



**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ  
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**GELİŞME GERİLİĞİ OLAN VE OLMAYAN GEBELİKLERDE  
SERUM NESFATİN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR DENİZ ARIKAN**

**DR. SALİH SERİN  
UZMANLIK TEZİ**

**KAHRAMANMARAŞ/2014**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na**

Arş. Gör. Dr. Salih SERİN tarafından hazırlanan “**Gelişme Geriliği olan ve olmayan gebeliklerde serum Nesfatin-1 düzeylerinin incelenmesi**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

**Doç. Dr. DENİZ C. ARIKAN**  
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile **Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak tarihinde kabul edilmiştir.

<b>Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:</b>			<b><u>İmza:</u></b>
Başkan	Prof. Dr. Gürkan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Hakan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Deniz C. ARIKAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / ..... / 2014

**Prof. Dr. Mehmet Fatih KARAASLAN**  
Dekan Vekili

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Gürkan KIRAN'a, Doç. Dr. Hakan KIRAN'a Doç. Dr. Ayhan COŞKUN'a, Doç. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN, Yrd. Doç. Dr. Önder ERCAN, Yrd. Doç. Dr. Bülent KÖSTÜ, Yrd. Doç. Dr. S.Murat BAKACAK'a sonsuz teşekkür ederim.

Yine bu çalışmam sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN'a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana destek olan asistan arkadaşlarım Dr. Ayfer İLHAN, Dr. Fazıl AVCI, Dr. Mehtap GİZİR, Dr. Hilal SAKALLI, Dr. Erkan MAVİGÖK , Dr. Ferhat ASLAN ve tüm kadın doğum ekibinde yer alan hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana her konuda destek olan eşime ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme ve babama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

**Dr. Salih SERİN**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR

TABLO LİSTESİ

ŞEKİL LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

2.1.1. İntrauterin gelişme geriliği tanımı

2.1.2. Normal Büyüme

2.1.3. Anormal Büyüme

2.1.4. Simetrik ve asimetrik intrauterin gelişme geriliği

2.2. İntrauterin Gelişme Geriliği insidansı

2.3. İntrauterin Gelişme Geriliği'nin belirlenmesi

2.3.1. İntrauterin Gelişme Geriliği tanısını destekleyen veriler

2.3.2. Persentil

2.4. İntrauterin Gelişme Geriliği'nin etyolojisi

2.4.1. Nedensel sınıflamalar

2.4.2. Maternal Nedenler

2.4.2.1. Gebeliğin hipertansif hastalıkları

2.4.2.2. Çoğul gebelikler

2.4.2.3. Kronik hematolojik ve renal hastalıklar

2.4.2.4. Otoimmün hastalıklar

2.4.2.5. Trombofililer

2.4.2.6. Maternal nutrisyon, maternal yaş ve anne-baba boyu

2.4.2.7. Madde kullanımı

2.4.2.8. Enfeksiyonlar

2.4.3. Plasental sebepler

2.4.3.1. Tek umbilikal arter

2.4.3.2. Plasental anomaliler

2.4.3.3. Plasental yetmezlik

2.4.4. Fetal sebepler

2.4.5. Perinatal mortalite ve morbidite

2.5. Nesfatin 1

2.5.1. Nesfatin ve moleküler yapısı

2.5.2. Nesfatin'in fizyolojik rolü

2.5.3. Nesfatin fizyolojisinde santral yolak ve mediatörler

2.5.4. Nesfatin fizyolojisinde periferik yolak

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta seçimi ve takibi

3.2. Kan örneklerinin toplanması

3.3. İstatistik

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. KAYNAKLAR

## TABLULAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Simetrik ve Asimetrik IUGG'nin karakteristik özellikleri.

**Tablo 2:** Tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşları için yaklaşık doğum ağırlığı persentilleri

**Tablo 3:** Nesfatin 1'e santral sinir sisteminde eşlik eden co-mediatörlerve hormonlar.

**Tablo 4:** Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının demografik özellikleri.

**Tablo 5:** Çalışmaya katılan hastaların yenidoğan doğum ağırlıkları.

**Tablo 6:** Çalışmaya alınan grupların nesfatin 1 düzeyleri.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** NUCB-2'den Nesfatin 1 sentezi

**Şekil 2:** Nesfatin 1 sentezi, Nesfatin 1'in moleküler yapısı

**Şekil 3:** Nesfatin 1'in moleküler dizilimi

**Şekil 4:** Nesfatin 1 ve Leptin metabolizması, santral sinir sistemi yolağı

**Şekil 5:** Stres ve Nesfatin 1 arasındaki ilişki

**Şekil 6:** Nesfatin 1'in periferik yolağı, GİS üzerine etkisi.

## KISALTMA LİSTESİ

AC Karın Çevresi

ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists

AGA Fetal ağırlığı normal olan gebelikler

AgRP Agouti-related protein

ARC Arkuat Nukleus

BPD Biparyetal Çap

CART Cocaine-and amphetamine-regulated transcript

CMV Sitomegalovirüs

CRF Corticotropin-releasing factor

CRL Baş-Popo Uzunluğu

DM Diabetes Mellitus

ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay

FL Femur Uzunluğu

GDM Gestasyonel Diabetes Mellitus

GHRH Growth hormone-releasing hormone

HC Baş Çevresi

IUGG İntrauterin Gelişme Geriliği

IUGR İntrauterin Gelişme Geriliği

IVH İntra Ventriküler Kanama

KSÜTF Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi

LBW Düşük Doğum Ağırlığı

LGA Fetal ağırlığın fazla olduğu gebelikler

LHA Lateral Hipotalamik Alan



MCA Orta Serebral Arter  
MSH Melanocyte stimulating hormone  
Mtor Mammalian target of rapamycin  
NEFA Nucleobindin2-encoded satiety-and fat influencing protein  
NEK Nekrotizan Enterokolit  
NIDDM İnsulin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus  
NO Nitrik Oksit  
NPY Neuropeptide Y  
NTD Nöral Tüp Defekti  
NTS Soliter Traktus Nükleusu  
NUCB Nükleobindin  
POMC Pro-opiomelanocortin  
PVN Paraventriküler Nükleus  
RDS Respiratuar Distress Sendromu  
SAT Son Adet Tarihi  
SD Standart Deviasyon  
SGA Gebelik Haftasına Göre Küçük  
SLE Sistemik lupus eritematozus  
SON Supraoptik Nükleus  
SPSS Statistical Package for Social Sciences  
TORCH Toksoplazma,Rubella, Herpes virüs  
TRH Thyrotropin releasing hormone  
USG Ultrasonografi  
VKI Vücut kitle indeksi

## ÖZET

**Amaç:** Normal fetal büyüme; genetik olarak önceden belirlenmiş büyüme potansiyeli ile birlikte bu potansiyelin maternal, fetal, plasental ve eksternal faktörler ile ilişkisine bağlı bir süreçtir. Son dönemlerde, intrauterin hayatta fetal büyüme üzerine etkisi olabilecek mediatörler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada; intrauterin gelişme geriliği (IUGG) olan ve olmayan gebeliklerde Nesfatin 1 seviyelerini inceledik.

**Yöntem:** Bu çalışma, Ağustos 2013- Mart 2014 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi (KSÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. KSÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilmekte olan 18-49 yaş arası ve 28-40. gebelik haftaları arasında tekil gebeliği olan hastalar dahil edildi. IUGG tanısı; yapılan biyometrik ölçümler sonrasında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından belirtilen kriterlere göre 10 percentilin altında olması ile tanı konuldu. Çalışma kriterlerini taşıyan 40 IUGG olan ve 40 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 80 gönüllü katılımcı dahil edildi. Klinik parametreler olarak anne yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>), gravida (adet), parite (adet), Son Adet Tarihi'ne göre gebelik haftası, yenidoğan ağırlığı, percentil değerleri tespit edilerek kayıt altına alındı. Gönüllülerden alınan kan örnekleri 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerinde -80 C'de saklanmıştır. Nesfatin-1 serum düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbant Assay yöntemi kullanılarak ng/ml olarak saptanmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16,0 for Windows paket programı ile yapıldı. Gruplar arası (hasta-kontrol) verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney ve ANOVA test

kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için P degeri 0,05'in altında ise anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması IUGG grubunda  $28,2\pm 4,7$  /yıl ve kontrol grubundaki sağlıklı gebelerde  $29,4\pm 5,4$ / yıl saptanmıştır. Çalışmada; IUGG grubunun ortalama gebelik haftası  $36,9\pm 4,7$  iken, kontrol grubunda yer alan gebeliklerde ise  $37,4\pm 1,1$  saptanmıştır. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, anne yaşı, gravida, parite, gebelik haftası, VKI ve doğum şekli açısından benzer olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızda fetal ağırlıkların karşılaştırılmasında IUGG grubunda fetal ağırlık anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları serum Nesfatin 1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, IUGG grubunda yer alan hastalarda maternal serumda ölçülen Nesfatin 1 değerleri ( $0,094\pm 0,042$  ng/ml), kontrol grubunda ölçülen Nesfatin 1 değerlerine ( $0,069\pm 0,011$  ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek tespit edildi.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda, Nesfatin 1 düzeyinin IUGG tanısı almış olan gebelerde maternal serumda artmış olduğunu saptadık. IUGG'inde Nesfatin 1 seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olarak belirlenmesi, IUGG'inde Nesfatinin rolü olabileceğini akla getirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Nesfatin, intra-uterin gelişme geriliği, gebelik.

## ABSTRACT

**Objective:** Normal fetal growth is a process depending on genetically predetermined growth potential and its relation with maternal, fetal, placental and external factors. Certain studies have been carried out recently on the mediators that may have effects on fetal growth in intrauterine life. In this study, we have analyzed Nesfatin-1 levels in the pregnancies with and without intrauterine growth retardation.

