

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

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN OLGULARDA  
KİSSPEPTİN SERUM DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet SATICI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK**

**ELAZIĞ  
2011**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK**

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma öncelikle şükranlarımı sunuyorum.

Tezimin kontrol ve baskı aşamasında göstermiş olduğu yoğun ve özverili katkılarından dolayı, başta Tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'e, araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürede deneyim ve bilgilerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e , Sayın Yrd.Doç.Dr.S.Burçin KAVAK'a, uzmanlık tez çalışmamda emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Necip İLHAN'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesi için FÜBAP-1903 nolu proje kapsamında maddi destek sağlayan FÜBAP Birimine teşekkür ederim.

Fırat Üniversitesi bünyesindeki Araştırma Görevliliğim süresince hastane içinde ve dışında destek ve dostluk gördüğüm tüm arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşire/ebe ve personel ekibine ayrıca teşekkür ederim.

Araştırma Görevliliğim süresince ve tez yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Metin KAYA'ya, Sayın Dr. Şerif KAVVASOĞLU'na ve Sayın Dr.Fethi KARAKAYA'ya teşekkür ederim.

Eğitimim ve yaşamımın her sürecinde hep yanımda olan sevgi, ilgi ve desteklerini eksiltmeyen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

## ÖZET

Doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. Persentil ve altında olması intrauterin gelişme geriliği (İUGG) için en sık kullanılan tanımdır. İUGG etyolojisinde fetoplazental nedenler önemli bir yer tutar. Yapılan çalışmalarda kisspeptinlerin plasentada yoğun bir şekilde salgılandığı, trofoblastlar üzerinde parakrin ve endokrin regülatör fonksiyonlarının olduğu ve trofoblast invazyonunu engellediği gösterilmiştir.

Bu çalışma; İUGG saptanan gebeler ile sağlıklı gebelerde, trofoblast invazyon inhibisyonuna sahip olduğu bilinen Kisspeptin-10'un gebelik dönemindeki serum düzeylerinin belirlenmesi ve bu hormonun İUGG etyopatogenezindeki olası potansiyel rolünün açıklığa kavuşturulması amacıyla planlanmıştır.

Çalışmaya İUGG saptanan 30 gebe ve sağlıklı 30 gebe dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubunun gestasyonel haftaları açısından anlamlı fark yoktu. Tüm olguların demografik verileri, laboratuvar değerleri ve Doppler Ultrasonografi (USG) sonuçları kaydedildi. Olguların tümünden doğum öncesi venöz kan örnekleri alındı. Kisspeptin-10 ELISA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde Independent-Samples T testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$ 'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda; İntrauterin gelişme geriliği olan gebe grubunda serum Kisspeptin-10 düzeyleri, sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Çalışma ve Kontrol gruplarının Kisspeptin-10 serum düzeyleri sırasıyla  $3159,96 \pm 1345,74$  pg/mL ve  $4456,50 \pm 2989,32$  pg/mL idi.

Sonuç olarak; Kisspeptin-10'un intrauterin gelişme geriliği patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülebilir. İUGG gelişimini önceden tahmin etmede, tanı ve takibinde Kisspeptin-10 marker olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** İntrauterin Gelişme Geriliği, Kisspeptin-10

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF SERUM LEVELS OF KISSPEPTIN IN INTRAUTERIN GROWTH RESTRICTION CASES

Appearance of birth weight under ten percentil or less for gestational age is the most commen description for İntrauterin growth restriction (IUGR). Feto-placental reasons keep an important place for IUGR etiology. The study shows that kisspeptins are secreted intensively by placenta and they have paraecrin and endocrin regulator function on trofoblats and prevent trofoblast invasion.

This study is performed to qualify serum levels of Kisspeptin-10 which is known that it has inhibition of trofoblast invasion at gestation period and to clear up its probable, potantional role on IUGR etiopathogenesis.

30 healthy pregnantas and 30 pregnantas who have IUGR are joined to this study. There is no meaningful difference about gestational weeks between control group and study group. Demographic datas, laboratuar results and Doppler USG results are saved for all cases. Before birth, verous blood samples are taken from all cases. ELISA is worked on Kisspeptin-10. Independent Samples T Test is used for assessment of results. Studied parameters relation with one another is assessed whereby Spearman correlation analysis. Less than 0,05 *P* values is admitted meaningful as statistical.

Kisspeptin-10 levels of pregnantas who have IUGR is found lower than healthy pregnantas as statistical ( $p < 0.05$ ). Kisspeptin-10 serum levels are  $3159,96 \pm 1345,74$  pg/mL for study group and  $4456,50 \pm 2989,32$  pg/mL for control group.

As a result, it's thought that Kisspeptin-10 has a role on IUGR. Kisspeptin-10 can be used for predicting IUGR development beforetime, diagnosing and following IUGR.

**Key words:** İntrauterin Growth Restriction, Kisspeptin-10

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK</b>	<b>i</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. İntrauterin Gelişme Geriliği	2
1.1.1. Tanımlama ve Tarihçe	2
1.1.2. İntrauterin Gelişme Geriliğinin Sınıflandırılması	3
1.1.3. İntrauterin Gelişme Geriliği Patofizyolojisi	4
1.1.4. İnsidans	6
1.1.5. Etyoloji	6
1.1.5.1. Fetal nedenler	7
1.1.5.2. Plasental nedenler	8
1.1.5.3. Maternal nedenler	9
1.1.6. Perinatal Mortalite ve Morbidite	10
1.1.7. İntrauterin Gelişme Geriliğinin Taranması ve Tespiti	11
1.1.8. İUGG'nin Ultrasonografik Teşhisi	12
1.1.9. Maternal ve Fetal Dolaşımın Doppler USG ile Değerlendirilmesi	14
1.1.10. Doppler USG Temel Bilgiler	15
1.1.11. İUGG ve Doppler USG	16
1.2. Kisspeptinler	19
1.2.1. Hamilelikte Kisspeptin Sentezi	19
1.2.2. Kisspeptinlerin Etkileri	20
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>25</b>
2.1. Grupların Belirlenmesi	25
2.2. Çalışma Dışına Alınan Hastalar	26

2.3. Kan Örneklerin Toplanması	26
2.4. Biyokimyasal Ölçümler	27
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	27
<b>3. BULGULAR</b>	<b>28</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>32</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>36</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>53</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Kompartmanlara göre İUGG sebepleri.	7
<b>Tablo 2.</b> Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri	28
<b>Tablo 3.</b> Çalışma ve Kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri	29
<b>Tablo 4.</b> Bakılan parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması	29
<b>Tablo 5.</b> Doppler bulgularının gruplara göre değerlendirilmesi	30
<b>Tablo 6.</b> Grupların uterin arter diastolik çentik varlığına göre değerlendirilmesi	31
<b>Tablo 7.</b> Grupların AFİ'ye göre değerlendirilmesi	31

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Doppler indeksleri

16

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AC</b>	: Abdominal çevre
<b>ACOG</b>	: American College of Obstetricians and Gynecologist
<b>AFİ</b>	: Amniotik sıvı indeksi
<b>APA</b>	: Antifosfolipit antikor
<b>AVPV</b>	: Anteroventralperiventriküler nükleus
<b>BMİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>BPD</b>	: Biparyetal çap
<b>BUN</b>	: Kan Üre Azotu
<b>CRL</b>	: Baş-popo mesafesi
<b>EFBW</b>	: Tahmini fetal ağırlık
<b>ER<sub>α</sub></b>	: Östrojen reseptör $\alpha$
<b>FL</b>	: Femur uzunluğu
<b>FSH</b>	: Foliküler Sitümölan Hormon
<b>FÜTF</b>	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
<b>GPR54</b>	: G protein kaplı reseptör 54
<b>HC</b>	: Baş Çevresi
<b>Hcg</b>	: Human corionik gonadotropin
<b>HLA</b>	: Human lökosit antijen
<b>HPG</b>	: Hipotalamik-hipofizer-gonadal aks
<b>IGF</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>IHH</b>	: İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm
<b>İUGG</b>	: İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>Kp</b>	: Kisspeptin
<b>LBW</b>	: Düşük doğum ağırlıklı bebek
<b>LH</b>	: Lüteinize edici Hormon
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite Kompleks
<b>MSAFP</b>	: Maternal serum alfa fetoprotein
<b>NK</b>	: Natural killer cell

<b>NST</b>	: Non stres test
<b>RCOG</b>	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologist
<b>SGA</b>	: Gestasyonel yaşa göre küçük bebek
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritomatozis
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TİT</b>	: Tam idrar tetkiki
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## 1. GİRİŞ

Komplike gebelikler içerisinde yer alan intrauterin gelişme geriliği (İUGG) tüm gebeliklerin %5-10'unu etkilemekle birlikte, prematüriteden sonra perinatal dönem ve çocuklukta artmış mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebebidir (1, 2).

Fetal gelişme geriliği olan gebelikler yüksek riskli gebelikler olup, fetal ve neonatal sorunları ve sonuçları nedeniyle aynı zamanda bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Perinatal mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyen İUGG'nin saptanarak uygun şekilde takibinin yapılması önemlidir. Bu nedenle tanı amaçlı pekçok çalışma yapılmıştır. Ancak bugüne kadar fetal büyümenin takibini yapabileceğimiz veya önceden büyüme bozukluğunu saptayabileceğimiz iyi bir biyokimyasal marker ya da endokrin test bulunamamış olmasının sıkıntısı vardır.

İntrauterin gelişmenin devam etmesi yeterli oksijen ve besin desteği ile mümkün olmaktadır. Bu durum uteroplasental dolaşımın gebelik boyunca devam eden değişim ve gelişimi ile gerçekleşmektedir (3). Plasenta fetal yaşamın devam etmesi için besin ve solunum desteği sağlayan organdır. Bu nedenle plasentanın yapı ve fonksiyonundaki bozukluklar İUGG'den sorumludur (4).

Gebeliğin 1.trimesterde trofoblast hücrelerinin maternal desiduaya invazyonu başarılı bir embriyolojik gelişim için anahtar prosedürdür. Fetal hayatın başlangıcında trofoblast invazyonu insan implantasyonun kritik bir evresi olup fetal gelişim için gereklidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptinlerin plasentada yoğun bir şekilde exprese edildiği ve trofoblastlar üzerinde parakrin ve endokrin regülatör fonksiyonları olduğu, Kisseptin-10'un trofoblast migrasyon ve invazyonunu inhibe ettiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (5).

Bu çalışmamızın amacı kisspeptinin bu etkilerinden yola çıkarak, normal gebe ve İUGG tanısı konan gebelerdeki kisspeptin-10 serum konsantrasyonlarının karşılaştırarak intrauterin gelişme geriliği ile komplike olan gebeliklerle ilişkilerini ortaya koymak ve bu sayede riskli hasta grubunu saptayarak, bu hastaların sıkı kontrol ve takip altına alınmasını ve bu hastalıktan oluşan fetal ve maternal mortalite ve morbiditenin azaltılmasını sağlamaktır.

## 1.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

### 1.1.1. Tanımlama ve Tarihçe

İntrauterin gelişme geriliği, fetusun sahip olduğu büyüme potansiyeline ulaşmada başarısız olmasıdır. Doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10.persantil ve altında olması İUGG için en sık kullanılan tanım olmasına rağmen başka değerler de kullanılmaktadır. Bunlar 25. ve 5. veya 3. persantilin altında veya ortalamanın iki standart sapma altında olmasıdır (6, 7). Gelişme bakımından persentil oranları düşürüldükçe, gerçek olguların yakalanması artmakta, ancak bu durumda riskli pek çok fetusun gözden kaçmasına neden olmaktadır.

Tanımlanması 1919 yılına rastlar. Ylppo ilk olarak 2500gr altındaki bebekleri prematüre olarak adlandırmış, çok sayıda normal sürede doğan düşük doğum ağırlıklı yenidoğan da prematür olarak tanımlanmıştır (8). Bu terminoloji 1961 yılına kadar kullanılmış, 1961'de WHO Expert Committee on Maternal and Child Health, prematüre olarak sınıflandırılan bebeklerin çoğunun aslında erken doğmadığını belirterek, 2500gr altındakileri düşük doğum ağırlıklı (LBW) olarak adlandırmıştır (9). 1963'de Gruenwald (10) düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler ile aynı gestasyonel haftada doğan bebeklere göre daha düşük doğum ağırlıklı bebekler arasındaki farkı ortaya koyan çalışmasını yayınlamıştır. 1963 yılında Lubchenco ve ark. (11) çalışmaları göstermiştir ki yenidoğanların doğum ağırlığı persentillerine göre sınıflandırılması, önemli prognostik avantajlar sağlar, çünkü bu sınıflandırmayla İUGG olan yenidoğanlar saptanabilir ve ömür boyu çeşitli sağlık sorunlarıyla ilgili artmış morbidite risklerinin bulunduğu tespit edilebilir. Büyüme potansiyelini tamamlayamadığı için morbidite ve mortalitesi yüksek olan fetuslar alt gruba ayrılmış ve herhangi bir patolojisi olmadan küçük kalan fetuslar için gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA) terimi ortaya atılmıştır (12,13).

