37.

110. Kaufmann P, Castellucci M. Obstetrical and Gynecological Pathology. Fox H (ed) Vol:2, 4th ed. Chapter 46, 1995.

111. Johnson AM. Amino Acids, Peptides, and Proteins, In: Burtis CA (ed.) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. USA, Elsevier Inc 2006; 533-96.

112. Lu J, Stewart AJ, Sadler PJ, Pinheiro TJ, Blindauer CA. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. Biochem Soc Trans Dec 2008; 36(Pt 6): 1317-21.

113. Sadler PJ, Tucker A, Viles JH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni^{2+} and Cu^{2+} binding site of serum albumins. Comparison with Co^{2+}, Cd^{2+} and Al^{3+}. Eur J Biochem 1994 15; 220(1): 193-200.

114. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co^{2+} and Ni^{2+} binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. Eur J Biochem 2001; 268(1): 42-7.

115. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med 2000; 19(4): 311-5.

116. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. Heart 2006; 92(1): 113-4.

117. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. J Biol Chem 1988; 263: 1353-7.

118. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. Proc Natl Acad Sci 1993; 90: 1102-6.

119. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. Radiation Research 2006; 145: 523-31.

120. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. Biochem J 1986; 236: 397-400.
121. Mothes E, Faller P. Evidence that the principal CoII-binding site in human serum albumin is not at the N-terminus: implication on the albumin cobalt binding test for detecting myocardial ischemia. Biochemistry Feb 2007; 27; 46(8): 2267-74.
122. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. Am Heart J 2001; 141(6): 985-91.
123. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. Circulation 2003 20; 107(19): 2403-5.
124. Hjortshøj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, Ravkilde J. Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia. Clin Chim Acta 2009; 403(1-2): 114-20.
125. deFilippi C, Yoon S, Ro A. Early detection of myocardial ischemia by a novel blood based biomarker: the kinetics of ischemia modified albumin. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 6 (supplA): 340A.
126. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. Am J Kidney Dis 2006; 47(3): 493-502.
127. Polk JD, Rael LT, Craun ML, Mains CW, Davis-Merritt D, Bar-Or D. Clinical Utility of the Cobalt-Albumin Binding Assay in the Diagnosis of Intestinal Ischemia J Trauma 2008; 64(1): 42-5.
128. Gündüz A, Türedi S, Mentese A, Altunayoğlu V, Turan İ, Karahan SC, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. Am J Emerg Med 2008; 26(8): 874-78.
129. Güven S, Alver A, Mentese A, İlhan FC, Çalapoglu M, Unsal MA. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88(4): 479-82.
130. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, Kaski JC. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. Clin Chem 2004; 50(9): 1656-60.
131. Seneş M, Kazan N, Coşkun O, Zengi O, Inan L, Yücel D. Oxidative and nitrosative stress in acute ischaemic stroke. Ann Clin Biochem 2007; 44(Pt 1): 43-7.
132. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. Clin Chem 2004; 50(11): 2190-3.

133. Kim JH, Choi JH, Lee HK, Bae WH, Kim HH, Shin YW. Ischemia-Modified Albumin(İMA) is not useful for detecting myorcadial ischemia during symptom-limited exercise stres tests. The Korean J Internal Medicine 2008; 23: 121-6.
134. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. Clin Chim Acta 2005; 362(1-2):155-60. Epub 2005 Jul 12.
135. Iacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, Liosi S, Baka S, Boutsikou T, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A. Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. Mediators Inflamm 2008; 523081.
136. Songül SA, Kamile M, Aysel K. Evaluation of the levels of oxidative stress factors And ischemia modified albumin in the cord Blood of smoker and non smoker pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 15. [Epub ahead of print]
137. van Rijn BB, Franx A, Sikkema JM, van Rijn HJ, Bruinse HW, Voorbij HA. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2008; 27(2): 159-67.
138. Gafsou B, Lefèvre G, Hennache B, Houfflin Debarge V, Ducloy-Bouthors AS. Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia? Hypertens Pregnancy. 2010; 29(1): 101-11.
139. Üstün Y, Engin-Üstün Y, Öztürk O, Alanbay I, Yaman H. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24(3): 418-21. Epub 2010 Jul 9.
140. Prefumo F, Gaze DC, Papageorghiou AT, Collinson PO, Thilaganathan B. First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. Hum Reprod. 2007; 22(7): 2029-32. Epub 2007 Apr 16.
141. Papageorghiou AT, Prefumo F, Leslie K, Gaze DC, Collinson PO, Thilaganathan B. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. Hum Reprod. 2008; 23(4): 803-6. Epub 2008 Feb 16.
142. Özdemir S, Kıyıcı A, Balci O, Göktepe H, Çiçekler H, Çelik Ç. Assessment of ischemia-modified albumin level in patients with recurrent pregnancy loss during the first trimester. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 155(2):209-12. Epub 2010 Dec 23.
143. Aslan D, Apple FS. Ischemia modified albumin: clinical and analytical update. Lab Med 2004; 35: 1-5.
144. Gaze DC, Crompton L, Collinson PO. Sample stability of Ischemia Modified Albumin (IMA™) as assessed by the Albumin Cobalt Binding (ACB®) test. Clin Chem 2003; 49:A40.

145. Beetham R, Monk C, Keating L, Benger JR, Kendall J. Effects of storage at -20 degrees C on ischaemia-modified albumin results. Ann Clin Biochem 2006; 43(Pt 6): 500-2.
146. Lee YW, Kim HJ, Cho YH, Shin HB, Choi TY, Lee YK. Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome. Clin Chim Acta 2007; 384(1-2): 24-7.
147. Fenton TR. BMC Pediatr 2003 16; 3(1): 13.
148. Divon MY. Umblical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 10-4.
149. Neilson JP, Alfrevic Z. Doppler ultrasond for fetal assesment in high risk pregnancies. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1996, Issue. Art. No.: CD000073. DOI: 10.1002/14651858. CD000073
150. Alfrevic A, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta analysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1379-87.