**Method:** This study was carried out between August 2013 and March 2014 at Sütçü İmam University, in the Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics. The study included the patients between the ages of 18 and 49, with singleton pregnancy of 28-40 weeks and monitored in the Department of Gynecology and Obstetrics, the Faculty of Medicine, Sütçü İmam University. After the biometric measurement, Intrauterine Growth Retardation (IUGR) was diagnosed with a proportion under 10 percentile in accordance with the criteria determined by American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). The study consisted of 80 pregnant women, 40 pregnant patients meeting the criteria of the study and diagnosed with IUGR and 40 voluntary and healthy pregnant women. Following data were obtained and recorded as clinical parameters: maternal age (year), weight (kg), height (cm), body mass index (body weight (kg) / square of height (m<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>)), gravida (number), parity (number), pregnancy week according to last menstruation date, weight of the newborn, and percentile values. Blood samples taken from the volunteers were centrifuged in 3500 rpm for 10 minutes, and then they were kept in eppendorf tubes at -80 C°. Nesfatin-1 serum levels were determined as ng/ml by means of Enzyme-Linked Immunosorbant Assay Method. Statistical evaluation of the obtained data was conducted with the utilization of SPSS 16.0 for Windows package

program. Mann Whitney and ANOVA test was used in the comparison of the data obtained from both groups (patient-control). In terms of statistical significance, the P values under 0.05 were accepted as statistically significant values.

**Findings:** The average age of the patients included in the study was found to be  $28.2 \pm 4.7$  / year in the group displaying IUGR while this average was determined to be  $29.4 \pm 5.4$ / year in the group of healthy pregnant women. In the study, average pregnancy week of the group of IUGR was found to be  $36.9 \pm 4$ ; this rate was recorded as  $37.4 \pm 1.1$  in the pregnancies of the control group. When the groups were compared with each other in terms of demographic features, it was observed that the groups had similar characteristics with regards to the maternal age, gravid, parity, pregnancy week, Body Mass Index, and mode of delivery; no significant difference was detected. In our study, after the comparison of fetal weights, it was recorded that the fetal weight in the group of IUGR was significantly lower than the scores in the other group. When the groups were compared with each other in terms of serum Nesfatin-1 levels, it was found that Nesfatin-1 values ( $0.094 \pm 0.042$  ng/ml) measured in the maternal serum in the group of IUGR were statistically more significant and higher than the Nesfatin-1 values ( $0.069 \pm 0.011$  ng/ml) measured in the control group.

**Conclusions:** In our study, we have recorded that the Nesfatin-1 level increased in the maternal serum in the pregnancies diagnosed with IUGR. The fact that Nesfatin-1 level was found to be higher in the group of IUGR when compared to the control group suggests that Nesfatin may play a role in IUGR.

**Keywords:** Nesfatin, intrauterine growth retardation, pregnancy.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal fetal büyüme; genetik olarak önceden belirlenmiş büyüme potansiyeli ile birlikte bu potansiyelin maternal, fetal, plasental ve eksternal faktörler ile ilişkisine bağlı bir süreçtir. Bu süreçte, faktörlerden birinde veya birkaçında meydana gelen sorunlar fetal büyümeyi etkilemektedir (1, 2, 3).

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); İntrauterin Gelişme Geriliği'ni (IUGG) tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yas için 10. persentilin altında olması olarak tanımlamıştır (1).

İUGG perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmasının yanında, kısa ve uzun dönemde sekellere sebep olabilir. İUGG'li infantlarda perinatal mortalite oranı normal fetüslara göre 10-20 kat artar (4). İntrauterin ölümlerin %52'sinin ve perinatal mortalitenin %10'unun İUGG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). İUGG'li fetüslerde ilerleyen yaşlarda koroner arter hastalığı, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), Hiperlipidemi, psikiyatrik hastalık ve Hipertansiyon riski artar (3, 6).

Modern perinatolojinin amacı; perinatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olan İUGG'inde uygun izlem ve zamanında müdahaleyi sağlamak ve daha fazla fetal hasarı engellemek için İUGG olan fetüsleri erken dönemde tespit etmek olmalıdır. Gebelik sonuçları etiyojolojiye bağlı olduğundan sonraki ilk adım; İUGG şüphesi olan annelerde altta yatan nedeni belirlemek olmalıdır (2).

Etkin intrauterin tedavi olmadığından etkilenmiş fetüslerde doğum zamanlaması antenatal izlemde kritik öneme sahiptir (7, 8). Doğru tanı, uygun

gözetim ve zamanında müdahale ile mortalite ve morbidite azaltılabilir. Tedavinin ana amacı; gebeliğin uzatılmasıyla meydana gelebilecek intrauterin ölüm ve geri dönüşümsüz çoklu organ disfonksiyonu risklerinin preterm doğum risklerinden fazla olduğunda doğumu gerçekleştirmektir (7) . Doğum zamanlamasında maksimum gestasyonel yaş ve intrauterin hayatta minimum risk amaçlanmalıdır (2).

Nesfatin; hipotalamus paraventriküler nükleusdan salgılanan, yeni tanımlanmış prekürsör molekülü NUCB2 (nucleobindin 2) olan, anoreksijenik, antihiperglisemik etkileri bilinen 82 aminoasitli bir hormondur (9). 2006 yılında Oh ve arkadaşları (9) insan akciğer hücresi , medulloblastoma ve adiposit hücre kültürlerinde Nesfatin-1' i bulmuşlardır.

Nesfatin-1, daha büyük molekül ağırlıklı bir protein olan NEFA'dan (nucleobindin) prohormon konvertaz enzimi yardımı ile sentezlenir (9). NUCB2 ekspresyonu açlık durumunda azalır ve bu durum endojen nesfatinin iştah kontrolünde fizyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (10). Farelerin beyinlerine yapılan nesfatin-1 enjeksiyonu doz bağımlı olarak besin alımında ve vücut ağırlığında azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu sebepten proteine nesfatin (NEFA/Nucleobindin2-encoded satiety-and fat influencing protein) ismini vermişlerdir (9). Literatürde glukoz metabolizması, insülin rezistansı, obesite gelişim mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır (9-12).

Biz çalışmamızda; IUGG olan ve olmayan gebeliklerde Nesfatin 1 seviyelerini inceledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

#### 2.1.1. Tanım

Fetusun doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması, İUGG için en sık kullanılan tanım olmasına rağmen fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3-5-15.persentilin altında olması veya 2 SD altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması ve doğumda fetal ağırlığın 2,5 kilogramın altında olması da diğer kullanılan parametrelerdir. (3, 13)

#### 2.1.2. Normal fetal büyüme

Fetusun intrauterin gelişimi genetik yapı ve çevresel faktörlerle yakından ilişkilidir. Fetal doğum ağırlığı pek çok patolojik (maternal, plasental, fetal ve çevresel) durumdan etkilenebileceği gibi annenin ve babanın boy uzunluğu, annenin doğum sayısı, etnik köken ve fetal cinsiyet gibi patolojik olmayan pek çok faktörden de etkilenmektedir (1, 14). Fetusun büyümesi birbirini tamamlayan ve devam eden üç dönemden meydana gelmektedir. Bunlar:

1. *Hücresel hiperplazi*: Gebeliğin ilk 16 haftasını kapsamaktadır.
2. *Hiperplazi-hipertrofi*: Gebeliğin 16 ila 32. haftaları arasında meydana gelir ve aslında birbiriyle örtüşen iki dönemi tanımlar. Bu dönemde bir yandan hücre sayısı artarken bir yandan da boyut olarak hücre büyümesi meydana gelmektedir.



3. *Hücresel hipertrofi*: Üçüncü ve son dönemdir. 32. Gebelik haftasından doğuma kadar olan süreci tanımlar.

Normal bir gebelikte fetal büyüme 14 -15. haftalarda 5gr/gün'den 20.haftada 10gr/gün'e 32.-34.haftalarda 30-35gr/gün'e kadar artmaktadır. Bu haftadan sonra ise büyüme hızı yavaşlamaktadır (14).

### **2.1.3. Anormal fetal büyüme**

Doğumda normal populusyona göre küçük olduğu düşünölen bebekleri tanımlamak için birçok terim kullanılmaktadır. Bunlar; düşük doğum ağırlıklı bebekler (low birth weight, LBW), gebelik haftasına göre küçük fetuslar, (small for gestational age, SGA) ve intrauterin gelişme geriliği veya kısıtlılığı (intrauterin growth retardation, IUGR) olan bebeklerdir. IUGG; fetusun beklenenin altında, yani potansiyelinin altında büyümesidir (1).

### **2.1.4. Simetrik ve asimetric İntrauterin gelişme geriliği**

Simetrik ve asimetric İUGG tanımlaması 1977 yılında Campbell ve Thoms tarafından kullanılmış olup iki durumun ayırımında HC/AC oranı kullanılmıştır. (15) Tüm İUGG'lerin yaklaşık olarak %20-30'u simetrik (tip1), %70-80'i ise asimetric (tip2) tiptedir.

Fetüsün karın çevresiyle fetal başın ölçümleri arasındaki ilişki İUGG'nin paternini simetrik veya asimetric olarak belirler. Simetrik İUGG'de fetal abdomen ve

baş gelişimleri orantılı olarak geri kalırken, Asimetrik tipte ise fetal başa göre fetal abdomende orantsız bir geri kalma vardır. Bu duruma “beyin koruyucu fenomen” denir. Simetrik IUGG daha çok, fetal hücrel hiperplaziyi etkileyen erken dönemdeki olaylardan (anöploidi, genetik sendrom, konjenital enfeksiyonlar ve teratojenler) dolayı meydana gelmekte ve bu nedenle bütün fetal organların büyümesinde geri kalma görülmektedir. Progressif utero-plasental yetmezlikte genellikle asimetrik gelişme geriliği görülürken, IUGG’li fetüslerin %70’i asimetrik tiptedir (16).

Tablo 1: Simetrik ve asimetrik intrauterin gelişme geriliği’nin karakteristik özellikleri özetlenmiştir.

	<b>SİMETRİK IUGG</b>	<b>ASİMETRİK IUGG</b>
<b>Nedenler</b>	Genetic, TORCH, alkol	Utero-plasental yetmezlik
<b>Etkilenme zamanı</b>	28. haftadan önce	28. haftadan sonra
<b>Hücre sayısı</b>	Azalmış	Normal
<b>Hücre büyüklüğü</b>	Normal	Azalmış
<b>Baş çevresi</b>	Küçük	Normal
<b>Plasental büyüklük</b>	Normal	Azalmış
<b>Konjenital anomaliler</b>	Sık	Nadir
<b>USG de BPD ölçümü</b>	Küçük	Normal
<b>USG de AC ölçümü</b>	Küçük	Normal
<b>USG de HC/AC oranı</b>	Normal	Artmış
<b>Doppler indeksleri</b>	Artmış	Artmış
<b>Gelişimi yakalama hızı</b>	Kötü	İyi

Asimetrik İUGG sıklıkla fetoplasental yetmezlik (preeklampsi, kronik hipertansiyon, ileri evre diabet) veya nutrisyonel yetmezlik ile ilişkilidir ve fetal kanın vital organlara redistribüsyonu ve sayıdan ziyade fetal hücre büyümesinde (hücrel

hipertrofi) azalma ile ilişkilidir. Bu bebekler perinatal hipoksi, neonatal hipoglisemi yönünden daha fazla risk altında olmalarına rağmen uygun takiple uzun süreli prognoz iyidir. Simetrik gelişme geriliği olanlarda perinatal hipoksi görülmezken beyin hücrelerinin toplam sayısında azalmaya bağlı sinirsel gelişmede bozukluk saptanabilir (17).