Kişisel gelişme kapasitesi, her zaman rutin olarak tahmin edilemez ve fetusun büyüklüğü o popülasyona uygun 'büyüme eğrileri' ile değerlendirilmelidir. Fetal büyüme kısıtlılığını tanımlamak ve teşhiste standardizasyon için USG kriterleri belirlenmiştir. İlk kez 1964'de Willocks ve ark. (14) doğum ağırlığı ile fetal baş arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Daha sonra Campbell ve Dewhurst (15) biparietal çapın zaman içindeki değişimi ile İUGG ilişkisini tanımlamışlardır. Buna göre fetal başın gelişiminde iki farklı paternden bahsedilmektedir. Geç dönem paternde

vakaların üçte ikisinde gebeliğin geç dönemine kadar BPD (biparietal çap) normal artmış ve son dönemde geri kalmıştır. Düşük profilli simetrik tipte ise başın büyümesindeki kısıtlılık gebeliğin erken döneminde başlar. Bu anormal büyüme paternleri daha sonra Tip 1 (geç dönem), tip 2 (düşük profil) olarak adlandırılmış ve bu terimler daha sonra, USG’de abdominal çevre (AC) ve BPD’nin birbiriyle oranına göre asimetrik ve simetrik büyüme kısıtlılığı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Fetal boyutun değerlendirmesinde Amerika’da en sık fetusun ağırlığı göz önünde tutulmaktadır. Bireyselleştirilmiş parametreler açısından, abdominal çevre (AC) ölçümü ufak bebeklerin tanımlanmasında en duyarlı parametre olarak bulunmuştur (16).

Pek çok araştırmacı fetal ağırlık tahmin metodu olarak fetal baş ve abdominal çevreyi kullanmaktadır (17). Kullanılan tüm tekniklerde % 95 persentiller kullanılmakta ve yaklaşık %15’lik bir sapma ile fetal ağırlık tahmini yapılabilmektedir. Gestasyonel haftanın belirlenmesiyle gestasyonel haftaya özgü büyüme eğrileri de oluşturulmaya çalışılmıştır (18). Ancak bazı değişkenler (fetusun cinsiyeti, ırk, parite gibi) bunun kullanılabilirliğini sınırlamıştır. 1991’de tekiz gebelik için popülasyona dayalı fetal büyüme eğrisi geliştirilmiştir (19). Son dönemde Kanada’da cinsiyete özgü popülasyona dayalı büyüme eğrisi de kullanılmaktadır (20).

Bu bilgiler ışığında USG ile ölçülen fetal çapların özellikle AC’nin veya çoklu biyometrik ölçümlerle elde edilen tahmini fetal ağırlığın gestasyonel haftaya spesifik eşik değerinin altında kalmasıyla büyüme kısıtlılığı terimini kullanıyoruz.

### **1.1.2. İntrauterin Gelişme Geriliğinin Sınıflandırılması**

Fetusun karın çevresiyle fetal başın ölçümleri arasındaki ilişki İUGG’liğinin paternini simetrik veya asimetrik olarak belirler. Simetrik İUGG’de fetal abdomen ve baş gelişimleri orantılı olarak azalır. Asimetrik tipte fetal başa göre fetal abdomende orantısız bir azalma vardır. Bu duruma “baş koruyucu etki” denir. Simetrik İUGG, fetal hücrel hiperplaziyi etkileyen erken dönemdeki olay sonucu meydana gelir ve bu nedenle bütün fetal organların büyümesinde azalma görülür. Progresif uteroplasental yetmezlikte asimetrik gelişme geriliği görülür (21). İUGG’lerin %70’i asimetriktir (22). Daha önceleri simetrik tipin insidansının daha az olduğu ve prognozunun daha kötü olduğu düşünülmekteydi. Ancak son çalışmalar bunun aksini göstermektedir. 1364 SGA’lı çocuk arasında yapılan bir çalışmada simetrik büyüme

kısıtlılığın daha çok olduğu ve asimetrik olana göre daha iyi prognozlu olduğu ortaya konmuştur (23).

Büyüme kısıtlılığı, ciddiyetine göre de sınıflandırılabilir. Ciddi büyüme kısıtlılığı, USG ile elde edilen tahmini fetal kilonun gestasyonel yaşa göre 3. persentilin altında olmasıdır. Bu grup en fazla perinatal morbidite ve mortaliteye sahiptir.

### **1.1.3. İntrauterin Gelişme Geriliği Patofizyolojisi**

İntrauterin gelişme geriliği, patofizyolojisi hakkındaki bilgimiz, eskiden hayvan deneyleri ile kısıtlıyken, ileri epidemiyolojik analizler yapılan insan çalışmaları, fetoplasental hemodinamik çalışmalar ve ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler ile oldukça genişlemiştir.

Fetal gelişme, birçok seviyede düzenlenmektedir; Maternal, plasental ve fetal kompartmanlar arasındaki anahtar bileşenlerin kordinasyonu, başarılı bir plasentasyon için gereklidir. İnsan fetal büyümesi genom tarafından belirlenen büyüme potansiyeli, anneden plasental transferle sağlanan substratlarla belirlenmiş bir dizi doku ve organ büyümesi, diferansiyasyonu ve maturasyonu ile karakterizedir.

Fetal büyüme 3 hücre büyümesi fazına ayrılır (24). İlk faz gebeliğin ilk 16. haftasında gözlenir ve bu faz hücre sayısında hızlı artış ile karakterizedir. İkinci faz 32. haftaya kadar sürer ve hem hücre hiperplazisi hem de hücre hipertrofisi ile karakterizedir. 32. gestasyonel haftadan sonra ise fetal büyüme hücre hiperplazisi ile olur ve fetal yağ ve glikojen depolanmasının büyük çoğunluğu bu dönemde gerçekleşir.

İlk trimesterde, plasental yapışma ve implantasyon, basit difüzyonla gelişmekte olan trofoblastlara besin ve oksijen dağıtımı için gerekli olan plasental vasküler gelişmeyi başlatır. Başarılı plasental vasküler gelişme, plasental vasküler transport mekanizmalarının çoğalmasını sağlar ve ikinci trimesterde anne, plasenta ve fetus arasındaki parakrin ve endokrin sinyal yolları gelişir. Tüm bunlar, etkin ve koordine besin, atık ve gaz değişimi için gereklidir. Bu gelişim üçüncü trimesterde fetal büyüme ve farklılaşmayı sağlar. Fetal büyüme sürecinde pek çok faktörün rol oynadığı öne sürüldüyse de kesin hücresel ve moleküler mekanizma ortaya konulamamıştır. Genetik, çevresel faktörler ve plasental yapı fetal büyümede önem taşır. Pek çok hastalık büyüme mekanizmasını etkileyebilir. Bu hastalıkların zamanı

ve ciddiyeti, büyüme kısıtlılığının tipini ve perinatal sonucun ciddiyetini belirler. Genomik faktörler büyüme kısıtlılığının %40-80 kadarını belirler. Çevresel faktörler ise %25 kadarından sorumludur (25). Genomik mekanizma fetüs, anne-baba ve plasenta orijinlidir. Maternal genetik etkiler paternal etkilere göre daha baskındır. Fetal büyümeyi etkileyen pek çok gen vardır. Plasental genom da fetal gelişimde etkilidir. Çevresel faktörler ise fetal büyümede epigenetik süreçte önemlidir. Bu süreçte olabilecek epimutasyonlar örneğin plasental epimutasyonlar plasental besin transportunun bozulmasına neden olarak büyüme kısıtlılığı yapabilir.

Somatotrofik mekanizmalardan en önemlisi ise insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemidir. İnsülin, IGF-1 ve IGF-2' nin fetal büyüme ve kilo alımının regülasyonunda rol oynadığına dair kanıtlar vardır (26). İnsülin fetal pankreatik beta hücrelerinden ve primer olarak gestasyonun ikinci yarısında salgılanır. Somatik büyümeyi ve yağ depolanmasını stimüle eder. IGF ise gebeliğin başından itibaren tüm fetal organlar tarafından salgılanır ve hücre bölünmesi ve diferansiyasyonunun potent stimulatörüdür.

Uteroplasental ve fetoplasental dolaşımın gelişimindeki bozukluğun da fetal büyümede rol oynadığı gösterilmiştir (27, 28). Maternal plasental sirkülasyona baktığımızda trofoblastlar spiral endometrial arterleri invaze eder ve onları dilate olmuş geniş uteroplasental arterlere dönüştürür. Sonuç olarak uteroplasental damarlardaki akım direnci giderek azalır ve intervillöz boşluğa akan maternal kan akımı artar. Uteroplasental arterler 3 fazda değişirler. Faz1: Trofoblastik invazyondan önce arterlerde bazı değişiklikler (dilatasyon, tunica medianın düz kaslarının kaybolması gibi) izlenir. Faz 2: İntertisyal trofoblastlar spiral arterleri çevreler ve arterlerin media tabakasında fibrinoid dejenerasyon olur. Faz 3: Trofoblastlar media tabakasının yerine geçerek arterleri invaze ederler. Bu invazyon desidua boyunca devam eder. Bu değişiklikler en çok plasentanın olduğu yerde gözlenir. Intervillöz kan akımı, ana olarak nitrik oksit, endotelin, adenozin, siklik guanozin monofosfat ve fetal atrial natri üretilik peptid gibi parakrin faktörler ile düzenlenir (29).

Fetal büyüme kısıtlılığında uteroplasental arteriyal vasküler değişimler vasküler direnci artıracak şekilde eksik kalır ve bu Doppler USG' de de izlenebilir. Maternal ve fetoplasental vasküler sistemdeki değişimler fetal büyümede önemlidir. Trofoblastik invazyon ve spiral arterlerin yeniden yapılanmasıyla intervillöz

perfüzyon artar. Bu yeniden yapılanma sürecindeki aksaklıklar da fetal büyümede sorun yaratır.

Trofoblastik invazyon ve vasküler yapılanmanın moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bu aşamada perivasküler desidual makrofajlar ve “natural killer cell” (NK) önemli rol oynarlar. Bu mekanizmadaki değişiklikler yetersiz damarlanmaya, fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsiye yol açabilir (30, 31).

Plasental transport sistemlerinin gelişmesiyle, maternal, plasental ve fetal kompartmanlar arasındaki endokrin haberleşme, plasental ve fetal büyümenin kombinasyonuna yardım eder. Plasental transport mekanizmasındaki düzensizlik de fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir. İn vitro yapılan insan plasentası deneylerinde büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde önemli iyon ve aminoasitlerin plasental transferinde azalma tespit edilmiştir (32). Preterm fetal büyüme kısıtlılığı olanlarda ise glukoz transport mekanizmasında sorun saptanmıştır (33). Plasental besin transferinde IGF-2'nin rol oynadığına dair çalışmalar vardır (34). Plasental IGF-2 eksikliğinde, plasental boyutta ve geçirgenlikte azalma olduğu düşünülmektedir.

Leptin fetal pankreatik büyümeyi ve transplasental aminoasit ve yağ asidi transportunu uyarır. Dolayısıyla, fetal vücut yağ içeriği ve vücut oranlarının önemli bir modilatörü olabilir (35, 36).

Özetle fetal büyüme, genomik ve çevresel mekanizmalarla düzenlenmektedir. Bunda sayısız medyatörler rol oynar.

#### **1.1.4. İnsidans**

Gelişmiş ülkelerde yenidoğanların %4-8'inde gelişmekte olan ülkelerde %6-30'unda İUGG saptanmaktadır. İUGG insidansı popülasyona göre farklılık gösterir (37).

#### **1.1.5. Etyoloji**

Bazı durumlar normal plasantasyonu etkileyebilir ve gebelik kaybı veya İUGG ile sonuçlanabilir. Bu durumlar, maternal, uterin, plasental ve fetal bozukluklar olarak sınıflandırılabilir ve plasentaya besin ve oksijen transportunu, plasentadan besin ve oksijen transferini, fetal alımı veya büyüme mekanizmalarının regülasyonunu etkileyebilir. Tekiz gebeliklerde, İUGG vakalarının çoğunda fetal anomaliler (kromozomal ve/veya anatomik) ve anormal plasental vasküler gelişim

sorumludur (38-42). Genellikle etken ne kadar erken ortaya çıkarsa, azalmış hücre sayısı nedeniyle fetus simetrik olarak küçük gelişir ve etken genelde ciddi maternal vasküler hastalık, fetal infeksiyon veya kromozomal bozukluktur (43).

İntrauterin gelişme geriliğinin maternal sebepleri arasında, kronik böbrek hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar, hipertansiyon ve bazı trombofililer bulunmaktadır. Agreve eden durumlar, sigara kullanımı, malnutrisyon ve ilaç kullanımını içermektedir (44).

**Tablo 1.** Kompartmanlara göre İUGG sebepleri (38).

<b>Maternal faktörler</b>	<b>Fetal faktörler</b>	<b>Plasental faktörler</b>	<b>Uterin faktörler</b>
Kardiyopulmoner hastalıklar	İnfeksiyonlar	Ablasyo plasenta	Azalmış
Böbrek hastalığı, Asidoz	Kalp hastalığı	Plasenta previa	uteroplazental kan akımı
Otoimmün hastalıklar	Malformasyonlar	Çoğul gebelik	Desidual
Vaskulopatiler	Kromozomal bozukluklar	Tromboz, İnfarkt	spiral
Diabetes mellitus	Osteogenezis	Plasentitis, Ödem	arterlerin
Kronik hipertansiyon	imperfecta	Koriamnionit	ateroskleroza
Preeklampsi		Plasental kistler,	Bağ doku
Anemi, Ateş		Korioanjioma	hastalıkları
İlaçlar (Antikanser ilaçlar, narkotikler, Dietilstilbasterol)		Desiduitis	Fibromyoma
Sigara, Alkol, Çevre kirliliği		Plasenta accreta	Morfolojik
Hemoglobinopatiler		Sirkümvallat plasenta	bozukluklar
Malnutrisyon		Hemanjioma	
Yaşam stili			

#### **1.1.5.1. Fetal nedenler**

Genetik nedenler İUGG’de önemli bir yer tutar. İUGG olan fetusde majör konjenital anomali riski yaklaşık %8’dir (39). Otozomal trizomiler en sık rastlanan karyotip anomalisidir. Trizomi 21’lerde %30 oranında büyüme kısıtlılığı görülürken bu oran trizomi 18’de %90’dır. Erken başlangıçlı büyüme kısıtlılığı olanlarda trizomi 13 ve 18 olma riski yüksek bulunmuştur (45). İUGG ile beraber görülen konjenital

malformasyonlar; merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, genitouriner sistemi ve kas iskelet sistemini içerebilir. Yapılan bir çalışmada, konjenital malformasyonlu bebeklerin %22'sinde büyüme kısıtlılığı saptanmıştır (46). Herhangi bir malformasyon veya anöploidi olmadan da tek umbilikal arter varlığında büyüme kısıtlılığı görülebilir.

İntrauterin gelişme geriliği etyolojisinde fetal enfeksiyonlar olguların %10'unda görülür (47). Suçlanan ajanlar sitomegalo virüs, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toxoplazmadır. Bakteriyel enfeksiyonların büyüme kısıtlılığı yaptığı yönünde bir kanıt yoktur, ancak subklinik enfeksiyon ve inflamasyonların koryoamniyona neden olarak fetal gelişimi etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca ekstrasenital enfeksiyonlar da fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada annedeki periodontal enfeksiyonların preterm eyleme ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı gösterilmiştir (48).

Prematürite ile fetal büyüme kısıtlılığı arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, spontan preterm eylemlerde, 35. haftadan evvel doğanların %30'unun 10. persentilin altında olduğu, 37. hafta ve sonrasında doğanların ise sadece %4.5'inin 10. persentilin altında olduğu gösterilmiştir (49).

#### **1.1.5.2. Plasental nedenler**

Plasentanın yapı ve fonksiyonundaki bozukluklar İUGG'den sorumludur. Anatomik, vasküler, kromozomal ve morfolojik anomalileri İUGG sebebi olabilir. Anormal kord insersiyonu-velamentöz insersiyon, plasental infarktlar, plasenta previa, sirkumvalette plasenta, çoğul gebelik, koryoanjioma İUGG'ne neden olabilir.

Tekiz gebeliklere göre çoğul gebeliklerde, her bir fetusun büyüme eğrisi farklılık göstermektedir. Çoğul gebelikler, 30-32. haftaya kadar tekiz gebeliklerdeki fetuslarla aynı büyüme eğrisine sahipken, sonradan ikizlerin büyümesi geri kalmakta ve fetus sayısı çoğaldıkça da büyümedeki kısıtlılık daha erken başlamaktadır (50). Tekiz gebeliklerdeki büyüme kısıtlılığı sebeplerinin yanında, çoğul gebeliklerde koryonisiteye de bağlı olarak büyüme kısıtlılığı riski artar. Monokoryoniklerde büyüme kısıtlılığı %30 oranında görülürken, dikoryoniklerde %20 oranında görülür. Artmış MSAFP veya hCG seviyesi büyüme kısıtlılığının risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve artış nedeni olarak da anormal plasentasyon gösterilmiştir (51).

Büyüme kısıtlılığı olan bazı vakalarda ise plasental mosaizm, tek umbilikal arter gibi intrinsik faktörler tespit edilmiştir. Bunların normal plasental alışveriş mekanizmasını bozduğu ileri sürülmüştür (52). Büyüme kısıtlılığında plasental yerleşimin de önemli olduğu tespit edilmiştir. Kanama yapmayan plasenta previa da bile riskin arttığı çünkü placentanın aşağı yerleşimli olmasıyla besin transferinin yetersiz kaldığı gösterilmiştir.

### **1.1.5.3. Maternal nedenler**

Fetusun intrauterin dönemdeki gelişimi fetus, plasenta ve anne arasındaki dengeye bağlıdır. Maternal vasküler yapının durumu fetuse besin taşınmasını sağlayacağı için önemlidir. Hipertansif hastalıklar fetuse besin desteğini kısıtlar ve İUGG'ye neden olur. Fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerin %30-40'ında annede hipertansiyon vardır. Annenin herhangi bir vasküler hastalığı fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir (Preeklampsi, otoimmün hastalıklar, kronik nefropati, diyabetes mellitus gibi). Preeklampside, 20-22. gebelik haftasında annenin spiral arteriollerinde, intimal kalınlaşma ile bu arteriollerin media tabakasında fibrinoid dejenerasyon, lümende daralma ve plasental yatakta daralma ile karakterize, değişiklikler olur (53). Bu vakalarda genelde asimetrik fetal büyüme kısıtlılığı vardır. Ward ve ark. (54) anjiotensinojen geninde olan mutasyonun, hem preeklampsi gelişiminde etkin olduğunu hem de fetal büyüme kısıtlılığıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Postural maternal hipotansiyon ve maternal hiperviskositeye bağlı plasental kan akımındaki azalma da ayrıca büyüme kısıtlılığına sebep olabilir. Gebeliğe bağlı hipertansiyonda, gebelikte olması gereken kan hacmindeki artışın olmadığı veya sirküle olan hacimde azalma olduğu ve bu azalma ile büyüme kısıtlılığının doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (55-57).

Gebelikte maternal otoimmün hastalıkların özellikle de vasküler yapıları tutan tiplerinin perinatal sonuçları kötüdür. Antifosfolipid antikor sendromu, fetal büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Antifosfolipid sendromu olan annelerde, ölü doğum oranı artmıştır. Yapılan bir çalışmada doğum kilosu 10. persantilin altında olan bebeklerin annelerinin %24'ünde APA pozitif çıkmıştır (58).

Annenin kullandığı bağımlılık yaratan bazı maddelerin de fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Annenin sigara kullanımı fetal kilonun

düşük kalmasına neden olur (59). Gebelikte alkol tüketimi fetal alkol sendromu veya fetal alkol spektrum hastalıklarına neden olabilir (60). Bu fetuslerde dismorfik özellikler ve mental retardasyonla beraber fetal büyüme kısıtlılığı olduğu görülmüştür. Yapılan son çalışmalarda maternal kokain kullanımının fetal büyümeyi yavaşlattığı tespit edilmiştir (61). Gebenin kullandığı pek çok terapötik ajanın fetal büyüme kısıtlılığına neden olabildiği gösterilmiştir. Bunların arasında antineoplastik ajanlar, antikonvülzanlar, beta blokerler ve steroidler sayılabilir. Pratikte bu ilaçları kullanırken fayda/zarar hesabı ve alternatif tedaviler göz önüne alınmalıdır. Annenin beslenme yetersizliğinin, fetal büyümeyi bulunduğu gestasyonel haftaya ve malnutrisyonun derecesine bağlı olarak etkilediği gösterilmiştir (62).

### **1.1.6. Perinatal Mortalite ve Morbidite**

İntrauterin gelişme geriliğinde artmış fetal ve neonatal mortalite ve morbidite görülür. Perinatal bakımdaki bütün gelişmelere rağmen İUGG'de perinatal mortalite halen yüksektir. Perinatal mortalitenin değerlendirilmesinde değişik sınıflamalar kullanılmaktadır. Bunlar içinde, Wigglesworth'un patofizyolojik sınıflaması en sık kullanılanıdır. Bu sınıflamada konjenital anomaliler, açıklanamayan antepartum fetal kayıplar, intrapartum sebeplere bağlı ölümler, immünite, infeksiyon, diğer spesifik sebeplere bağlı nedenler, travma, ani fetal ölümler ve anklasifiye sebepler başlıca grupları oluşturmaktadır. Bu sınıflandırma dışında, Bound ve arkadaşlarınca tanımlanmış, fetal ve neonatal sınıflama ve revize edilmiş Aberdeen sınıflamaları diğer kullanılan klasifikasyonlardır.

Termde 1500-2500 gr arasında doğan bebeklerde perinatal mortalite 10. ve 50. persentil arasında doğanlara göre 5-30 kat fazladır (63). Doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan olgularda gebelik haftası ilerlemesine rağmen fetal ağırlığın artmaması fetal mortalite oranını artırır. Genel olarak fetal mortalite oranı neonatal mortalite oranına göre % 50 daha fazladır ve gelişme geriliği olan erkek fetuslerde kızlara göre daha fazla mortalite oranı izlenmektedir. Preterm doğanlarda gelişme geriliği varsa mortalite insidansı daha yüksektir (64). İntrapartum fetal distress insidansı simetrik gelişme geriliği olanlarda %40-50 civarındadır (65).

Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli bulgulardandır. Doğum ağırlığı gestasyonel yaş ve fetal gelişime bağlıdır. İntrauterin gelişme geriliği ile birlikte doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, pulmoner

hemoraji, hiperviskozite sendromu, hipotermi, hipoglisemi gibi yenidoğan komplikasyonları çok daha sık olarak görülmektedir (6, 66, 67). Bu olgularda serebral palsi görülme ihtimali de daha fazladır (68).

Perinatal komplikasyonların bir kısmı, engellenebilir komplikasyonlardır. Bu nedenle İUGG'nin erkenden tanımlanması çok yararlıdır. Ancak erken tanımlamada kullanılan yeterli bir çalışma halen bulunamamıştır.

### **1.1.7. İntrauterin Gelişme Geriliğinin Taranması ve Tespiti**

Gebelik yaşının tam olarak ortaya konması, İUGG tanısında en önemli husustur. Bu amaçla menstrüel hikâyenin doğru olarak alınması önem kazanır. Özellikle maternal İUGG sebepleri açısından anne adayının genel sağlık değerlendirilmesinin yapılması ve olası hastalıkların belirlenmesi, bu riski taşıyan gebe popülasyonunun ortaya konmasında oldukça önemlidir.

İntrauterin gelişme geriliği, gestasyonel yaşa göre eşik değerinin altında bir fetusun varlığıdır. Eğer fetusta büyüme geriliği şüphesi varsa ölü doğum, oligohidroamnios, fetal stres, düşük APGAR skoru, umbilikal arterde pH'nın 7'nin altında olması gibi olasılıklar artar. Ayrıca yenidoğanlarda polistemi, hipoglisemi, apne, sepsis, neonatal ölüm gibi risklerde artış vardır. Bu bebekler hayatın ilerleyen dönemlerinde nörolojik hasar kalması, hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini taşırlar (69). Dolayısıyla komplikasyonlara yol açmadan antenatal tanı konması önemlidir. Hem ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) hem de RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologist) fetusun büyümesini sınıflandırmak için bazı eşik değerleri bildirmiştir (70). Bunlar 25., 15., 10., 5., 3. ve 2.5 persentiller veya popülasyon ortalamasından 2 SD'nin altında olmasıdır. Özellikle persentil belirtilmemişse fetal büyüme kısıtlılığı, 10. persentil ve altında bir büyümeyi tanımlar (71).

Geçmişte maternal kilo alımı ve fundus yüksekliği gibi parametreler fetal büyümenin izlenmesinde kullanılırdı. Belizan ve ark. (72), simfisiz pubisten fundusa kadar yapılan ölçümlerin gestasyonel yaş ile bağlantılı olduğunu göstermiş ve beklenenden 4cm veya daha altında bir ölçümü büyüme kısıtlılığı olarak değerlendirmişlerdir. Persson ve ark. (73), fetal büyüme kısıtlılığı değerlendirmesinde fundal yükseklik ölçümünün sensitivitesini %27, pozitif prediktif değerini ise %18 olarak bulmuşlardır. Hem ACOG hem de RCOG fetal büyüme kısıtlılığı riski

olanlarda veya fundal yüksekliğin az arttığı olgularda fetal boyutun USG ile ölçümünü önermektedir (71). Fetal gelişmenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan tetkik ultrasonografidir.

### **1.1.8. İUGG'nin Ultrasonografik Teşhisi**

Ultrasonografik biometri, fetal gelişme bozukluklarının tanısında önemli bir diagnostik araçtır. Fetal büyüme kısıtlılığının hem taranmasında, hem teşhisinde gestasyonel haftanın belirlenmesi gerekmektedir. Tüm fetal ölçümler gestasyonla değiştii için, tahmini ölçümlerin doğru persentil aralıklarıyla kıyaslanması için, doğru gestasyonel haftanın saptanması ilk adım olmalıdır. Menstrual hikaye ile gestasyonel yaş belirlenmesi her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Gestasyonel haftanın tespitinde pek çok yöntem kullanılsa da erken USG ölçümleri doğruya en yakın bilgileri vermektedir. İlk trimesterde CRL ölçümü gestasyonel hafta tayininde en doğru yöntemdir (74).

Gestasyonel hafta saptandıktan sonra fetal anatomi, amniyotik fluid indeks (AFİ), fetal büyüklük ölçümleri, son ölçüm sonrasındaki interval büyüme, fetoplasental ünitenin Doppler ölçümleriyle (umbilikal ve uterin arterler) fonksiyonel değerlendirmesi, ultrasonografik çalışmalarla belirlenmelidir.

Gestasyonel hafta tahmininde kullanılan ilk USG parametresi BPD'dir. HC ise, BPD'den veya occipitofrontal çaptan ölçülebilir. Bu parametrenin en önemli avantajı, gestasyonel hafta tespitinde BPD veya son adet tarihine göre en az hata payına sahip olmasıdır (74). FL ölçümü ise ikinci trimester ve sonrasında gestasyonel hafta tahmininde en önemli ve doğru sonucu vermektedir. AC tek başına bir ölçüm olarak fetal kilo ile en iyi korelasyon gösteren parametredir, bu yüzden gestasyonel hafta tahmininde en az doğruluğu olan parametredir. Ayrıca 14-28. haftalar arasında serebellar hemisferlerin transvers çapı milimetre cinsinden gestasyonel haftayla uyumlu bulunmuştur (75). Büyüme kısıtlılığı şüphesi olan fetuslarda yapılan ölçümlerde, transserebellar çapın büyüme kısıtlılığından etkilenmediği görülmüştür (76). Birçok araştırmacı, tek parametre yerine çoklu USG parametrelerin kullanılmasıyla, gestasyonel hafta tahmininde daha doğru sonuçlar alındığını göstermiştir. Tüm ölçüm tekniklerinin gestasyonel hafta arttıka doğruluk payı azalsa da, FL'nin en az etkilendiği gösterilmiştir.