## **2.2. İntra uterin gelişme geriliğinin insidansı**

İUGG'nin insidansı %5-10 olarak tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde; obstetrik bakımdaki gelişmelere rağmen İUGG yönetiminde halen zorluklarla karşılaşmaktadır (18).

## **2.3. İntra uterin gelişme geriliği'nin belirlenmesi**

Gebelik yaşının ilk trimesterde belirlenmesi, maternal kilo alımına dikkat edilmesi ve gebelik boyunca uterin fundal büyümenin dikkatli ölçümü ile düşük riskli gebelerde birçok anormal fetal büyüme tanımlanabilir. Buna rağmen kesin tanı genellikle doğum ile konulmaktadır.

Dikkatli ve doğru yapılmış seri fundus yüksekliği ölçümleri İUGG'li fetusları belirlemede basit, güvenilir, ucuz ve hata payı az olan bir tarama yöntemidir (19). Seri fundus ölçümünün dezavantajı ise kesin olmamasıdır (20).

Gebelere ilk trimesterde yapılan ultrasonografi fetal yaşın tayini ve gelişme geriliğini saptama için önemli bir parametredir. Özellikle 16-20. Gebelik haftalarında ve 32-34. haftalarda yapılan ultrasonografilerle fetal büyüme değerlendirilir ve ultrasonografi ile fetal büyüme kısıtlılığı tanısı koymak için fetal biyometrik ölçümler kullanılarak fetal ağırlık belirlenir. Gebelik yaşına göre normal sınır içerisindeki karın çevresi ölçümü güvenilir bir şekilde büyüme geriliğini dışlarken, 5. persentil altındaki karın çevresi ölçümü intrauterin gelişme geriliği için anlamlı görülmüştür(21).

Güncel pratikte İUGG'li fetüslerin %50' den fazlasında antenatal muayenede şüphelenilmez. İUGG taraması palpasyon, simfisiz-fundus yskekliği ölçümü ve ultrason ile yapılır (22).

İUGG'li fetüslerin yönetimindeki ilk adım kötü sonuçlar için risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır. İUGG şüphesi olan gebelerde IUGG tanısını koymak için başlangıçta doğru gestasyonel yaş saptanır, ardından ultrason ile fetal biyometri ölçümleri ile tahmini fetal ağırlık saptandıktan sonra gestasyonel yaş için tahmini fetal ağırlığın persantil değerini bulunur (23).

İUGG'nin doğru teşhis edilebilmesi için doğru gestasyonel yaşın belirlenmesi önemlidir. İUGG tanısı için doğru SAT önemlidir ancak gestasyonel yaşı saptamada tek başına çok güvenilir değerildir. Yapılan bir çalışmada SAT'in gebelerin %89,8'de elde edilebildiği ve bunların %44,7'sinde güvenilir olmadığı gösterilmiştir (24).

İlk trimesterde yapılan USG ölçümleri gestasyonel yaşı saptamada SAT' a göre daha üstündür. CRL ölçümü yaklaşık olarak 2-3 gün ile gerçek gebelik yaşını ilk trimesterde saptayabilmektedir. SAT'den kesin emin olunsa bile geç ovulasyon nedeniyle ilk trimesterde yapılan CRL ölçümü daha güvenilirdir. CRL ile SAT arasında 7 günden daha fazla fark varsa CRL'nin kullanılması daha doğru olur (25).

Üçüncü trimestere ilerledikçe ultrason ile fetal yaşı saptanması; prezente olan kısmın pelvise girmesi, amniotik sıvının azalması, fetal solunum ve pozisyon nedeniyle daha zor olur. Üçüncü trimesterde gestasyonel haftayı saptamak için tek ölçümden ziyade seri ölçümlerin yapılması tavsiye edilmektedir (26).

Üçüncü trimesterde gestasyonel yaşı tahmin etmek için alternatif ultrason markerleri de kullanılabilir. Uzun kemiklerin ossifikasyon merkezleri gebelik ilerledikçe üçüncü trimesterde giderek daha eko-dens ve büyük hale gelir, Örneğin; distal femoral epifiz 28. gebelik haftasından önce görülmez iken 33. gebelik haftasında %72, 34. gebelik haftasında %94 ve 36. gebelik haftasında %100 oranında görülür. Bu gibi parametreler kesin gestasyonel yaşı belirlemese de, gebeliğin üçüncü trimesterin sonlarında olduğunu gösterebilir (25).

Ultrason muayeneleri arasında en az iki hafta olması ultrason hatasına bağlı yanlış pozitiflik oranını azaltır. Bu çok yaygın kabul edilen 2 haftalık intervallere rağmen yanlış pozitiflik oranı %10' un üzerindedir. Ultrason ile biyometrik ölçümler 2 haftadan daha sık yapılmamalı ve mümkünse aynı operatör tarafından ve aynı ultrason ile yapılmalıdır (27).

Abdominal palpasyon ile uterus boyutunun değerlendirilmesi, simfisiz-fundus yüksekliğinin ölçülmesi antenatal muayenenin rutin bir parçasıdır. Tek başına fizik muayene ile tanı sınırlıdır ve sıklıkla IUGG gözden kaar veya yanlış tanı alır. En eski klinik yöntemlerden olan abdominal palpasyon ile fetal ağırlığın saptanabilmesi kısıtlıdır. Simfisiz-fundus yükseklik ölçümü abdominal palpasyona göre daha iyi bir tekniktir fakat zayıf bir tarama testidir (24).

Fundal yükseklik, uterus fundusunun tepesi ile simfisiz pubise kadar mesafe cm olarak ölçülür ve ölçülen cm değeri, gestasyonel yaş ile eşittir. lm gestasyonel yaştan 4 cm' den daha fazla küçükse İUGG tanısını destekler. Simfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümü hala İUGG taramasında çok yaygın olarak kullanılsa da, bir sistematik derlemede antenatal muayenede symfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümünün yararlı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamıştır (28). Simfisiz-fundus yüksekliğinin lmnn İUGG'li fetüsü saptama sensitivitesi %27- 86, spesitivitesi %64-88, pozitif prediktif değeri %29-79 olarak saptanmıştır (25).

### **2.3.1 Intrauterin gelişme geriliği tanısını destekleyen bulgular**

- 1- Sonografik olarak tahmini fetal ağırlığın 10. Persentilin altında olması
- 2- AC' nin <5 persentil olması
- 3- HC/AC oranının <5 persentil olması
- 4- FL/AC oranının <5 persentil olması
- 5 - AC iki haftada 11 mm'den az büyürse
- 6- Artmış uterin arter Doppler indeksleri ve entik

- 7- Artmış umblikal arter Doppler indeksleri
- 8- Azalmış MCA Doppler indeksleri
- 9- Azalmış serebro-plasental Doppler oranı
- 10- Maksimum amniyotik cep <2 cm
- 11- Amniyotik sıvı indeksi <5 mm

### **2.3.2 Persentil**

IUGG'yi tanımlamak için çok sayıda standart büyüme eğrileri yayınlanmıştır. Örnek olarak Lubchenco ve ark. geliştirdiği ve 1960-1970 yılları arasında çok kullanılan Denver intrauterin büyüme eğrileri göreceli olarak küçük bir gruptan elde edilmiştir (n:5635) ve ağırlıklı olarak beyaz ırk ve yüksekte doğanları kapsamaktaydı. Buna karşın Kaliforniya doğum kayıtlarından elde edilen büyüme eğrileri veya Birleşik Devletler ulusal veri tabanından elde edilen eğrilerde 4 milyondan fazla doğum kullanılmıştır (1, 29). Günümüzde büyüme eğrisi elde etmek için nasıl bir standart populasyon seçileceğine dair bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Tablo 2: Tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri gösterilmiştir .

<b>HAFTA</b>	<b>3P</b>	<b>10P</b>	<b>50P</b>	<b>90P</b>	<b>97P</b>
<b>20</b>	248	275	331	387	414
<b>21</b>	299	331	399	467	499
<b>22</b>	359	398	478	559	598
<b>23</b>	426	471	568	665	710
<b>24</b>	503	556	670	784	838
<b>25</b>	589	652	785	918	981
<b>26</b>	685	758	913	1068	1141
<b>27</b>	791	876	1055	1234	1319
<b>28</b>	908	1004	1210	1416	1513
<b>29</b>	1034	1145	1379	1613	1724
<b>30</b>	1169	1294	1559	1824	1649
<b>31</b>	1313	1453	1751	2049	2189
<b>32</b>	1465	1621	1953	2285	2441
<b>33</b>	1622	1794	2162	2530	2703
<b>34</b>	1783	1973	2377	2781	2971
<b>35</b>	1946	2154	2595	3036	3244
<b>36</b>	2110	2335	2813	3291	3516
<b>37</b>	2271	2513	3028	3543	3785
<b>38</b>	2427	2686	3236	3786	4045
<b>39</b>	2576	2851	3435	4019	4294
<b>40</b>	2714	3004	3619	4234	4524

## **2.4. İntrauterin gelişme geriliği'nin etyolojisi**

### **2.4.1 Nedensel sınıflandırma**

IUGG gelişiminde etkili olan faktörler fetal, maternal, plasental ve uterin kaynaklı olabilir. Etkili faktörleri intrinsek ve ekstrinsek olarak ikiye ayırabiliriz ;

%10-20 intrinsek,

%30-50 ekstrinsek,

%10-55 intrinsek ve ekstrinsek bir neden mevcuttur.