Gestasyonel haftanın belirlenmesinden sonra fetal büyüme kısıtlılığının antenatal teşhisinde en sık kullanılan parametre, tahmini fetal ağırlığın (EFBW) hesaplanmasıdır. Fetal büyüme kısıtlılığının en sık kullanılan tanımı ise fetal ağırlığın gestasyonel haftaya göre 10. persentilin altında olmasıdır (74). Fetal ağırlığın tahmini için pek çok formül geliştirilmiştir. Bu formüllerin hepsinde AC ölçümü yer alır. Yani fetal kilonun tahmininde AC ölçümünün çok büyük etkisi vardır. En sık kullanılan formüller, Shepard ve Hadlock'ın geliştirdiği formüllerdir (77). Fetal büyümeyi değerlendirmede en iyi yöntem tahmini fetal ağırlığın, beklenen yani olması gereken fetal ağırlıkla karşılaştırılmasıdır. Standardize edilmiş eğrilerle karşılaştırıldığında ağırlık persentilleri elde edilebilir. Tahmini fetal ağırlık ölçümlerinde de seriler arasında farklar vardır. Maternal, etnik ve fetal değişkenlere göre planlanan büyüme potansiyeli referans aralıkları, en doğru bilgiyi sağlayacaktır.

Fetal büyümenin takibinde amniotik sıvı indeksi(AFİ) de önemlidir. Çünkü kabaca amniotik sıvı volümü fetal büyümenin bir ölçüsüdür. Kronik fetal hipoksemi fetal büyüme kısıtlılığı yanında oligohidroamniosa da neden olur ve bu ikisinin birlikteliği intrauterin büyüme kısıtlılığı teşhisini destekler. Oligohidroamniosun önemli bir nedeni ise fetal böbreklerin perfüzyonunun azalması ve azalmış idrar üretimidir. Amniotik sıvı indeksi(AFİ), uterusun hayali eşit, dört kadrana bölündükten sonra her kadrandaki maksimum vertikal amniotik cep ölçümlerinin toplamıdır ve ilk olarak Phelan ve ark. (78) tarafından tanımlanmıştır. Tek kadranda ölçülen en büyük vertikal amniotik cebin <2 cm olması veya dört kadrana toplamının <5 cm olması oligohidroamnios olarak tanımlanmaktadır.

Klinik uygulamada, anormal büyümeden şüphelenildiğinde tek bir ölçüm yerine seri USG ölçümleri yapılması daha uygundur. Çünkü fetal büyüme dinamik bir süreçtir ve statik tek ölçüm yapılması yanlış değerlendirmeye neden olabilir. Önerilen izlem aralığı 3 haftadır. Daha kısa süre aralıklarla değerlendirme yapılırsa yanlış pozitif tanı olasılığı artmaktadır (79, 80).

Günümüzde obstetriğin en önemli amaçlarından biri perinatal morbidite ve mortalite riskinin arttığı, gelişme geriliği olan fetusların saptanmasıdır. Fetal biometri ve amniotik sıvı ölçümüyle beraber antenatal kalp hızının monitörizasyonu (NST) gelişme geriliği olan fetusların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (81). Doppler

ultrasonografi anormal uteroplasental ve/veya fetal dolaşım ile beraber olan fetal gelişme geriliklerini saptayabilen non invazif tekniktir (82-84).

### **1.1.9. Maternal ve Fetal Dolaşımın Doppler USG ile Değerlendirilmesi**

Obstetrik doppler metodunu anlayabilmek için normal ve adaptif sirkülasyonun bilinmesi gerekmektedir. Fetusun sirkülasyonu, oksijenizasyon plasentadan gerçekleştiği için farklıdır. Foramen ovale, duktus venosus ve duktus arteriosus gibi fetal şantlar beyin ve myokard oksijenizasyonu için kritik önem taşırlar. Umbilikal venden gelen oksijenize kan, hepatik sirkülasyonda fazla oksijen kaybetmeden foramen ovaleye ve asendan aortaya ulaşmak zorundadır. Fetus hipoksik olmadığında ve plasental direnç normal olduğunda total kardiyak atımın %40'ı bu işlevi görür. İntrauterin dönemde sağ kalp dominant olup, total kardiyak atımın %60'ını oluşturur. Sağ ventrikülün asıl görevi desatüre kanın plasentaya geri taşınmasıdır. Bu ise duktus arteriosus aracılığıyla olur. Duktus arteriosus, sağ ventrikül atımının desendan aortaya geçmesini sağlar. Sağ atrium, superior vena cava ve koroner sinüsten gelen desatüre kanı triküspit kapaklar aracılığıyla sağ ventriküle gönderir. Inferior vena cava ise iliak, hepatik, mesenterik sirkülasyondan gelen desatüre kanı ve plasentadan duktus venosus aracılığıyla gelen satüre kanı taşır ve bu oksijenize kan, foramen ovale yardımıyla sol atriuma, oradan da sol ventriküle geçer.

Hipoksi maternal, umbilikal/plasental veya fetal orijinli olabilir. Hipoksi durumunda kalp atım hızının artması çok az fayda sağlar. Onun yerine oksijenize kanın kalp ve beyine yönlendirilmesi gerçekleşir. Bu fenomenin (redistribüsyon veya santralizasyon fenomeni) arteriyel ve venöz komponentleri vardır. Venöz redistribüsyon duktus venozusa geçen kanın artırılmasıyla ve böylece kalbe daha fazla oksijenize kanın aktarılmasıyla olur. Hipoksidede arteriyel redistribüsyon ise serebral ve koroner arterlerde vasodilatasyonla gerçekleşir. Myokard ve beyne kan akımı artarken, renal ve mesenterik arterleri içeren diğer sistemlere kan akımı azalır. Böylece fetal hipoksemi sonucunda beyin koruyucu etki olur ve diğer organlardan beyne daha fazla kan aktarılmış olur. Bu durum bazı sonografik bulgular yaratır. Örneğin böbreklere kan akımının azalmasıyla böbrek boyutları küçük izlenir ve idrar üretimi azalır. Barsaklardan kan akımının azalmasıyla hiperekojenik barsaklar izlenir (85). Bu redistribüsyon ve santralizasyon fenomeni fetusun hipoksemi ve anemiye

verdiği adaptif cevaptır. Fetal büyüme kısıtlılığında, bu adaptif değişiklikler Doppler USG metoduyla saptanabilir ve ölçülebilir (86, 87).

#### **1.1.10. Doppler USG Temel Bilgiler**

Bir dalga herhangi bir objeden yansıdığında dalganın özelliği, dalganın ilerlediği ortam, dalganın gidiş ve dönüşte katettiği mesafe ve yansıtıcının özellikleri dönen ekoyu belirler. Sistem hareket ettiğinde giden ve dönen dalgaların katettiği yol farklı olur ve ekonun özellikleri değişir. Teorik olarak dalgayı gönderen, yansıtan veya alandan herhangi birisi hareket edebilir. Ultrasonun klinik uygulamasında dalgayı gönderen ve alan aynı transducerde sabit farklı kristallerdir. Yansıtıcı, damarlardaki kırmızı hücrelerdir ve hareket ederek katedilen mesafeyi değiştirirler.

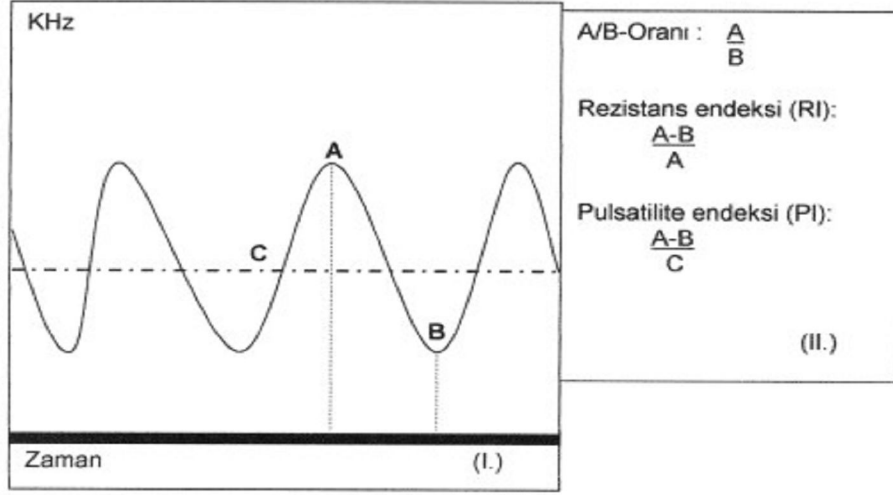
Doppler prensibi, en basit anlatımıyla gözlemci ile osilasyon kaynağı arasındaki relatif hareket tarafından etkilenen osilasyon frekansının ölçülmesidir. Sabit frekanslı transducerdan gönderilen ses dalgaları hareket eden eritrositlere çarptığında dönen sinyalin frekansı gönderilen sinyalden farklıdır. Doppler aletleri Doppler değişim frekansı (gönderilen ve alınan frekans arasındaki farkı) ölçerler. Elektronik teknolojisindeki büyük ilerlemeler sayesinde bu fizik kuralı tıpta uygulamaya geçirilerek kan akımının değerlendirilmesinde temel yöntem konumundaki Doppler ultrasonografi geliştirilmiştir (88).

Renkli ve pulsed Doppler incelemesi annenin gebeliğe kötü adaptasyonu ve desidüaya olan trofoblastik penetrasyon anormalliklerinin anlaşılmasında yardımcı olabilir (89). Normal obstetrik öyküsü olan hastalarda erken gebelikte anormal kan akım paternlerinin tanımlanmasının, gebelik sonucunun önceden belirlenmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (90).

Dalga akım şekillerinin ölçümlerinde birçok farklı yöntemler ve indeksler uygulanmaktadır (91). Bu indeksler, sistolik akımın diastolik akıma oranının basit değerlendirilmesinden tutun, komponentlerin analizlerine kadar farklı değişiklikler göstermektedir (şekil 1). Günümüzde cihazlarda bulunan ve sıklıkla kullanılan indeksler şunlardır;

1. Sistol/diastol oranı: (S/D) veya (A/B) oranı da denmektedir.
2. Rezistans indeks (RI): Pourcelot's indeks olarak da adlandırılır (A-B/A)
3. Pik degerlerin ortalama hızı: TAV (C), (time average velocity) olarak da adlandırılmaktadır.

4. Pulsatilite indeksi: PI olarak adlandırılmaktadır ( $(A-B)/TAV$ ), ( $(A-B)/C$ )



Şekil 1. Doppler indeksleri.

Dalga akım analizleri, bu ölçümlere ek olarak, belirgin bir bulgunun varlığına veya yokluğuna göre de kategorize edilmektedir; örneğin diastol sonu akım yokluğu (absent enddiastolic flow) veya sistol sonrası çentik (notch) olması gibi. Genel olarak düşük pulsatiliteli akım, distal damar yatağındaki akım rezistansının düşük olduğunu, yüksek pulsatiliteli akım ise damar yatağındaki rezistansın yüksek olduğunu göstermektedir (92).

Pratik olarak umbilikal arter, serebral arter ve uterin arter için bir indeksin diğerine avantajı yoktur ve herhangi birisi kullanılabilir. Mikrodolaşımı sağlayan damarlarda özellikle diastolik akımın olmadığı veya tersine döndüğü durumlarda pulsatilite indeksinin kullanılması uygun olmaktadır. Bu üç indeks vasküler rezistanstan farklı olan vasküler impedans hakkında bilgi verir. İmpedansın rezistanstan daha geniş anlamı vardır ve vasküler rezistans, preload, kalp hızı, kardiyak kontraktileteye bağlıdır (93).

### 1.1.11. İUGG ve Doppler USG

Doppler ultrasonografinin 1977'de obstetrikte kullanılmaya başlanmasıyla birçok fetal damar için normal dalga formu paterni tanımlanmıştır (94). Gebelik süresince Doppler velosimetre ile elde edilen kan akım hızı dalga formları değişiklik gösterir. Uterusta yüksek dirençli düşük volümlü sirkülasyondan, yüksek volümlü düşük dirençli sirkülasyona progresif olarak geçiş olur (95). Plasentadaki direncin

azalmasına bağlı olarak diastolik akım hızı progresif bir artış gösterir. İntrauterin büyüme kısıtlılığında ise karakteristik olarak plasental kan akım direnci artmıştır ve bu direnç artışı dopplerde umbilikal arterde gözlenir. Eğer direnç daha da artarsa kardiyak yapılar ve venöz sirkülasyonda da (inferior vena cava, duktus venozus, hepatik venler) bu değişiklikler izlenir (96).

Umbilikal arterdeki kan akımı başlıca plasental direnci, bir miktar da fetal sistemik direnci yansıtır. Doppler USG'nin obstetrikte kullanılmaya başlanmasından beri umbilikal arter üzerinde en çok çalışılan damar olmuştur (94). Umbilikal arterin abdominal duvar ile plasental insersiyon yerinde ölçülen akım velosite dalgaformları farklı bulunmuştur (97). Fetal karın duvarına yakın yerden ölçülen indeksler daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu fark çok düşüktür ve bu nedenle dalga formlarının aynı seviyeden ölçülmeleri gerekli değildir. Umbilikal arter akım velosite dalga formlarını değerlendirmek için herhangi bir indeks (S/D oranı, PI, RI) kullanılabilir.