%40 'ında ise bir neden bulunamamakta ve idiopatik kabul edilmektedir.(30)



## 2.4.2. Maternal Sebepler

### 2.4.2.1 Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

IUGG nedenleri içinde en çok araştırılan neden hipertansif hastalıklardır. Özellikle proteinürinin eşlik ettiği gebeliklerde indüklenmiş hipertansiyona ve preeklampsiye IUGG sıklıkla eşlik eder. Bu durumda plasental fonksiyonlar bozulmaktadır. Normal gebeliklerde damarlardaki muskulo-elastik dokunun kaybolması damarların genişlemesine ve intervillöz alanlara daha çok kan akımına neden olurken, hipertansiyonla seyreden gebeliklerde bu mekanizmada bozukluk meydana gelmektedir. İkinci trimesterde endovasküler trofoblast migrasyonu inhibe olmakta, uteroplasental arterlerin myometriyal segmentleri daralmakta ve uyarılara yanıt verir hale gelmektedir.

Hafif hipertansiyonda (>140/90 mmHg) İUGG riski 8-15 kat artarken, ciddi hipertansiyonda (>180/110) İUGG riski yaklaşık 40 kat artar (31). Risk direkt olarak diastolik kan basıncı düzeyleri ile ilişkilidir (32).

Odegard ve ark. yaptığı, 370 preeklampsi hastasının tansiyonu normal gebelerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, şiddetli hastalığı olanlarda doğum ağırlığının %12, erken başlangıçlı olanlarda %23 azaldığı gözlenmiştir (33).

Yapılan bir çalışmada 2000'den fazla gebede, preeklampsi; gebelik haftasına göre küçük fetüs ve 34. haftadan önce doğum oranlarında artışla ilişkili bulunmuştur (34). Preeklampsi fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir ve özellikle, 37. haftadan önce başladığında, preeklampsi ağırlığının bir belirticidir (35). Bahtiyar ve

arkadaşları (2007), gebe sıçanlarda kronik hipoksik durum oluşturarak büyüme kısıtlılığı oluşturmuşlar ve Nitrik Oksit (NO) sentezinin inhibisyonu aracılığıyla, hipertansiyona bağlı büyüme anormallikleriyle ilişkili olan bir yol göstermişlerdir (36).

#### **2.4.2.2 Çoğul Gebelikler**

IUGG, çoğul gebeliklerin sık karşılaşılan bir komplikasyonudur. İkiz gebeliklerle kıyaslandığında üçüz gebeliklerde daha sık görülür. (37) Fetal redüksiyon sonrası ikize indirgenen gebeliklerde spontan ikiz gebeliklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir. (38) IUGG'nin nedeni birden fazla fetusun normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmamasıdır. Dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde daha sık rastlanmaktadır. Fonksiyonel plasental dokunun ikizler arasında eşit paylaşımından çok, ikizlerden birinin daha fazla kullanımı söz konusudur.

#### **2.4.2.3 Kronik Hematolojik ve Renal Hastalıklar**

Vakaların çoğunda anemi IUGG' ne neden olmazken, özellikle Orak hücreli anemi ve ciddi anemilerde IUGG sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Arkuat arterlerde meydana gelen oraklaşmanın buna neden olduğu düşünülmektedir. (39) Renal hastalıklar, renal disfonksiyon ve hipertansiyon nedeniyle IUGG'ne neden olurlar. (40)

#### **2.4.2.4 Otoimmün Hastalıklar**

İki sınıf antifosfolipid antikor fetal büyüme kısıtlılığına eşlik etmektedir: Anti-kardiolipin antikor ve Lupus antikoagulanı. SLE'de, kanda dolaşan otoantikorlar ve

lupus antikoagulanına bağlı gelişen plasental infarktüs ve intervillöz trombüsler nedeniyle IUGG gelişmektedir. Lupus antikoagulanı nedeniyle vasküler endotel hücrelerden prostasiklin salınımı inhibe olmakta ve trombositlerdeki hücre zarı lipidleri eriyerek tromboksan A2 nin serbestleşmesine neden olmaktadır. Sonuçta oluşan trombüsler plasental patolojilere yol açmaktadır. Renal tutulumu olan SLE'li hastalarda IUGG riski daha da artmaktadır. (41) Primer antifosfolipid sendromunda da benzer bir mekanizma ile IUGG gelişebilmektedir.

#### **2.4.2.5 Trombofililer**

Maternal trombofilili erken başlangıçlı IUGG ve IUGG ile ilişkili gebelik kaybı nedeniyle araştırma yapılırken saptanabilir (42, 43). Maternal trombofilili ile komplike gebelikler saptandığında erken haftalarda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulamasının gebelik sonuçlarını düzeltebileceği gösterilmiştir (44).

#### **2.4.2.6 Maternal Malnutrisyon, Maternal Yaş, Anne-Baba Boyu**

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

kalma önemli risk oluşturmaktadır. (45-47 )Tüm görüşler 40. gebelik haftasına kadar alınan kilo 10'un altında ise belirgin risk olduğu yönünde birleşmektedir. (48-50)

Malnutrisyon durumunda büyüme ve gelişmeyi sağlayan birçok polipeptid hormon sentezi fetusta durmaktadır. Maternal hormonlarında çoğu plasentadan geçemedikleri için fetusta büyüme ve gelişme geriliği olmaktadır. Fetal salvage hipotezine göre malnutrisyonlu fetusda periferik insulin direnci gelişmekte ve nutriyentlerde yeniden dağılım olmaktadır. Glikoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği oluşmaktadır. (49)

Anne ve babanın boyları, etnik grup ve ırk özellikleri büyümeye etki eden başlıca etkidir. Genetik etkenler sadece boy uzunluğu değil aynı zamanda büyüme hızı üzerine de etkilidir. Örneğin Asyalılar ve zenci ırkta daha düşük doğum kilosu saptanır (51, 52). Reprodüktif yaşın uçlarındaki anneler (<18 yaş veya >35 yaş anne) daha küçük bebek sahibi olma eğilimindedirler. Daha düşük sosyal seviyedeki popülasyonlar daha düşük kilolu bebek sahibi olma eğilimindedir (53).

#### **2.4.2.7 Madde Kullanımı**

Maternal sigara içimi büyüme ve gelişme geriliklerinin % 30-40'ından sorumlu olabilmektedir. İçilen sigara sayısı ile orantılı olarak fetal tartı alımında gerilik olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, günde 11 ve üstünde sigara içen annelerin bebeklerinde yaklaşık 330 gr tartı kaybı ve 1,2 cm boy kısalığı olduğu saptanmıştır. (54)

Gebelikte sigara içimi ile IUGG arası ilişki, nikotin, karbon monoksit, siyanit gibi metabolitlerin hemodinamiğe etkisi ile açıklanmaktadır. Sigara içenlerde azalmış plazma volüm artışı, maternal plazma karbonmonoksit seviyesi , maternal kan vizkozitesi ve buna bağlı gelişen artmış fetal kan karbonmonoksit seviyesi ve fetal kan vizkozitesi sonucunda fetal gelişim ekilenmektedir.

Gebelikte kan volümünün artmasına bağlı olarak total oksijen kapasitesi artmasına rağmen, sigara içen annelerde nikotinin vazokonstriktör etkisi ile uteroplasental sirkülasyon bozulurken, karbonmonoksit oksijen ile bağlı olan hemoglobinle reaksiyona girerek oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Pasif sigara içişlerinde bile IUGG sıklığı artmaktadır (55-61)

Maternal yaş, sigara içimi ve IUGG arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Lemoine ve ark. çalışmasında, ilk defa fetal alkol sendromu tanımlanmıştır. Anormal yüz gelişimi, kardiak malformasyonlar gibi anomalilerin eşlik ettiği fetal alkol sendromuna sıklıkla IUGG eşlik etmektedir. Alkolün özellikle ilk trimesterde kullanımı fetal alkol sendromuna yol açmakta, son trimesterde kullanımı ise fetal ağırlığı azaltmaktadır. Plasentanın alkol metabolitlerini yeterince elimine edememesi ve fetal dokuların alkolü elimine etme hızının maternal dokulara göre daha yavaş olması nedeniyle fetus maternal alkol alımından etkilenmektedir (54, 62-64)

Kokain kullanımı norepinefrinin presinaptik geri alımını engelleyerek vazokonstrüktör etki ile maternal kan basıncını yükselterek IUGG 'ne neden olur. Kokain kullanan annelerde gebelik öncesi düşük tartı ve gebelikte yetersiz

beslenmeye de daha sık rastlanmakta, bu da IUGG gelişiminde rol oynamaktadır.

Eroin hem hücre sayısını hem de hücre büyüklüğünü etkileyerek simetrik IUGG 'ne yol açar. Etki mekanizması hem eroinin direkt etkisi hem de kötü maternal beslenme nedeni ile olmaktadır. (65)

Toksik madde ve ilaç kullanımı antimetabolitler, varfarin, fenitoin, amfetamin, propranolol, steroid, hidantoin, prednizon, folik asit antagonistleri, antineoplastik ajanlar, kronik hipertansiyon varlığından bağımsız olarak beta bloker kullanımı ve kokain hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir (66).

Annenin sigara kullanımı, yaklaşık 3-4 kat daha fazla fetal kilonun düşük kalmasına neden olur. Bu etki özellikle karbonmonoksit aracılığıyla fetal oksijenizasyonun bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Gebelikte alkol ve kokain kullanımı fetal büyümeyi yavaşlatır (67). Tütün büyüme geriliğinin en sık görülen ve en korunulabilir olan nedenidir (68). Bu etki doza bağımlıdır ve eşlik eden sistemik hastalık (hipertansiyon vb.) varlığında artar (69).

Maternal sigara, alkol ve kokain kullanımı IUGG'nin önlenemez önemli bir nedenidir (70). Günde 20 adet sigara içen annede IUGG riski 5 kat artar. Bu etki doza bağımlı ve eşlik eden sistemik hastalık (hipertansiyon vb.) varlığında artar (71). Kokain uterin arter vazospazmı yaparak, katekolamin salınımı uterin vazokonstriksiyon ve fetal hipoksi oluşturarak fetal büyümede geriliğe neden olur (72). Prenatal kokain kullanımı ile ayrıca ablasyo plasenta, preterm doğum ve

intrauterin ölüm sıklığı artar. İUGG, dismorfik yüz ve santral sinir sistem bozuklukları fetal alkol sendromunun ana bulgularıdır (70). Annenin kullandığı terapötik ajanlardan antineoplastik ajanlar, antikonvulzanlar, beta blokerler ve steroidler İUGG'ne neden olduğu gösterilmiş ajanlardandır. Toksik madde ve ilaç kullanımı (antimetabolitler, warfarin, fenitoin amfetamin, propranolol, steroid, hidantoin, prednizon, folik asit antagonistleri, antineoplastik ajanlar, kronik hipertansiyon varlığından bağımsız olarak beta bloker kullanımı, kokain) hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir (73).

#### **2.4.2.8. Enfeksiyonlar**

Kromozomal anormallikler ve yapısal defektler yokluğunda akla öncelikle konjenital enfeksiyonlar gelmelidir. IUGG saptanan gebeliklerin %5-10'unda konjenital enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. En sık görülen patojen sitomegalovirustur (CMV). ABD'de yenidoğanların %0,5-2 oranında izole edilir ve doğumda klinik olarak CMV enfeksiyonu bulguları gösteren yenidoğan oranı ancak 1000 canlı doğumda 0,2-2 kadardır. IUGG saptanan ve CMV enfeksiyonu saptanan yenidoğanlar klinik olarak semptomatik olanlardır(74).

Konjenital rubella enfeksiyonu da IUGG riskini artırır. İlk trimester enfeksiyonları fetusları oldukça ağır olarak etkiler . Herpes virus, varicella-zoster virus, influenza virus ve poliovirus diğer IUGG'ne neden olabilecek ancak nadiren rastlanılan virütik hastalıklardır (75). Toxoplasma gondii ve malaria gibi protozoanlarında IUGG'ne sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Bakterial enfeksiyonlar sıklıkla erken doğum tehdidine neden olmalarına rağmen IUGG'ne pek

neden olmazlar ancak *Listeria monosistogenezin* sebep olduğu kronik enfeksiyon fetuslarda IUGG'ne neden olabilirler. (76)

Akut enfeksiyonların fetusa olan etkisi maternal ateş nedeniyle olmaktadır. Kronik enfeksiyonlar ise plasental geçiş sonucu fetal hücresel gelişimi etkilemektedir. Bazen de uteroplazental transfer mekanizmalarını bozarak IUGG'ne yol açar. Çoğu ajan plasentada çoğalıp plasentitis meydana getirerek hematojen yolla fetusa geçer. Erken dönemde gelişen enfeksiyonlarda organogenez etkilendiği için hücre sayısı azalarak simerik IUGG gelişir. Etki direkt hasar veya enfeksiyona fetal cevaba bağlı oluşan indirekt hasar şeklindedir. Viral enfeksiyonlar tüm gelişme geriliği olgularını % 5'inden azının nedenidir. (77, 78).

Özellikle nedeni açıklanamayan IUGG'inde mutlaka viral nedenler akla gelmelidir. CMV, sitolize ve lokal hücre nekrozuna neden olarak etki etmektedir. Bunu takiben mononükleer infiltrasyon, fibrozis ve kalsifikasyon oluşur. Virüslerle immunglobulinlerin yaptığı kompleksler hasarı daha da ağırlaştırarak hücre yapısını bozar. CMV enfeksiyonlarına % 40 oranında IUGG'ne eşlik etmektedir. (79-82)

Sıtma, endemik olduğu ülkelerde en sık IUGG nedenlerinden biridir. Plasental villuslarda % 20'lik bir toksoplazmozis hasarı belirgin düşük fetal doğum ağırlığıyla sonuçlanmaktadır. (83, 84)

Rubella, fetal hücresel çoğalmayı bozarak, hücre sayısını azaltarak ve villus kapiller damar endotelinde hasara yol açarak fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır. Konjenital Rubella sendromu olan fetuslarda IUGG sıklığı % 60' a kadar



çıkılmaktadır. (82,85,86)

Herpes ve hepatit gibi viral enfeksiyonlara bağlı olarakta IUGG gelişimi gösterilmiştir. Tripanosomiazis ve toksoplazmozis gibi protozoal enfeksiyonlarda ve sifilizde de gelişme geriliği görülebilmektedir. (87,88) Bakteriyel enfeksiyonların gelişme geriliğine neden oldukları gösterilememiştir. (89, 90)

### **2.4.3. Plasental Sebepler**

#### **2.4.3.1. Tek Umbilikal Arter**

IUGG tek umbilikal arter varlığında tüm kotiledonlardan fetusa doğru yetersiz drenaj gelişmesine, hemanjiomlarda fetal kanın büyük kısmının bloke edilip yeterli gaz ve metabolit değişimi için gerekli alanın azalmasına, plasenta previa'da aşağı uterin segment gibi perfüzyonun az olduğu bir alana implantasyona bağlı olarak gelişmektedir. Sirkümvalat plasenta ve plasenta previa'da IUGG daha hafif sınırlardadır. (91, 92)

#### **2.4.3.2. Plasental Anomaliler**

Plasentasyon, fetal büyümede kritik bir rol oynar. Doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişkilidir (2). Plasental tümörler, mosaizm, lokalizasyon anormallikleri (plasenta previa, plasenta akreata vb.) gibi hastalıklar fetüsde büyüme kısıtlılığına neden olabilir (93, 94). Plasental kitlenin rölatif olarak azalması, fetüsün aldığı maddelerin miktarını da etkiler. Bu yüzden plasenta circumvallata, parsiyel plasenta dekolmanı, plasenta akreata, plasental infarkt ve

hemanjiom fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir (95). Bazı büyüme kısıtlılığı olan vakalarda ise plasental mosaizm, tek umbilikal arter gibi intrensek faktörler tespit edilmiştir. Son olarak uterin anomalilerin de muhtemelen uterin kan dolaşımındaki uygunsuz azalma nedeniyle fetal büyümede kısıtlılığa neden olabileceği bildirilmiştir (4).

#### **2.4.3.3. Plasental Yetmezlik**

IUGR saptanan gebeliklerin plasentalarında yapılan histopatolojik incelemeler, maternal spiral arteriollerde anomalilerin, villöz vaskülogenez regülasyonunda bozukluğun ve hasarın göstergesi olarak plasental fibrin depozitlerin varlığını göstermektedir. Oksidatif stres, kompleman aktivasyonu ve villöz trofoblastların apoptozunu regule eden sistemlerdeki bozuklukların plasental disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Bu bilgiyi destekleyen pek çok çalışmada, subsellüler düzeyde trofoblastik disregulasyonu ve hücre ölümünün bazı mekanizmalarla (p53 aktivitesi, AKT ve mTOR gibi proteinlerin artan translasyonu gibi) tetiklenerek fonksiyonel villöz trofoblast kitlesinde azalmanın plasental performansın düşmesine ve fetusta intrauterin gelişim geriliğine yol açtığı bildirilmektedir (2, 4)

Mikroskopik olarak; maternal immün araçlı olduğu düşünülen “masif perivillöz fibrin depolanması” ve “nedeni bilinmeyen kronik villitis” gibi plasental lezyonlar ve trombozu predispoze ettiği bilinen plasental mezenşimal displazi’de İUGG ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir (70).

Plasenta fetal büyümede kritik bir rol oynar. İUGG olan fetüslerin plasentaları

sıklıkla anormal boyut ve/veya fonksiyon gösterirler. Doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişkilidir. Plasental kitlenin rölatif olarak azalması, fetüsün aldığı maddelerin miktarını da etkiler. Bu yüzden plasenta circumvallata, parsiyel plasenta dekolmanı, plasenta akreata, plasental infarkt ve hemanjiom fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabilir (96).

Başka bir şekilde açıklanamamış fetal büyüme kısıtlılığı ve görünürde normal plasentaları olan bazı gebelerde, normal büyümüş fetuslarla karşılaştırıldığında uteroplasental kan akımı azalmıştır (97, 98).

Endotel disfonksiyonuyla birlikte anormal plasentasyon fetal büyüme kısıtlılığına neden olur (99). Bu patoloji, preeklampsiyle komplike gebeliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Benzer patofizyolojiye sahip olan preeklampsi ve İUGG'de plasental yetmezliğe neden olan anormal plasentasyon (yetersiz trofoblast invazyonu) söz konusudur (101).

#### **2.4.4. Fetal Sebepler**

Kromozom aberasyonları İUGG'nin kanıtlanmış nedenlerinden olup, İUGG olgularının %20'sinden fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Kromozomal anöplidilerden Trizomi 13, 18, 21 ve Triploidi en sık görülenlerdir. Erken başlangıçlı İUGG'de polihidramnion ve yapısal malformasyonlar birlikteliği kromozomal anomali riskini artırmaktadır. Triploidi; 26 hafta altında ciddi İUGG'nin çok sık saptanan bir nedeni iken; trizomi 18 ise 26 haftanın üzerinde ciddi İUGG olgularında en sık saptanan anöplididir. Fetal anöplidi dışında kromozomal delesyonlar, adisyonlar ve

ring kromozomlar da İUGG'nin çeşitli dereceleri ile ilişkili bulunmuştur. Plasental kitle sitogenetiğinin fetal sitogenetikten farklı olması olarak bilinen "sınırlı plasental mosaizm" normal büyüyen fetüslerin < %2'sinde bulunurken İUGG'li fetüslerin yaklaşık %15'inde bulunmuş (70).

İUGG'li fetüste major konjenital anomali riski yaklaşık %8'dir (102). İUGG ile beraber görülen konjenital malformasyonlar merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, genitoüriner sistemi ve kas iskelet sistemini içerebilir. İUGG gelişiminde konjenital enfeksiyonlar olguların %5-10'unda görülür. Suçlanan ajanlar sitomegalovirüs, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toksoplazmadır (70, 103). Birinci trimesterde geçirilen enfeksiyonlar simetrik gelişme geriliğine ve yapısal malformasyonlara neden olurlar.

Kromozomal anöplidiler, konjenital anomaliler ve genetik sendromlar İUGG'nin fetal nedenleridir. Kromozomal anöplidilerden Trizomi 13, 18, 21 ve triploidi en sık görülenlerdir. Trizomi 13 ve Trizomi 21' li fetüslarda bir dereceye kadar büyüme kısıtlılığı vardır, fakat genellikle Trizomi 18' de olduğu kadar ağır değildir (104). İUGG'nde tahmini kromozomal anormallik oranı %7-20 gibidir.