Normal gebelikte kardiyak siklusun hem sistolik hem de diastolik fazında ileri akımın olduğu düşük rezistanslı umbilikal arter dalgaformu izlenir. Gebelik haftasının ilerlemesiyle umbilikal arter dalgaformunda değişiklik izlenir, birinci trimesterde diastol sonu akım izlenmezken gebeliğin ilerlemesiyle diastolik akımda artış saptanır (98). Gebelik haftasının ilerlemesiyle vasküler rezistans azalır ve PI, RI ve S/D oranı azalır (99, 100). Gebelik boyunca plasentalın genişlemesi ve villus sayısının artması umbilikal plasental vasküler yapının devamlı genişlemesine yol açarak vasküler rezistansı düşürür. Plasental yetmezlikte umbilikal arter dalgaformunun diastolik komponentinin azalmasıyla ortaya çıkan plasental impedans artışı vardır (100-102). Anormal umbilikal arter FVW'de PI, RI ve S/D oranı normalin üzerindedir. Plasental yetmezliğin zamanla artmasıyla diastolik velosite azalır, kaybolur ve sonra tersine döner. Hafif dereceli plasental yetmezlikte diastolik velositede azalma sabit kalır ve gebeliğin ilerlemesiyle kaybolma veya tersine dönme görülmez. Umbilikal arterde yüksek S/D oranı, düşük doğum ağırlığı ve artmış morbidite ve mortaliteyle beraberdir (82, 103, 104).

Yüksek riskli gebeliklerde, umbilikal arter dopplerinin kötü perinatal sonuçların tahmininde çok güçlü bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır (105). Yapılan bir çalışmada yüksek riskli gebelerde teşhis açısından %79 sensitivite, %93 spesivite, %83 pozitif prediktif değer, %91 negatif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (106).

Ayrıca fetal asit baz dengesi ile kötü Doppler indeksleri arasında bir ilişki gösterilmiştir (107). Diastol sonu akım kaybı kötü perinatal sonuçlarla alakalıdır (108). Diastol sonu akımın ters dönmesi, plasental arterlerin %70'inin oblitere olduğunu işaret eder. Diastol sonu akım kaybı veya ters diastolik akım, fetal kardiyak dekompanseasyona işaret eder (109).

Uterin arter Doppler çalışması ise, uteroplasental sirkülasyonun incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Normal gebelikte, spiral arterlerin trofoblastik invazyonu ve düşük rezistanslı arterlere dönüşmesiyle ilerleyen gebelik haftalarında uterin arter akımına karşı olan empedans azalır. Preklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığında ise spiral arterlerin trofoblastik invazyonunda sorun vardır. Doppler çalışmasında bu durum, uterin arterde empedans artışı olarak izlenir. Vasküler empedans her ne kadar vasküler direnç ile eş anlamlı kullanılsa da, kalbin ön ve arka yükü ve vasküler direncin toplamına bağlı olarak ortaya çıkan daha geniş bir kavramdır.

Normal Doppler dalga formunda, uterin arterde diastolde düşük dirençli ve yüksek akımlı patern izlenir. 16-20. haftalar ve 22-24. haftalarda RI ve PI değerlerine bakılarak bir değerlendirme yapılabilir. Hastalığın ilerlemesi ve fetal büyüme kısıtlılığının kötüleşmesiyle inferior vena cava, duktus venosus ve hepatic venlerdeki kan akımında da direnç artışı saptanır ve ters akım izlenebilir. Dekompansasyondaki fetusun kan akım hızı dalga formları incelendiğinde anormallik saptanan ilk damar umbilikal arter ve middle cerebral arterdir (MCA). Umbilikal arterde saptanan ilk anormallik ise direncin artması yani S/D oranının artmasıdır. MCA' da ise beyni korumaya yönelik kan akımının artmasına bağlı dirençte azalma izlenir. Sonra ise sırasıyla umbilikal vena diastol sonu akım kaybı, duktus venozusda direnç artışı, umbilikal arterde ters akım izlenmesi, kalbin çıkan damarlarında anormallikler izlenir (96). Duktus venosus'daki 'a' dalgasının ters dönmesi sadece ciddi sıkıntıdaki fetuslarda izlenir ve bu yüzden inferior vena cava incelemesine göre duktus venozusun üstünlüğü vardır (86).

Fetusun durumunu değerlendirmek için kullanılan diğer antenatal testler ise kardiyotokografi ve fetusun solunum hareketlerine, tonusuna, majör vücut hareketlerine ve AFI' sine bakılan biyofizik profil skorlama yöntemidir.

## 1.2. Kisspeptinler

Kisspeptinler, Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan RF-Amid yapıda bir nöropeptid ailesidir (C-terminal'de arginin-fenilalanin içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir). Bu genin ürünü öncül kisspeptin, 145 amino asit içeren Kiss-1 proteindir. Kiss-1 geninin ürünleri meme kanseri ve melanoma metastazını baskılar, bu nedenle Kiss-1 geninin 54 amino asitlik ürünü “metastin” (aka kisspeptin54) olarak isimlendirilmiştir (110).

Daha sonraları kisspeptin-54'ün daha kısa fragmanlarının da olduğu saptanmış ve bunların hepsine birden “kisspeptinler” adı verilmiştir. Bu ürünlerin hepsi GPR54 reseptörüne bağlanıp aktive etmektedirler (111). GPR54 ve ligandı ilk olarak kanser araştırmaları yapan bir grup biyolog tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar tarafından GPR54 reseptörüne ait ligandın meme kanseri ve melanomalarda tanımlanmış olan bir metastaz süpresör geni olan Kiss-1 geninin ürünü olduğu gösterilmiştir. Kiss sözcüğündeki “ss” takısı süpresör diziyi (suppressor sequence) ifade etmektedir ve bu gen bölgesi Hershey, Pensilvanya'da keşfedildiği için bu yörenin meşhur Kiss çikolatasına ithafen “Ki” öneki getirilerek gene Kiss-1 geni adı verilmiştir (112-114).

Kisspeptin'in GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz-C aktive olur ve intrasellüler inozitol (1, 4, 5) trisfosfat ve  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artar, ERK ve P38 mitojen-aktif protein kinaz yolu aktive olur (115, 116)

Bugüne kadar tanımlanmış bütün RF-Amidlerinin direk ya da indirek olarak üreme-nöroendokrin aksı üzerinde etkin oldukları gösterilmiştir (117).

Kisspeptinin dolaşımdaki ve dokulardaki major formu 54 amino asit kalıtı içeren metastindir. Bunun yanısıra 10, 13 ve 14 amino asit kalıtı içeren daha kısa formları (Kisspeptin-14, Kisspeptin-13 ve Kisspeptin-10) da doğal olarak bulunmaktadır. Metastinde olduğu gibi bütün kisspeptin formlarının C-terminal'inde Arg-Phe-NH<sub>2</sub> motifi bulunur (111, 118, 119).

### 1.2.1. Hamilelikte Kisspeptin Sentezi

Kisspeptin'in santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (120).

Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerde plazma kisspeptin konsantrasyonu düşüktür, hamilelikte ise bu düzey önemli derecede artar. Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerdeki ortalama kisspeptin (Kp) konsantrasyonu 1,3 fmol/ml olarak bulunmuştur. Hamileliğin ilk trimesterinde maternal plazmadaki ortalama kisspeptin düzeyi 1230 fmol/ml, ikinci trimesterde 4590 fmol/ml, üçüncü trimesterde ise 9590 fmol/ml olarak saptanmıştır. Doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin derişiminin normal düzeye (7,6 fmol/ml) döndüğü bildirilmiştir (121).

Hamilelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır. Fizyolojik önemi henüz bilinmemekle birlikte büyüme hormonu gibi davrandığı, trofoblast implantasyonunu ve invazyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir (5, 121, 122).

### **1.2.2. Kisspeptinlerin Etkileri**

Pankreas adacıklarında GPR54 ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptin ve GPR54 ün pankreas B hücreleri üzerinde önemli regülatuar fonksiyonları olduğu belirlenmiştir. Kisspeptinin pankreas B hücreleri üzerinde direkt etki gösterdiği A ve D hücreleri üzerinde parakrin etki gösterdiği ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ratlarda intravenöz verilen Kisspeptin-10'un doza bağımlı olarak in vivo ve in vitro artmış insülin seviyesine yol açtığı Kisspeptin-13'ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmedeği tespit edilmiştir (123, 124). Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptin'in ovulasyonda rol oynayabileceği öne sürülmüştür (125).

Periferik dolaşımdaki kisspeptinler kan-beyin bariyerini aşarak ve/veya direk GnRH nöronları üzerine etki ederek fonksiyonlarını göstermektedirler. 2003 yılında Seminara ve ark. plasental kaynaklı kisspeptinlerin hamilelikte yüksek seks steroidi düzeyine rağmen gonadotropin sekresyonunun devam etmesinden sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir (126). Farklı bir grup araştırmacı ise son zamanlardaki çalışmalarının sonucunda hamilelikteki yüksek kisspeptin düzeyinin GPR54'ü desensitize ederek hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) aksı baskıladığını düşünmektedirler (127).

Kiss-1 ve GPR54 ekspresyonundaki değişikliklerin ergenlik yaşının belirlenmesinde etkin olduğu düşünülmektedir (128).

Gottsche ve ark. (129) 2004 yılında beyin GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss-1 mRNA'larının ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir. Bu bölgeler Arc nükleus, periventriküler nükleus ve anteroventralperiventriküler nükleus (AVPV)'dur. Seminara ve ark. farelerdeki GPR54 geninin delesyonu sonucunda farelerin ergenliğe geçemediğini göstermişlerdir (130). De Roux ve ark. (131) ve Seminara ve ark. (132) eş zamanlı olarak yaptıkları çalışmalar sonucunda idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konmuş hastaların çoğunun GPR54 mutasyonuna sahip olduğunu açıklamışlardır. Bu hastalar, GPR54 KO (knock out) fareler gibi, hipogonadotropik hipogonadizm ve ergenliğe geçememenin dışında sağlıklıdırlar. Bunlardan çok kısa bir süre sonra Funes ve ark. (133) kendi GPR54 KO farelerinde de aynı fenotipik özellikleri gözlediklerini bildirmişlerdir.

Bu bulgular, farelerde ve insanlarda GPR54 reseptörünün pubertede esansiyel bir rolünün olduğunu ve ergenliğe geçişte moleküler bir koridor gibi davrandığını göstermektedir.

GPR54 sinyal sistemi migrasyonu önler bu özelliğinden dolayı kisspeptin-54 metastin olarak da bilinmektedir. Bu etkiyi odak noktadaki adhezyon kinaz'ı indükleyerek gösteriyor olabilir. Bu indüksiyon hücrelerin yapışarak bir arada kalmasını sağlar (111).

Vücut-kitle indeksi ve beslenme, ergenlik yaşının belirlenmesinde rol oynayan önemli faktörlerdir. Leptin sinyalizasyonundaki bozukluklar (reseptör ve peptid düzeyindeki) obezite ve hipotalamik hipogonadizme neden olur (126). Leptin eksikliği olan farelerin arkuat (Arc.) nükleusundaki Kiss-1 mRNA düzeyinin düşük olduğu ve leptin tedavisi ile konsantrasyonun arttığı bildirilmiştir (134). Diabetik sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise yine leptin tedavisi ile hipotalamustaki Kiss-1 mRNA düzeyinin normal düzeylere ulaşabildiği fakat insülin replasmanının ise hiç bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (135). Kisspeptinlerin hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda oluşan sinyaller medyan eminenslerden portal hipofizyel dolaşıma GnRH salınmasını sağlar. GnRH hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını gerçekleştirir (126). Kisspeptinlerin GnRH nöronlarındaki yegane reseptörünün GPR54 olduğu ve birincil işlevinin de GnRH sekresyonunu desteklemek olduğu düşünülmektedir (110).

Navarro ve ark. (128). seks steroidlerinin östrojen, testosteron hipotalamustaki Arc. nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Bu araştırmacıların hipotezine göre dolaşımdaki artmış E ve T düzeyleri Arc. nükleusta kisspeptinlerin ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe ederek GnRH nöronlarından GnRH salınımını azaltır. Dolaşımdaki E ve T düzeyleri düştüğü zaman ise bu inhibisyon ortadan kalkar ve Arc. nükleusta kisspeptin sentezi uyarılır, böylece GnRH salınımı artar (110, 128). Smith ve ark. (136) yaptıkları çalışma bu hipotezi çürütmektedir, bu araştırmacılar seks steroidlerinin beynin bazı bölgelerinde Kiss-1 mRNA ekspresyonunu indüklerken bazı bölgelerde bu ekspresyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Erkek farelerle yapılan çalışmada testosteronun Arc. nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ederken AVPV'da Kiss-1 mRNA ekspresyonunu stimüle ettiğini göstermişlerdir. Arc. nükleustaki steroid-bağımlı inhibisyona hem androjen reseptörünün (AR) hemde östrojen reseptör- $\alpha$  ( $ER_{\alpha}$ ) nın birlikte eşlik ettiği düşünülmektedir (137).

Ön beyindeki nükleuslarda Kiss-1 mRNA regülasyonunun farklı olması HPG aksta Kiss-1'in değişik fizyolojik fonksiyonlarının ortaya çıkmasında önemlidir. Arc nükleus, GnRH ve gonadotropin sekresyonu için negatif feedback regülasyon merkezi olarak, AVPV ise dişilerdeki LH dalgasından sorumlu pozitif feedback regülasyon merkezi olarak görev yapar (110).