İUGG olan bebeklerin %5' inde karyotip anomalileri saptanmaktadır. Rochelson ve ark. yaptıkları çalışmada, otozomal trizomi'li fetüslerin plasentalarının tersiyer stem villuslarında müköler arterlerde azalma tespit etmişlerdir. Bu plasental yetmezlik ve anormal hücrel büyüme ve farklılaşma ağır fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır. (105)

Snijders ve ark. yaptıkları çalışmada, IUGG ve fetal anomali varlığında kromozomal anomali sıklığını anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır. Anöploidi riski simetrik IUGG ve konjenital anomali varlığında artmaktadır. IUGG olan bir bebek saptandığında eşlik eden bir kromozomal anomalisi olma olasılığı %10'un altındadır. (75)

Van Vugt ve ark. 13074 anomalili fetusta yaptığı bir çalışmada, IUGG sıklığı %22 olarak tespit edilmiştir. (106)

En yaygın görülen kromozomal anomali olan Trizomi 21' e eşlik eden büyüme ve gelişme geriliği daha hafif iken, özellikle Trizomi 13 ve 18 'li fetuslarda ağır büyüme ve gelişme geriliği saptanmaktadır.

1982'de Moerman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 11 Trizomi 18'li fetusun 10'unda doğum ağırlığı 2500 gramın altında bulunmuştur. (107) Artmış amnios sıvısı ile seyreden ağır bir büyüme ve gelişme geriliğinde, trizomi 18 gibi bir kromozomal anomaliden şüphelenmek ve sitogenetik inceleme istemek önemlidir. (108)

Trizomi 21'de ise IUGG değişkendir. Bazı down sendromlu bebekler gerçekte

makrozomiktir. Bazen ise prematüre doğan down sendromlu bebekler normal ağırlıkta olabilirler.

İkinci trimesterde oligohidramnios veya azalmış fetal büyüme saptandığında triploidi sendromları da mutlaka akla gelmelidir. Triploidide gebelikler genellikle abortusla sonuçlanmaktadır. Abortusla sonuçlanmayanlarda çok ağır büyüme ve gelişme geriliği gözlenmektedir.

Turner sendromu ile doğan her 3 bebekten birinde ağır IUGG izlenmektedir . Normal populasyonda %3 olan malformasyon oranı, IUGG'de %8 dir. Malformasyon saptanan fetusların da % 22'sine IUGG eşlik etmektedir. IUGG saptanan fetuslar mutlaka malformasyonlar açısından detaylı incelenmelidir. Malformasyonlar ve IUGG beraberliğinin sık olmasını iki nedene bağlayabiliriz :

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

Konjenital anomali sayısı arttıkça IUGG sıklığıda artmaktadır. 2 anomalide

sıklık % 20 iken, 9 anomalide sıklık %60 'a kadar çıkmaktadır. Bazı malformasyonlarla IUGG beraberliği daha sıktır. Örneğin Trizomi 18'li vakaların %83'üne, renal agenezili vakaların %54'üne IUGG eşlik etmektedir. (109)

Kromozomal anöploidiler, konjenital anomaliler ve genetik sendromlar IUGG'nin fetal nedenleridir. Kromozomal anöploidilerden Trizomi 13, 18, 21 ve triploidi en sık görülenlerdir. IUGG'den şüphelenildiği zaman majör sebeplerinden olan kromozomal anöploidiler dışlanmalıdır. IUGG'nde tahmini kromozomal anormallik oranı %7-20 gibidir. Erken başlangıçlı IUGG'nde kromozomal anormallik daha olasıdır (1, 110).

Yapısal anormallikler ile beraber polihidramnion ve IUGG saptanırsa kromozomal anormallik riski artar. Nöral tüp defekti (NTD) bulunan fetuslarda genellikle IUGG mevcuttur. Kontrol grubuna göre NTD'li bebekler yaklaşık 250 gram daha küçüktür (1).

Smith-Lemli-Opitz sendromu, Meckel sendromu, Robert sendromu, Donohue sendromu ve Seckel sendromu gibi otozomal resesif hastalıklar da IUGG ile beraberdir. Gastroşizis gibi karın ön duvarı defekleri ve Potter sendromunun görülen renal agenezi gibi yapısal anomalilerde IUGG'nin sebebidir (1,111).

#### 2.4.5. Perinatal Mortalite ve Morbidite

İUGG perinatal mortalite ile yakın ilişkilidir. Fetal ağırlık 10. persentilin altında ise 8 kat, 3. persentilin altında ise 20 kat perinatal mortalite artmaktadır (112).

Termde 1500-2500 gr (<10. persentilin altı) doğan infant 10-90. persentil arasında doğan infantla karşılaştırılınca 5-30 kat artmış perinatal mortalite ve morbidite riskine sahiptir. Terme 1500 gr'dan daha az (3. persentilin altı) doğan infantta ise kötü perinatal sonuçlar için 70-100 kat artmış risk söz konusudur (113). İUGG'nde prematurite ile ilişkili ise sonuçlar daha da kötüdür ve 28. gestasyonel haftadan önce hayatta kalım %50' den azdır (101, 114).

Neonatal komplikasyonlar doğum asfiksisi ve prematurite ile kombine olunca Respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, NEK, İVH, prematür retinopati, infeksiyon ve hipoglisemidir (115, 116).

Büyüme kısıtlılığının uzun dönemde metabolik sonuçları; insulin direncinde, insüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM), esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler ve psikiyatrik rahatsızlık riskinde artış olarak saptanmıştır (117, 118).

Respiratuar distres sendromu, İVH, bronkopulmoner displazi gibi neonatal komplikasyonları primer olarak gestasyonel yaş belirlese de, doğum ağırlığı ve büyüme kısıtlılığının derecesi de oldukça önemlidir (2, 119, 120).

İUGG perinatal mortalite, kısa ve uzun dönem morbidite ile yakın ilişkilidir.



Perinatal bakımdaki bütün gelişmelere rağmen İUGG'de perinatal mortalite halen yüksektir. Perinatal mortalite; fetal ağırlık 10. persentilin altında iken 8 kat, 3 persentilin altında iken 20 kat artar. Preterm doğan İUGG'li bebeklerde mortalite daha yüksek olup 28. gestasyonel haftadan önce hayatta kalım %50' den azdır (102, 114).

İUGG'de görülen minör ve majör konjenital anomali insidansındaki yüzde 10-30'luk artış perinatal ölümlerin yüzde 30-60'ından sorumludur. İUGG'de doğum asfiksisi ve prematürite de eşlik ettiğinde görülen neonatal komplikasyonlar RDS, BPD, NEC, İVH, Prematür Retinopati, enfeksiyon ve hipoglisemidir (115, 116).

Büyüme kısıtlılığının uzun dönem metabolik sonuçları; insülin rezistansında artış, NIDDM, esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler ve psikiyatrik bozukluklar riskinde artış olarak saptanmıştır. Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde azalmış okul performansı ve konsantrasyon güçlüğü yaygın problemlerdir (121).

RDS, İVH, Bronkopulmoner Displazi gibi neonatal komplikasyonları primer olarak gestasyonel yaş belirlese de, doğum ağırlığı ve büyüme kısıtlılığının derecesi de önemlidir (119, 120)

Uterin perfüzyonun azalması fetal glukoz ve aminoasit transportunu azaltır. Substrat kullanımındaki bu azalma insülin ve insülin benzeri growth faktör 1 endokrin aksı ve hepatik glukoz metabolizmasında down regülasyona sebep olur. Sonuçta karaciğer boyutlarının azalması ile glikojenolizis, endojen proteinlerin yıkılması, yağ

asit transferindeki azalma prekürsör moleküllerin kullanımını azaltır. Laktat ve keton cisimlerinin beyin, kalp ve eritrositlerce kullanılması ile asit baz dengesi sürdürülür. Endokrin cevap hipoksinin derecesiyle koreledir ve santral ve periferik hipotroidizm, adrenokortikal aksın up-regülasyonu ve kemik demineralizasyonu içerir. Fetüsün başlangıçtaki cevabı eritrosit kitlesinde artmadır ve sonuçta bu plasental disfonksiyonu kötüleştirir. Trombositopeni için risk 10 kat artar. Artmış kan vizkozitesi ve azalmış eritrosit bükülgenliği plasental disfonksiyonu kötüleştirir. Sellüler ve humoral immün disfonksiyon fetal asideminin derecesi ile koreledir ve bu durum postpartum enfeksiyona yatkınlığı açıklar (122, 123).

## **2.5. Nesfatin**

### **2.5.1. Nesfatin ve moleküler yapısı :**

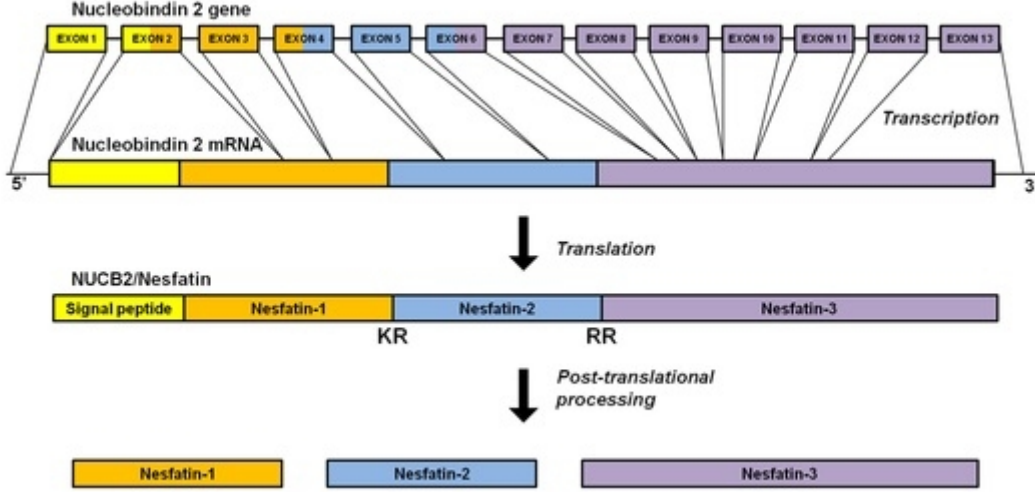
İnsanlarda ve hayvanlarda beslenme üzerine etkileri olan, gıda alımını artıran ve azaltan mediatörler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Gıda alımını yönlendiren mediyatörlerden biriside Nesfatin'dir. (124)