Anteroventralperiventriküler nükleus dişilerde erkeklerdekinden daha büyüktür. Hatta AVPV'daki nöronların GnRH nöronları ile sinaps yaptığı düşünülmektedir. AVPV'de  $ER_{\alpha,\beta}$  ve PR bol miktarda bulunur. Bunlar ligandları ile bağlandıklarında LH sekresyonunu arttırarak LH dalgasına neden olurlar. Dişilerde E-bağımlı Kiss-1 mRNA indüksiyonu preovülasyondaki GnRH/LH dalgasında da rol oynuyor olabilir (110). AVPV'da Kiss-1 mRNA ekspresyonu dişilerde erkeklerdekinden daha fazladır. Bu da AVPV'deki kisspeptin nöronlarının görevinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini işaret eder. Bu nöronların, dişilerde GnRH/LH dalgasının oluşumunda erkeklerde ise seksüel davranışların düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. AVPV'den farklı olarak Arc nükleustaki Kiss-1 mRNA düzeyi dişilerde ve erkeklerde aynıdır. Bu da Arc. nükleustaki kisspeptin nöronlarının dişilerdeki ve erkeklerdeki görevinin aynı olduğunu işaret etmektedir. Bu bölgede gonadotropin sekresyonunun gonadal steroidler

tarafından negatif feedback inhibisyonunda kisspeptinlerin görev aldığı ifade edilmektedir (110).

2003 yılında yapılan bir çalışmada insanlarda ve farelerde GPR54 genindeki mutasyonların idiopatik hipogonadotropik hipogonadizme (IHH) neden olduğu ifade edilmiş; hem farelerde hem de insanlarda gonadotropin sekresyonunun yapılamadığı halde ekzojen olarak GnRH verildiğinde hipofizden FSH ve LH salınımının gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada GPR54KO fareler ile kontrollerin hipotalamus ekstraktlarındaki GnRH konsantrasyonunun benzer olduğu saptanmıştır (132). Bu veriler GPR54'ün GnRH salınımında rol oynadığını doğrulamaktadır.

Kiss-1 ve GPR54 reseptörünün reproduktif nöroendokrinolojideki rollerinin araştırılması bugüne kadar açıklanamamış birçok mekanizmanın çözülmesine yardımcı olacaktır.

Kisspeptinlerin anti-metastatik özelliği vardır. Bu alandaki çalışmalar bize metastaza neden olan moleküler sinyallerin anlaşılmasında ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde de yol gösterecektir (138).

Kisspeptinler aterosklerotik plak formasyonunda rolü olan, plasentasyon ve kanser metastaz angiogenezisini artıran MMP-2 ve MMP-9 aktivitesini azaltır(139).

Bilban ve ark. plasental kisspeptin-10'un kollajenaz aktivitesini ve ilk trimesterde trofoblast hücrelerin migrasyon ve invazyonu azalttığını açıklamışlardır (5)

Plasenta tarafından üretilen kisspeptinlerin araştırılması, implantasyon ve plasenta biyolojisini anlamamıza yardımcı olacak ve ayrıca preeklampsia ve plasenta previa gibi gebelik komplikasyonlarının tedavisinde yeni yaklaşımların oluşmasına katkıda bulunacaktır. Yapılan çalışmalarda İUGG ve preeklampside kisspeptin düzeylerinin azaldığı görülmüştür (140). 28-37.gestasyonel haftalardaki preterm doğumlarda plazma kisspeptin seviyeleri değişmezken, plasental kisspeptin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (141).

İntrauterin gelişmenin devam etmesi yeterli oksijen ve besin desteği ile mümkün olmaktadır. Bu durum uteroplental dolaşımın gebelik boyunca devam eden değişim ve gelişimi ile gerçekleşmektedir (3).Plasenta fetal yaşamın devam etmesi için besin ve solunum desteği sağlayan organdır. Bu nedenle plasentanın yapı ve fonksiyonundaki bozukluklar İUGG'den sorumludur (4). Gebeliğin 1.trimesterde

trofoblast hücrelerinin maternal desiduaya invazyonu başarılı bir embriyolojik gelişim için anahtar prosedürdür. Fetal hayatın başlangıcında trofoblast invazyonu insan implantasyonun kritik bir evresi olup fetal gelişim için gereklidir ve kontrollü invazyonun bir örneğidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kisspeptinlerin plasentada yoğun bir şekilde ifade edildiği ve trofoblastlar üzerinde parakrin ve endokrin regülatör fonksiyonları olduğu Kisspeptin-10 un trofoblast migrasyon ve invazyonunu inhibe ettiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (5).

Bu çalışma ile sağlıklı gebeler ile intrauterin gelişme geriliği olan gebelerin serum Kisspeptin-10 düzeyleri karşılaştırılmış ve intrauterin gelişme geriliği etyolojisinde kisspeptin-10'nun rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Haziran 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, FÜTF Dekanlığı Etik Kurul onayı alındıktan sonra FÜBAP tarafından (proje no1903, onay tarihi; 22.12.2009) desteklenmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

### 2.1. Grupların Belirlenmesi

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği'ne yatırılan İUGR tanısı konulan, 30 gebe dahil edildi. Ayrıca 30 normal gebe kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan detaylı bir anamnez alınarak demografik özellikleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı, obstetrik muayeneleri yapıldı, SAT'a (son adet tarihi) dayalı gebelik haftası belirlendi, obstetrik ultrasonografileri yapıldı.

Klinik parametreler olarak anne yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi, gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), SAT tespit edilerek, kan basıncı ölçülerek kayıtları tutuldu.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve erken dönemde yapılan ultrasonografik ölçümlerle bulunan değerler onaylandı. Son adet tarihini bilmeyen hastalarda erken dönemde yapılan ultrasonografi ile saptanan gebelik haftası dikkate alındı.

Tüm olgularda; ultrasonografik olarak biparietal çap, femur uzunluğu, abdominal çevrenin ölçüleri kullanılarak Hadlock formülüne göre hesaplanmış tahmini fetal ağırlıklar not edildi. Ayrıca amniotik sıvı indeksleri ve plasenta yerleşimleri kaydedildi. Ultrasonografide 4 kadranda amniotik sıvı vertikal olarak ölçüldü. Dört kadranda toplamının 5 cm'den az olması oligohidramnios olarak değerlendirildi. Çoğul gebelikler ve fetal anomali tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tahmini fetal ağırlıkları 10. Persentilin üzerinde olanlar Kontrol grubuna alındı (n:30). Tahmini fetal ağırlığı 10. persentilin altında olanlar ise intrauterin gelişme geriliği tanısı ile çalışma grubuna dahil edildi (n:30).

Renkli doppler ultrasonografi ile yapılan ölçümler Voluson 730 Pro Renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. İncelemelerde 3.5 MHz konveks prob kullanıldı.

Renkli doppler ultrasonografide umblikal arter ve uterin arterler'e ait akım paternleri değerlendirilerek Doppler indeksleri ölçüldü. Bu damarlarda akımı değerlendirmek için; pulsatile indeksi, rezistivite indeksi ve sistol / diastol (S / D) oranı ölçüldü.

Doppler ölçümleri gebeler supin ve hafif sola dönük pozisyonda gerçekleştirildi. Tüm Doppler indekslerinin ölçümü sırasında fetal solunum ya da hareketin olmamasına dikkat edildi. Elde edilen dalga formlarının en az beş kardiyak siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı. Ölçümler esnasında gebede kontraksiyon olmamasına dikkat edildi.

Maternal sağ ve sol alt kadranda önce eksternal iliak arter ardından onun medialinde uterin arterler gözlemlendikten sonra, proba uygun açı verilerek her iki uterin arter rezistans indeksi, pulsatile indeksi ve sistol / diastol oranı ( Uterin Arter RI, PI ve S / D) ölçüldü. Diastol sonu çentiklenme, akım kaybı veya ters akım varlığı kaydedildi. Daha sonra umblikal arterin plasentaya girişine en yakın yerden umblikal arter rezistans indeksi, pulsatile indeksi ve sistol / diastol oranı ( Uterin Arter RI, PI ve S / D) ölçüldü. Uterin arter ve umblikal arter RI, PI ve S / D değerleri 95. Persentilin üzerinde olanlar patolojik kabul edildi.

## **2.2. Çalışma Dışına Alınan Hastalar**

Çalışmaya alınan gebelerin hiçbirinde kötü obstetrik öykü, maternal veya fetal problem mevcut değildi. Takiplerde çoğul gebelik, preeklampsi, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, kronik inflamasyon (SLE, romatoid artrit vb.) , IUGR yapan enfeksiyonlar (sitomegalo virus, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toksoplazma), fetusta konjenital anomali tespit edilenler, gebelikte uzun süreli sigara kullanımı, esrar veya kokain bağımlılığı, alkol alışkanlığı olan olgular çalışma dışında tutuldu.

## **2.3. Kan Örneklerin Toplanması**

Kan örnekleri, 24-42.gebelik haftasında bulunan tüm olgularda ilk vizitte sabah saat 0900-1000 arasında alındı. Hastaların rutin biyokimyasal parametrelerinin çalışılması

için biyokimya tüplerine; 5 mL kan örneği; kisspeptin düzeyleri için ise 2 ‘şer mL kan örnekleri aprotinin eklenmiş EDTA lı tüplere alındı. Tüm kan örnekleri 2500 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek rutin analizler ve kisspeptin düzeyleri çalışıldı. Kisspeptin düzeyleri çalışılmaya kadar plazma örnekleri -70 °C’ de derin dondurucuda saklandı. Kisspeptin düzeyleri; Phoenix Pharmaceuticals, INC. Human kisspeptin-Eliza kiti kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde çalışıldı.

#### **2.4. Biyokimyasal Ölçümler**

Laboratuar parametreleri olarak çalışmaya dahil edilecek tüm olgulardan, ilk vizitte (tanı konulduğunda) kisspeptin, glukoz, BUN (kan üre azotu), kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz) ,Tam kan sayımı (Hemogram), Tam idrar tetkiki (TİT) için örnekler alındı. Yenidoğanın; doğum ağırlığı, apgar skorları, umbilikal kordon kan gazı analizi belirlenerek, veriler not edilmiştir.

Her iki gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerinde belirlenen kisspeptin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak İUGG ile ilişkileri araştırıldı.

#### **2.5. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 12.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde Independent-Samples T Test kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak ifade edildi. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık  $P < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışma grubu; intrauterin gelişme geriliği saptanan 30 gebe, kontrol grubu; tamamen sağlıklı 30 gebe idi. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar yaş ortalamaları, BMI, gebelik haftaları, gravida, parite, abortus, küretaj ve yaşayan açısından benzerdi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri

	<b>Çalışma grubu (n:30) (Ortalama±SD)</b>	<b>Kontrol grubu (n:30) (Ortalama±SD)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	28.06±6.38	28.03±5.06	0.982
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.09±0.93	29.17±0.54	0.675
<b>Gebelik Haftası</b>	37.73±1.79	37.80±1.78	0.886
<b>Gravida (Medyan)</b>	2.56±2.09	2.40±1.54	0.727
<b>Parite (Medyan)</b>	1.30±2.07	0.96±1,12	0.442
<b>Abortus (Medyan)</b>	0.26±0.52	0.40±1.00	0.521
<b>Küretaj (Medyan)</b>	0.01±0.01	0.03±0.18	0.321
<b>Yaşayan (Medyan)</b>	1.13±1,97	0.93±1.08	0.629

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Çalışma ve kontrol grupları biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı. Biyokimyasal parametreler Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 4’de belirtildiği gibi Kisspeptin-10 düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p<0,05).

Çalışma grubundaki olguların sistolik kan basıncı değerleri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,111).

Çalışma grubundaki olguların daistolik kan basıncı değerleri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,056).

Yenidoğan ağırlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Çalışma grubun ortalama yenidoğan ağırlığı kontrol grubu olgularından anlamlı şekilde düşüktür.

Apgar değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Çalışma grubun ortalama apgar değerleri kontrol grubu olgulardan anlamlı şekilde düşüktür (p<0,05).

Umbilikal arter PH seviyesine göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4).

**Tablo 3.** Çalışma ve Kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

	<b>Çalışma grubu (n:30) (Ortalama±SD)</b>	<b>Kontrol grubu (n:30) (Ortalama±SD)</b>	<b>P değeri</b>
<b>WBC (K/uL)</b>	11,51±2,63	11,31±3,29	0,793
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	12,48±1,30	12,28±1,55	0,608
<b>Hemotokrit (%)</b>	37,01±3,45	36,18±4,07	0,395
<b>Trombosit (K/uL)</b>	265,20±81,41	248,21±81,24	0,422
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	78,43±14,06	78,56±13,73	0,970
<b>AST (U/L)</b>	23,60±7,58	21,26±7,88	0,247
<b>ALT (U/L)</b>	13,93±7,00	14,16±9,05	0,911
<b>LDH (U/L)</b>	262,70±80,29	233,66±72,88	0,148
<b>Üre (mg/dL)</b>	19,86±5,64	17,50±5,74	0,113
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,76±0,11	0,73±0,09	0,401
<b>Na (mmol/L)</b>	136,43±3,53	137,20±1,86	0,297
<b>K (meq/L)</b>	4,18±0,25	4,13±0,31	0,475
<b>Ca (mg/dL)</b>	9,16±0,70	9,28±0,45	0,412

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

**Tablo 4.** Bakılan parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması

	<b>Çalışma grubu (n:30) (Ortalama±SD)</b>	<b>Kontrol grubu (n:30) (Ortalama±SD)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Kisspeptin-10 (pg/mL)</b>	3159,96 ±1345,74	4456,50 ±2989,32	0,034
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.09±0.93	29.17±0.54	0.675
<b>Gebelik Haftası</b>	37.73±1.79	37.80±1.78	0.886
<b>Sistolik tansiyon (mmHg)</b>	117,50 ±5,98	113,66±11,51	0,111
<b>Diastolik tansiyon (mmHg)</b>	79,50±6,99	75,83 ±7,55	0,056
<b>Yenidoğan ağırlığı (gr)</b>	2312,83±381,30	3303,00±404,46	0,001
<b>Umbilikal arter PH</b>	7,33±0,09	7,34±0,06	0,510
<b>1.Dakika Apgar</b>	7,83±0,94	8,70±0,74	0,001
<b>10.Dakika Apgar</b>	9,43±0,81	9,83±0,46	0,023

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Çalışma grubundaki olguların umblikal arter RI değerleri, kontrol grubu olgularının umblikal arter RI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışma grubundaki olguların umblikal arter PI değerleri, kontrol grubu olgularının umblikal arter PI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışma grubundaki olguların umblikal arter S / D değerleri, kontrol grubu olgularının umblikal arter S / D değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışma grubundaki olguların uterin arter RI değerleri, kontrol grubu olgularının uterin arter RI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışma grubundaki olguların uterin arter PI değerleri, kontrol grubu olgularının uterin arter PI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışma grubundaki olguların uterin arter S / D değerleri, kontrol grubu olgularının uterin arter S / D değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışma grubu ve kontrol grubu olguların Doppler bulguları tablo 5’de sunulmuştur.