Nesfatin yeni tanımlanmış prokürsör molekülü NUCB-2 (nukleobindin-2) olan 82 amino asitli bir proteindir.(9)

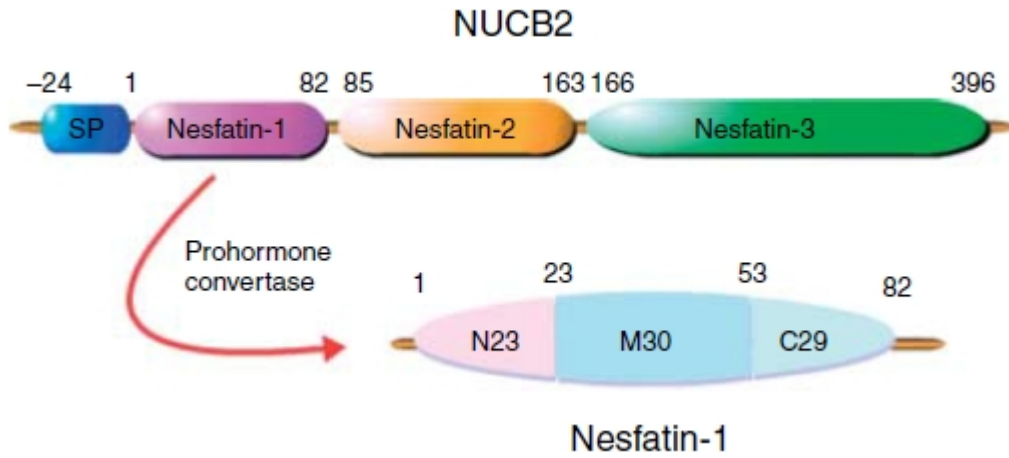
Nükleobindin öncü proteini, ilk olarak insan ve fare hücrelerinde NUCB 1 ve NUCB 2 olarak tespit edilmiştir, ancak sadece NUCB 2'nin insanlarda ve kemirgenlerde fizyolojik rolü olduğu anlaşılmıştır.(125)

NUCB2 ; post-translasyon işlemi sonrasında prohormon convertaz enzimi ile

nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3'e ayrılmaktadır. Şimdiye kadar sadece nesfatin-1'in fizyolojik aktivitesi kanıtlanmıştır.(9, 126)



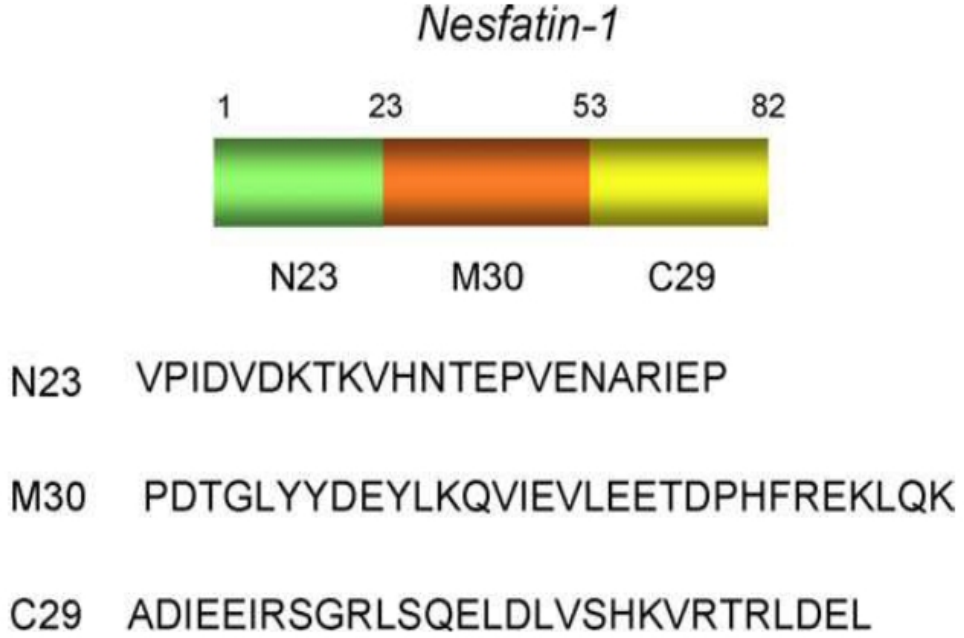
Şekil 1 : NUCB-2' den Nesfatin sentezi



Şekil 2 : NUCB-2'den sentezlenen Nesfatin1, 2 ve 3'ün prohormon konvertaz ile ayrılması ve Nesfatin 1'in sentezi .

Nesfatin 1 molekülü yapısal olarak 3 kısımdan oluşmaktadır. N- terminal

uç(N23), C terminal uç (C29) ve orta (M30) kısımdan oluşmaktadır. Aktif olan kısım M30'dur ve fizyolojik olarak anorektik özelliğindedir. (127, 128)



Şekil 3 : Nesfatin 1'in moleküler yapısı ve açık dizilimi.

Oh-I ve arkadaşları insan akciğer hücre kültürü , medulloblastoma ve adiposit hücre kültürlerinde ; PPR-γ stimülatörü olan troglitazon uygulaması ile aktive olan genleri araştırmışlardır. 600'den fazla gen arasından en kuvvetle aktive olan NEFA/Nucleobindin 2 adlı proteini kodlayan gen olarak tespit edilmiştir (9). Başlangıçta bu proteinin fonksiyonunu bilmedikleri halde sekansının farelerde ve insanlarda oldukça benzer olduğu görülmüştür.(9)

OH-I ve ark. (44) 2006'da pPVH'daki NUCB2 nöronlarının nesfatin-1 salınımına neden olarak anoreksia oluşturduğunu göstermiştir, buna rağmen nesfatin-1'in tam rolü bilinmemektedir.(9)

### 2.5.2 Nesfatin'in fizyolojik rolü

Spesifik antikörler ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda bu proteinin özellikle hipotalamusun enerji dengesini düzenleyen paraventriküler, supraoptik ve arkuat nükleuslarında ve lateral hipotalamik bölgede yoğunlaştığı görülmüştür.(9)

Bu molekül serebrospinal sıvıda ELİSA yöntemi ile tespit edilmiştir. Nesfatin-1'in intraserebroventriküler enjeksiyonu ile besin alımında ve vücut ağırlığında dikkat çekici bir azalma meydana gelmektedir. Nesfatin-2 ve nesfatin-3 enjeksiyonları ise yiyecek alımında azalmaya yol açmamaktadır (129).

İntraserebroventriküler, intraperitoneal enjeksiyonla ve intranazal kullanımında doz zaman bağımlı olarak gıda alınımını inhibe ettiği ve böylece vucut ağırlığının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. (9)

Hıroyuki S ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada Nesfatin/NUCB2 molekülünün prohormon konvertaz enzimi aracılığı ile nesfatin-1'e çevrildiği ve bu molekülün iştah kontrolü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Nesfatin-1'in ratlarda intraperitoneal enjeksiyonunun doza bağımlı olarak gıda alınımını baskıladığı ve yine subkutan verilmesiyle daha uzun süreli gıda alımını baskıladığı tespit edilmiştir (11).

Yijing Su ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada Nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik ratlarda kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ayrıca periferik etkiyle olduğu tespit edilmiştir. Nesfatinin anti-hiperglisemik etki mekanizması

halen tam olarak bilinmemekte insülin sinyal yoluyla etkileşim gösterdiği tahmin edilmektedir. (10)

Qing-Chun Li ve ark. yaptığı bir çalışmada açlık plazma nesfatin-1 seviyeleri tip 1, tip 2 diabet ve kontrol gruplarında karşılaştırılmış; tip 1 diabette kontrol grubuna göre yüksek, tip 2 diabette tip 1 ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuş, açlık plazma nesfatin seviyelerinin diabetik hiperfajinin patofizyolojisinde rol oynayabileceği, nesfatin1'in başta tip 2 DM olmak üzere metabolik hastalıkların tedavisindeki yararını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.(12) Yine bu konuda yapılmış farklı çalışmalarda nesfatin 1'in lateral ventrikül içerisine uygulanmasının farelerde gıda alımı ve su alımını azalttığı saptanmıştır.(130-134)

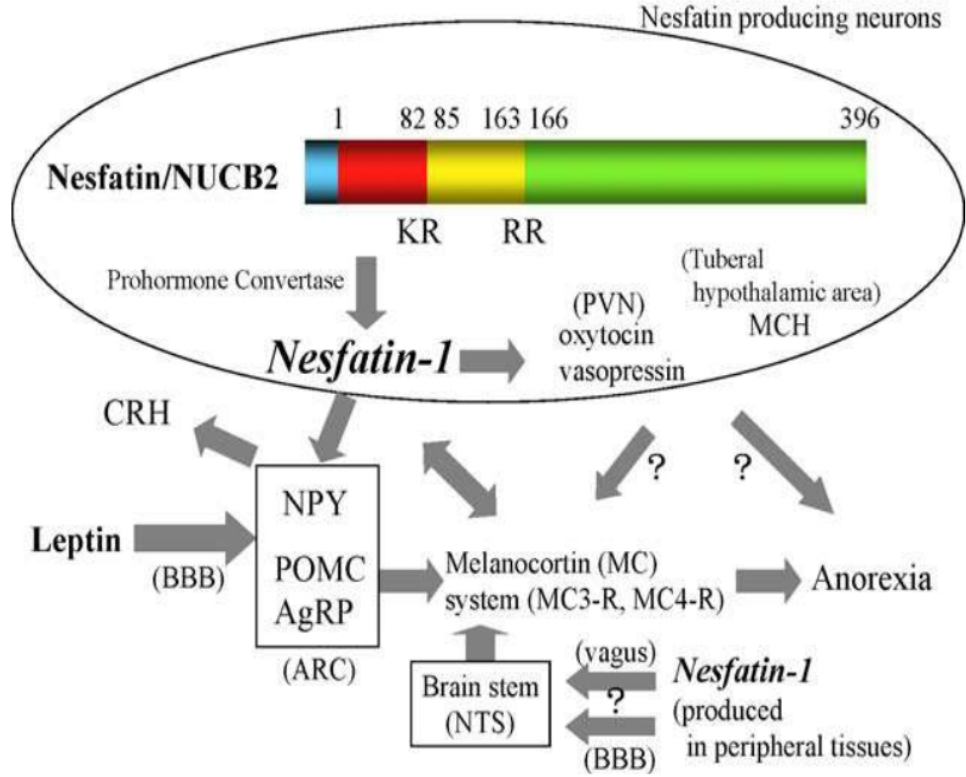
Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda uzun süren açlık esnasında hipotalamusun paraventriküler nükleusunda nesfatin-1 seviyelerinde azalma olduğu tespit edilmiş ve bu durumun organizmanın açlığa yanıtı olarak tokluk sinyalinin inhibisyonuna katkıda bulunması şeklinde yorumlanmıştır (135, 136).