**Tablo 5.** Doppler bulgularının gruplara göre değerlendirilmesi

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol grubu (n:30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Umblikal arter RI</b>	0,67±0,07	0,53±0,05	0,001
<b>Umblikal arter PI</b>	1,10±0,35	0,77±0,13	0,001
<b>Umblikal arter S / D</b>	3,24±0,44	2,08±0,27	0,001
<b>Uterin arter RI</b>	0,65±0,07	0,44±0,08	0,001
<b>Uterin arter PI</b>	1,13±0,27	0,66±0,19	0,001
<b>Uterin arter S / D</b>	3,08±0,51	1,82±0,27	0,001

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık  $P<0,05$ )

Amniotik sıvı indeksi değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulundu. ( $p<0,05$ ). Çalışma grubundaki olguların %43,33'ünde oligohidramnios tespit edilirken; Kontrol grubundaki olguların %3,33'ünde oligohidramnios saptandı.

Uterin arter diastolik çentik varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulundu. ( $p<0,05$ ). Çalışma grubundaki olguların %36,66'sında diastolik çentik görülürken; kontrol grubundaki olguların %3,33'ünde diastolik çentik vardı.

Çalışma ve kontrol olguların uterin arter diastolik çentik varlığına ve AFI değerlerine göre karşılaştırılması tablo 6 ve 7'de sunulmuştur.

**Tablo 6.** Grupların uterin arter diastolik çentik varlığına göre değerlendirilmesi

		<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol grubu (n:30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Uterin arter diastolik çentik</b>	<b>var</b>	11 (%36,66)	1 (%3,33)	0,001
	<b>yok</b>	19 (%63,33)	29 (%96,66)	

(Ortalama  $\pm$  standart sapma. İstatistiksel anlamlılık  $P<0,05$ )

**Tablo 7.** Grupların AFI'ye göre değerlendirilmesi

		<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol grubu (n:30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>AFİ</b>	<b>Oligohidramnios</b>	13 (%43,33)	1 (%3,33)	0,001
	<b>Normal</b>	17 (%56,66)	29 (%96,66)	

(Ortalama  $\pm$  standart sapma. İstatistiksel anlamlılık  $P<0,05$ )

Gruplar arasında yapılan korelasyon testinde Kisspeptin-10 ile doğum kilosu arasında pozitif korelasyon ( $r 0,302$ ) tespit edildi.

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, intrauterin gelişme geriliği olan gebe grubunda serum Kisspeptin-10 düzeyleri, sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Çalışma ve kontrol gruplarının Kisspeptin-10 serum düzeyleri sırasıyla  $3159,96 \pm 1345,74$  pg/mL ve  $4456,50 \pm 2989,32$  pg/mL idi. Gruplar arasında yapılan korelasyon testinde Kisspeptin-10 ile doğum kilosu arasında pozitif korelasyon ( $r = 0,302$ ) tespit edildi. Çalışmamızdaki tüm Doopler bulguları, PH değerleri, doğum kiloları literatür çalışmaları ile uyumluydu.

Kisspeptinlerin gebelikteki fizyolojik rolleri henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte kisspeptinlerin plasenta sinsityotroblastlarında reseptörü ile birlikte yoğun olarak bulunduğu bilinmektedir. Gebelikte seviyeleri progresif olarak gebelik öncesi seviyelerine göre 7000 kat artması ve doğum sonrası gebelik öncesi düzeylerine düşmesi, bu molekülün feto-maternal fonksiyonlarının olduğunu akla getirmektedir (5, 121, 122).

Gebelik komplikasyonları içerisinde yer alan intrauterin gelişme geriliği, gebeliğin son yarısı boyunca maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olan en yaygın problemlerdendir. Perinatal mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyen intrauterin gelişme geriliğinin saptanarak uygun şekilde takibinin yapılması önemlidir (66). Fetal büyüme kısıtlılığının tanı kriterleri ve etiyolojik faktörleri tartışmalı konulardır. Son yıllarda çalışmalar plasental nedenler üzerinde yoğunlaşmıştır.

İntrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinde plasenta yatağında meydana gelen değişikliklerin rolü olduğu değişik çalışmalarda araştırılmıştır. İntrauterin gelişme geriliği gelişen gebelerde klinik bulgular ortaya çıkmadan aylar önce plasenta yatağında patolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (142-145). Khong ve ark. (144) 1986 yılında yaptıkları çalışmada, intrauterin gelişme geriliği olgularında spiral arterlerin bir kısmında boylu boyunca hem desidua hem de miyometriyal tabakalarda trofoblastik invazyonun oluşmadığını gösterdiler.

Trofoblast invazyonunda TGF-1 $\beta$ , oksijen, GnRH, TNF-alfa gibi kisspeptinlerin de yakın bir zamanda trofoblast invazyonunun ek modülatörü olduğu belirlenmiştir. Trofoblast invazyonu tümör invazyonuna benzer. GPR54 sinyal sistemi migrasyonu önler, bu etkiyi odak noktadaki adhezyon kinaz'ı indükleyerek gösteriyor olabilir. Bu indüksiyon hücrelerin yapışarak bir arada kalmasını sağlar.

Kisspeptinler tümör metastazına engel olduğu gibi trofoblast invazyonunu da engeller (5). Bilban ve ark. (5) plasental Kisspeptin-10'un kollajenaz aktivitesini ve ilk trimesterde trofoblast hücrelerinin migrasyon ve invazyonunu azalttığını açıklamışlardır. Özellikle Kisspeptin-10'nun bu etkisi en fazladır. Trofoblast invazyonunun bu mükemmel kontrolünde bir aksama geniş spektrumlu bir gebelik anormalliğine yol açar. Yapılan çalışmalarda trofoblastik invazyonun aşırı olması durumunda pl.accreata pl.increata ve pl.percreata gibi aşırı invazyon durumları oluşurken, yetersiz invazyon durumunun intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsiye neden olduğu düşünülmektedir (150, 151). Böylelikle uygun trofoblast invazyonu anne sağlığı ve yeterli fetus gelişimi için son derece büyük öneme sahiptir.

Literatürde son yıllarda yapılan bir çalışmada gebeliğin 16-20. haftasında bakılan kisspeptin seviyeleri, takiplerinde intrauterin gelişme geriliği gelişen olgularda düşük düzeyde tespit edilmiştir (140). Bu çalışma bizim çalışmamız ile benzerdir. Ancak bizim çalışmamız term gebelerdeki intrauterin gelişme geriliği vakalarında bakılmıştır, bu çalışmada ise 16-20. gebelik haftalarında düşük bulunan kisspeptin seviyeleri olan hastalarda daha sonraki takiplerinde intrauterin gelişme geriliği geliştiği bulunmuştur (140).

Çalışmamızda intrauterin gelişme geriliği olan olgularda Kisspeptin-10 düzeylerinin düşük bulunmasını, Kisspeptin-10'nun trofoblast hücrelerinin migrasyon ve invazyonu üzerine olan inhibisyonu sonucu olduğu düşünülebilir, nitekim, intrauterin gelişme geriliği etyopatogenezinde trofoblastik invazyon yetersizliğinin olabileceği düşünülmektedir, Kisspeptin-10'nun trofoblast invazyon ve migrasyonu üzerine olan inhibisyon etkisi düşünüldüğünde belki de intrauterin gelişme geriliğinde yetersiz olan trofoblastik invazyona bir koruyucu mekanizma olarak Kisspeptin-10'ün düşük kaldığı da düşünülebilir.

Kisspeptin-10 ile doğum kilosu arasında pozitif korelasyon tespit ettik bu da Kisspeptin-10'nun intrauterin gelişme geriliği etyopatogenezin rol oynayabileceği hipotezimizi desteklemektedir.

Intrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda amniyon mayisi incelenmiş ve oligohidramnios görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir(152). Nicolaidis ve ark.(153), intrauterin gelişme geriliği olan vakaların %50'sinde oligohidramnios tespit etmişlerdir. Bu durum intrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda idrar miktarının

azalmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda, intrauterin gelişme geriliği olan olgularda %43,33 oranında oligohidramnios saptandı. Çalışma grubunda, kontrol grubuna oranla oligohidramnios anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Literatüre bakıldığında henüz oligohidramnios ile kisspeptin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi plasental yetmezlik görülen durumlarla oligohidramnios birlikteliğinin sık olması, oligohidramnios gelişiminde kisspeptinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Uteroplental ve fetoplental dolaşımın gelişimindeki bozukluğun da fetal büyümede rol oynadığı gösterilmiştir. Maternal plasental sirkülasyona baktığımızda trofoblastlar spiral endometrial arterleri invaze eder ve onları dilate olmuş geniş uteroplental arterlere dönüştürür. Sonuç olarak uteroplental damarlardaki akım direnci giderek azalır ve intervillöz boşluğa akan maternal kan akımı artar (27, 28).

Trofoblastik invazyon ve sonrasında gerçekleşen uteroplental vasküler remodeling mekanizmasında oluşan herhangi bir defekt vasküler yetmezlikle ve büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir. Vasküler remodeling sürecindeki defekt ile oluşan impedans artışı, uterin arter Doppler velosimetresine de yansır (105, 154).

Literatürde son yıllarda yapılan bir çalışmada Kisspeptin-10, Kisspeptin-13 ve Kisspeptin-54'ün insan koroner arter ve umbilikal ven dokularında izole edildiği ve bu dokularda endotel bağımsız güçlü birer vazokonstriktör oldukları ve bu Kisspeptin'ler içinde en güçlü vazokonstriktör etkisi olanın Kisspeptin-10 olduğu bulundu(139).

Kisspeptinlerin damarlarda eksprese edildiğinin ve güçlü vazokonstriktör olduğunun bulunması ile sadece antiangiogenik faktör olarak değil aynı zamanda tümöre giden kan akımını azaltıcı ajanlar olmaları ile kanser tedavisinde olası hedefler haline gelmişlerdir (139).

Çalışmamızda intrauterin gelişme geriliği olan olgularda uterin ve umbilikal arter RI, PI ve S / D değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulduk ( $p<0,05$ ). Uterin arter ve umbilikal arterlerde direnci ifade eden bu indekslerdeki artma intrauterin gelişme geriliği olan olgularda beklenen bir bulgu olmasına rağmen patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Burada kisspeptinlerin koroner arter ve umbilikal ven üzerine olan vazokonstriktör etkisi düşünüldüğünde belki de umbilikal

arter ve uterin arter üzerine olabilecek vazokonstriktör etki ile bu olayda rol oynayabilirler. Kisspeptinin umbilikal vende vazokonstriktör olarak bulunması kisspeptinin gebelikte sadece trofoblast invazyonundan çok daha kompleks rollerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Kisspeptinin son yıllarda bulunan bir peptit olmasına rağmen bu peptinin potansiyel fizyolojik rolleri ile ilgili hızlı gelişmeler izlenmiştir. Ancak kisspeptinin gebelikteki rolü ile ilgili pek çok cevaplanmamış soru bulunmaktadır. Kisspeptinler hem tümörler gibi patolojik durumların invazyonunda hem de gebelikte trofoblast invazyonu gibi fizyolojik durumlarda regülatör rol oynadığı düşünülmektedir (5, 155). Kisspeptin düzeylerinin ölçümü gestasyonel trofoblastik hastalıklar için kullanışlı olduğu, ayrıca intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi zayıf plasantasyonun olduğu gebeliklerde de kisspeptin ölçümünün kullanışlı bir marker olduğu gösterilmiştir(140, 156). Kisspeptinin angiogenezi regüle edici özeliği ilgiçtir. Menstruasyon ve gebelik gibi angiogenezin fazla olduğu dönemlerdeki fizyolojik etkileri araştırılmaya değerdir.

Sonuç olarak; Çalışmamızda Kisspeptin-10 seviyelerinin düşük bulunması ve daha önceki çalışmada yine kisspeptinlerin intrauterin gelişme geriliğindeki düşük seviyeleri, kisspeptinlerin trofoblast invazyon regülasyonu üzerindeki etkileri, umbilikal vende vazokonstriktör etkileri ve sağlıklı bir trofoblastik invazyonun normal bir fetal gelişme için gerekliliği düşünüldüğünde, intrauterin gelişme geriliği yapan diğer nedenler ekarte edildiğinde etyopatogeneze rolleri olabileceğini kanısına varıldı. Kisspeptin-10 düşük seviyelerinin mi İUGG'ye sebep olduğu, yoksa intrauterin gelişme geriliği de mi kisspeptin seviyelerinin düştüğü bu çalışmada belirlenemedi. Bu nedenle moleküler ve hücresele düzeyde Kisspeptin-10'nun fetal büyüme kısıtlılığındaki rolünü kanıtlamak amacıyla daha fazla sayıda geniş ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Belkide bu çalışmalar ile İUGG gelişimini önceden tahmin etmek, tanı ve takibinde kisspeptin-10 marker olarak kullanılabilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490-496.
2. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: 137-148.
3. Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P, Kohlen G, Hair J, More IA, et al. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta* 1996; 17: 37-48.
4. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1049-1057.
5. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, et al. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci* 2004; 117: 1319-1328.
6. Cunningham GMP, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Larry CG, Clark S, et al. Fetal growth restriction. *Willims Obstetrics. Yirminci baskı. Appleton, Lange Connecticut* 1997: 839-851.
7. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 303-310.
8. Ylppo A. Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Fruhgeborenen. *Ztsch Kinderh* 1920; 24: 1-10.
9. Dunn PM. The search for perinatal definitions and standards. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1985; 319: 7-16.
10. Gruenwald P. Chronic Fetal Distress and Placental Insufficiency. *Biol Neonat* 1963; 5: 215-265.

11. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71: 159-163.
12. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 198-206.
13. Barker DJ. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 275-276.
14. Willocks J, Donald I, Duggan TC, Day N. Foetal Cephalometry by Ultrasound. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964; 71: 11-20.
15. Campbell S, Dewhurst CJ. Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet* 1971; 2: 1002-1006.
16. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1030-1038.
17. Combs CA, Jaekle RK, Rosenn B, Pope M, Miodovnik M, Siddiqi TA. Sonographic estimation of fetal weight based on a model of fetal volume. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 365-370.
18. Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Foster JM, Nelson KG, Hauth JC. Intrauterine growth retardation: standards for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 271-277.
19. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 163-168.
20. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108: 35-42.

21. Gruenwald P. Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 1112-1119.
22. Campbell S. Fetal growth. *Clin Obstet Gynaecol* 1974; 1: 41-65.
23. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 321-327.
24. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 9: 1044-1055.
25. Johnston LB, Clark AJ, Savage MO. Genetic factors contributing to birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: 2-3.
26. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 89-97.
27. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
28. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta* 2004; 25: 127-139.
29. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 271-286.
30. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the

umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1534-1542.

31. Todros T, Sciarrone A, Piccoli E, Guiot C, Kaufmann P, Kingdom J. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 499-503.
32. Cetin I. Placental transport of amino acids in normal and growth-restricted pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 50-54.
33. Jansson T, Ylven K, Wennergren M, Powell TL. Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction. *Placenta* 2002; 23: 392-399.
34. Constancia M, Angiolini E, Sandovici I, Smith P, Smith R, Kelsey G, et al. Adaptation of nutrient supply to fetal demand in the mouse involves interaction between the *Igf2* gene and placental transporter systems. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 19219-19224.
35. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 57-63.
36. Jansson N, Greenwood SL, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Leptin stimulates the activity of the system A amino acid transporter in human placental villous fragments. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1205-1211.
37. Creasy RK, Resnik R. Intrauterine growth restriction: *Maternal Fetal Medicine Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R (editors). W.B. Saunders Company Philadelphia. 1994: 558-573.
38. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-555.
39. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82: 83-90.

40. Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA. Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 609-614.
41. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 950-955.
42. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 963-967.
43. Weiner CP. Pathogenesis, evaluation, and potential treatments for severe, early onset growth retardation. *Semin Perinatol* 1989; 13: 320-327.
44. Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO, Nelson KG. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 625-630.
45. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 976-980.
46. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1773-1778.
47. Knox GE. Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 1978; 21: 352-358.
48. Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164-174.
49. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 463-467.

50. Gruenwald P. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 1120-1132.
51. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 968-974.
52. Cowles T, Tatlor S, Zneimer S. Association of confined placental mosaicism with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 273.
53. De Wolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 678-685.
54. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993; 4: 59-61.
55. Silver HM, Seebeck M, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 87-93.
56. Bernstein IM, Ziegler W, Stirewalt WS, Brumsted J. Angiotensinogen genotype and plasma volume in nulligravid women. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 171-173.
57. Croall J, Sherrif S, Matthews J. Non-pregnant maternal plasma volume and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 90-95.
58. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555-559.

59. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987; 80: 502-511.
60. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *Jama* 2003; 290: 2996-2999.
61. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 916-924.
62. Caruso A, Paradisi G, Ferrazzani S, Lucchese A, Moretti S, Fulghesu AM. Effect of maternal carbohydrate metabolism on fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 8-12.
63. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 624-632.
64. Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small-for-gestational age infant. *Semin Perinatol* 1988; 12: 84-94.
65. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1535-1541
66. Battaglia FC. Intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 1103-1114.
67. Raphael N, Michael, YD. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 99-107.
68. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003; 362: 1106-1111.
69. American Collage of Obstetricians and Gynecologits. Intrauterine Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin No. 12 Washington DC: ACOG; 2000.

70. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists. The Investigation and Management of the Small for Gestational Age Fetus. Guideline No. 31. RCOG; 2002.
71. Chauhan SP, Magann EF. Screening for fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 284-294.
72. Belizan JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, De Vicurna LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 643-646.
73. Persson B, Stangenberg M, Lunell NO, Brodin U, Holmberg NG, Vaclavinkova V. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 206-211.
74. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 295-307.
75. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Yeo L, Oyelese Y, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement with particular emphasis in the third trimester: a reliable predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 979-984.
76. Goldstein I, Reece EA, Pihu G, Bovicelli L, Hobbins JC. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1065-1069.
77. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 62-67.
78. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation. *J Reprod Med* 1987; 32: 540-542.
79. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 908-912.

80. Bobrow CS, Soothill PW. Fetal growth velocity: a cautionary tale. *Lancet* 1999; 353: 1460.
81. Seeds JW. Impaired fetal growth: ultrasonic evaluation and clinical management. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 577-584.
82. Berkowitz GS, Mehalek KE, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C, Berkowitz RL. Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 742-746.
83. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; 1: 675-677.
84. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 155-163.
85. Bassan H, Trejo LL, Kariv N, Bassan M, Berger E, Fattal A, et al. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 192-195.
86. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-570.
87. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
88. Burns PN. The physical principles of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound* 1987; 15: 567-590.

89. Ertan AK, Tanrıverdi HA, Schmidt W. Doppler Sonography in Obstetrics. In: Chervenak FA, Kurjak A, Jaypee Brothers (editors). In: Ian Donald Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2003: 395-421.
90. Tanrıverdi HA, Ertan AK. Gebelik sırasında maternal damarlarda Doppler sonografik fizyoloji. In: Ertan AK, Tanrıverdi HA (editors). Obstetri ve jinekolojide Doppler Sonografi. İstanbul Nobel Tıp Kitapevi, 2003: 122-130.
91. Cohen-Overbeek T, Pearce JM, Campbell S. The antenatal assessment of utero-placental and fetoplacental blood flow using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1985; 11: 329-339.
92. Ertan AK, Tanrıverdi HA, Schmidt W. Doppler Sonography in High Risk Pregnancy. In: Kurjak A (editor). *Textbook of Perinatal Medicine*. London: Informa Healthcare, 2006: 581-591.
93. Milnor WR. Pulsatile blood flow. *N Engl J Med* 1972; 287: 27-34.
94. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J* 1977; 2: 1450-1451.
95. Makikallio K, Tekay A, Jouppila P. Uteroplacental hemodynamics during early human pregnancy: a longitudinal study. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 49-54.
96. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571-577.
97. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP, Willoughby L. Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry--a prospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1406-1409
98. Wladimiroff JW, Huisman TW, Stewart PA. Fetal and umbilical flow velocity waveforms between 10-16 weeks gestation: a preliminary study. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 812-814.

99. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 23-30.
100. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, Hales JR, Alexander G, Bradley L, et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1443-1448.
101. Devoe LD, Gardner P, Dear C, Faircloth D. The significance of increasing umbilical artery systolic-diastolic ratios in third-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 684-687.
102. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Blattner P, Randolph G. Umbilical artery velocity waveforms and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 502-505.
103. Benson CB, Doubilet PM. Doppler criteria for intrauterine growth retardation: predictive values. *J Ultrasound Med* 1988; 7: 655-659.
104. Rochelson BL, Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, et al. The clinical significance of Doppler umbilical artery velocimetry in the small for gestational age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1223-1226.
105. Figueroa R, Maulik D (editors). Doppler velocimetry for fetal surveillance: adverse perinatal outcome and fetal hypoxia. *Doppler Velocimetry in Obstetrics and Gynaecology*. 2. Baskin, Heidelberg: Springer, 2005: 363-373.
106. Maulik D, Yarlagadda P, Youngblood JP, Ciston P. The diagnostic efficacy of the umbilical arterial systolic/diastolic ratio as a screening tool: a prospective blinded study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1518-1523
107. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *Bmj* 1988; 297: 1026-1027.

108. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994; 344: 1664-1668.
109. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 140-146.
110. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254: 91-96.
111. Kotani M, Dethoux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 34631-34636.
112. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1731-1737.
113. Lee JH, Welch DR. Identification of highly expressed genes in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. *Int J Cancer* 1997; 71: 1035-1044.
114. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999; 446: 103-107.
115. Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res* 1997; 57: 2384-2387.
116. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. A KiSS to remember. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 249-250.

117. Kriegsfeld LJ. Driving reproduction: RFamide peptides behind the wheel. *Horm Behav* 2006; 50: 655-666.
118. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 631-639.
119. Roa J, Tena-Sempere M. KiSS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol* 2007; 153: 132-140.
120. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 257-263.
121. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 914-919.
122. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T, et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1678: 102-110.
123. Bowe JE, King AJ, Kinsey-Jones JS, Foot VL, Li XF, O'Byrne KT, et al. Kisspeptin stimulation of insulin secretion: mechanisms of action in mouse islets and rats. *Diabetologia* 2009; 52: 855-862.
124. Silvestre RA, Egido EM, Hernandez R, Marco J. Kisspeptin-13 inhibits insulin secretion without affecting glucagon or somatostatin release: study in the perfused rat pancreas. *J Endocrinol* 2008; 196: 283-290.
125. Yılmaz B. Kisspeptin: Yeni bir endokrin düzenleyici mi? *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi Özet Kitabı*, 2006: 42.
126. Aparicio SA. Kisspeptins and GPR54--the new biology of the mammalian GnRH axis. *Cell Metab* 2005; 1: 293-296.

127. Dhillo WS, Murphy KG, Bloom SR. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 41-46.
128. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology* 2004; 145: 4565-4574.
129. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004; 145: 4073-4077.
130. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2129-2134.
131. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 10972-10976.
132. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-1627.
133. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1357-1363.
134. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 298-303.
135. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Roa J, Vigo E, Pineda R, et al. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes* 2006; 55: 2602-2610.

136. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 2976-2984.
137. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 3686-3692.
138. Navenot JM, Wang Z, Chopin M, Fujii N, Peiper SC. Kisspeptin-10-induced signaling of GPR54 negatively regulates chemotactic responses mediated by CXCR4: a potential mechanism for the metastasis suppressor activity of kisspeptins. *Cancer Res* 2005; 65: 10450-10456.
139. Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, G protein- coupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels. *Endocrinology* 2007; 148: 140-147.
140. Armstrong RA, Reynolds RM, Leask R, Shearing CH, Calder AA. Decreased serum levels of kisspeptin in early pregnancy are associated with intra-uterine growth restriction and pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2009; 29: 982-985.
141. Torricelli M, Galleri L, Voltolini C, Biliotti G, Florio P, De Bonis M, et al. Changes of placental Kiss-1 mRNA expression and maternal/cord kisspeptin levels at preterm delivery. *Reprod Sci* 2008; 15: 779-784.
142. Khong TY, Sawyer IH. The human placental bed in health and disease. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3: 373-377.
143. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 876-881.
144. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049-1059.

145. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 401-412.
146. Murray MJ, Lessey BA. Embryo implantation and tumor metastasis: common pathways of invasion and angiogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 275-290.
147. Strickland S, Richards WG. Invasion of the trophoblasts. *Cell* 1992; 71: 355-357.
148. Soundararajan R, Rao AJ. Trophoblast 'pseudo-tumorigenesis': significance and contributory factors. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 15-27.
149. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980; 1: 3-19.
150. Shih IM, Kurman RJ. New concepts in trophoblastic growth and differentiation with practical application for the diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997; 81: 266-272.
151. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 345: 1400-1408.
152. Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 370-373.
153. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 387-391.
154. Maulik D, Frances Evans J, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 219-227.

- 155.** Cho SG, Yi Z, Pang X, Yi T, Wang Y, Luo J, et al. Kisspeptin-10, a KISS1-derived decapeptide, inhibits tumor angiogenesis by suppressing Sp1-mediated VEGF expression and FAK/Rho GTPase activation. *Cancer Res* 2009; 69: 7062-7070.
  
- 156.** Dhillon WS, Savage P, Murphy KG, Chaudhri OB, Patterson M, Nijher GM, et al. Plasma kisspeptin is raised in patients with gestational trophoblastic neoplasia and falls during treatment. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 29: 878-884.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılı Gaziantep doğumluyum. İlk ve ortaokulu Akbudak İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Gaziantep İsmet Paşa Lise'sinde tamamladım. 1998 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 2004 yılında mezun oldum. 2004–2005 yılları arasında Adıyaman'da pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.