Su ve ark. (10) yaptığı bir diğer çalışmada nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik ratlarda kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ayrıca periferik etkiliyle oluştuğu tespit edilmiştir.

Paraventriküler nükleus sadece enerji dengesinde değil ayrıca sıvı homeostazisi, kardiovasküler sistem ve strese verilen fizyolojik yanıtta da rol

aldığından nesfatin-1'in fizyolojik rolünün sadece iştah ile sınırlı olmadığı da ileri sürülmüştür (124).

Değişik hücrelerde hiperpolarizasyon yada depolarizasyon yapması sebebi ile bu molekülün farklı nöronlarda fizyolojik etkileri birbirinden değişik multipl reseptörlere sahip olduğu da ileri sürülmüştür. Molekülün post reseptör etkisinin ise L tipi iyon kanalları üzerinden hücre içi kalsiyum miktarını yükselterek yaptığı düşünülmektedir (137)

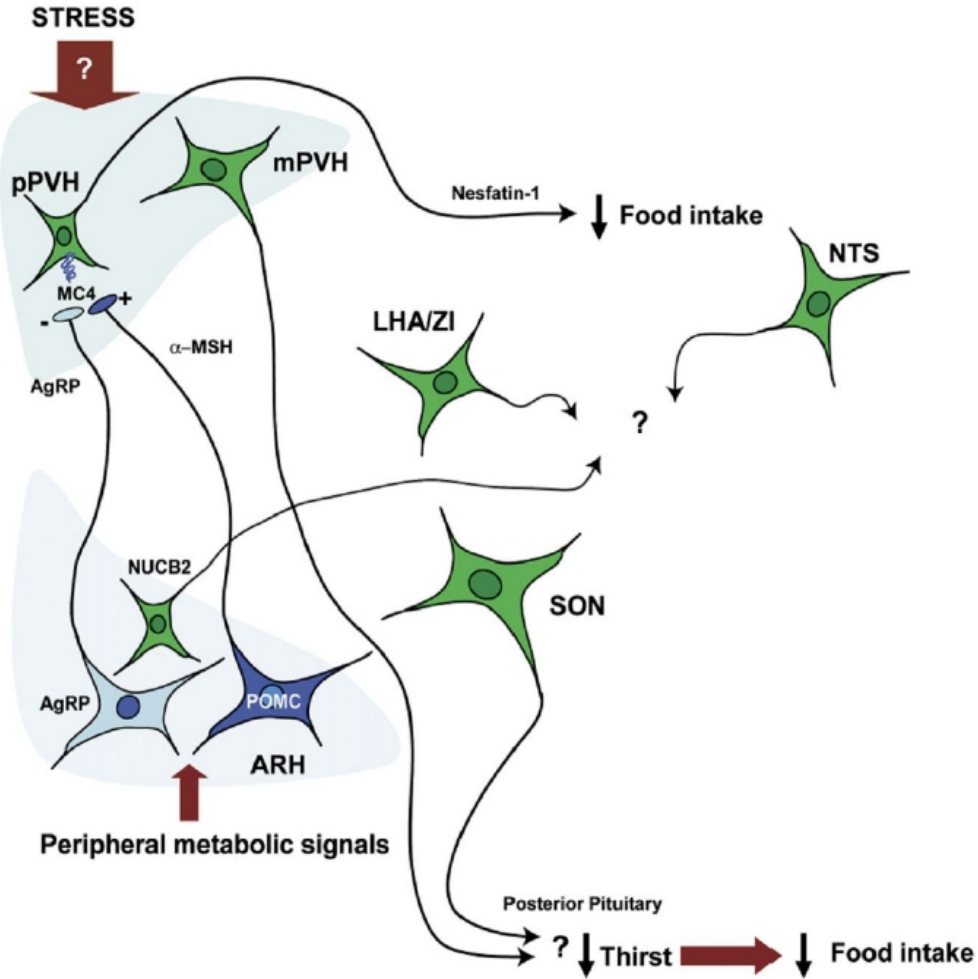


Şekil 4: Nesfatin ve Leptin metabolizması, anoreksia oluşumunda santral Nesfatin yolağı.

### 2.5.3. Nesfatin fizyolojisinde santral yolak ve mediatörleri.

Yapılan bir başka çalışmada 48 saat boyunca aç bırakılıp sonrasında 2 saat

boyunca beslenen farelerde paraventricüler nükleusta nesfatin ekspresyonu yaklaşık olarak 10 kat, supraoptik nükleusta ise yaklaşık olarak 30 kat artış olduğu tespit edilmiştir. Supraoptik nükleusta ise açlık sonrası beslenme ile nesfatin-1 içeren nöronlarda artış ve NUCB2 mRNA ekspresyonunda açlığa oranla belirgin artış olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular supraoptik ve paraventricüler nükleustaki nöronların yüksek oranda nesfatin-1 ile beraber oksitosin ve vazopressin salgıladıklarını ve bu salgıda da tokluk ile belirgin bir artış olduğunu göstermektedir (138).



Şekil 5: Stres ve Nesfatin arasındaki ilişki, gıda alımı üzerine etkileri.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda farelerde santral sinir sisteminde



hipotalamus dışında nesfatin 1 içeren hücrelerin tespit edildiği diğer anatomik bölgelerin arasında Edinger-Westphal nükleusu, vagusun dorsal motor nükleusu ve kaudal raphe nükleus, arkuat nükleus (ARC), paraventriküler nükleus (PVN), supraoptik nükleus (SON), lateral hipotalamik alan (LHA) , zona incerta, Soliter traktus un nükleusu (NTS) da vardır.(137, 138-143)

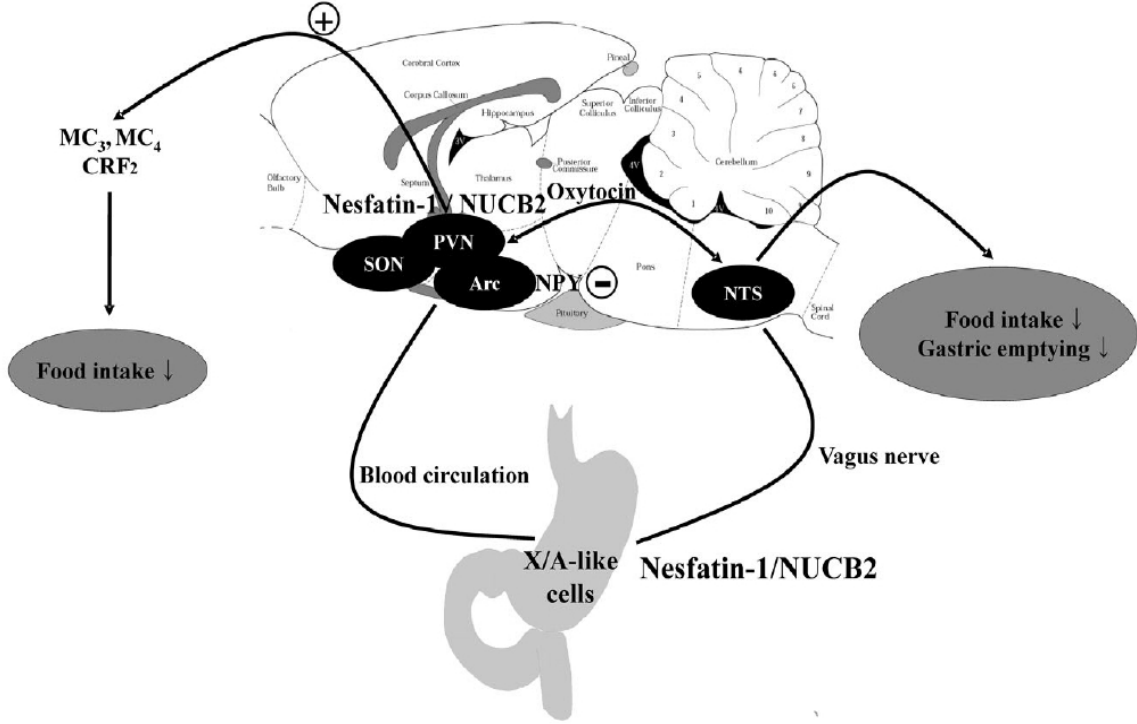
Nesfatin 1 ilginç olarak santral sinir sisteminde birçok nörotransmitter ile birlikte bulunmaktadır. Melanin-concentrating hormone (MCH), cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART)/pro-opiomelanocortin (POMC),  $\alpha$ -melanocytestimulating hormone ( $\alpha$ -MSH), mammalian target of rapamycin (m-TOR), vasopressin, oxytocin, neuropeptide Y (NPY), Agouti-related protein (AgRP), somatostatin, growth hormone-releasing hormone (GHRH), thyrotropin releasing hormone (TRH), corticotropin-releasing factor (CRF) ve neurtensin bunlardan bazılarıdır. (137, 138-143)

Tablo 3 : Nesfatin 1'e santral sinir sisteminde eşlik eden co-mediatörler.

NÜKLEUS	EŞLİK EDEN MEDIATÖRLER	KAYNAKLAR
Hipotalamik SupraOptik Nük.	Vasopressin, Oksitosin	138
Paraventriküler Nük.	Vasopressin, Oksitosin, TRH, CRH	138 139
Periventriküler Nük.	Somatostatin	139
Lateral hipotalamik saha	MCH, Amfetamin	139, 143
Arcuat Nükleus	Amfetamin, MSH, NPY, GRH, Nörotensin	139, 143
Edinger-Westphal Nük.	Amfetamin, Ürocortin-1	143

Fizyolojik olarak tokluk durumunda salgısı artan CRH ve TRH seviyeleri

nesfatin-1 infüzyonundan sonrada molekülün sağladığı tokluk sinyaline bağlı olarak artmıştır (145, 146)



Şekil 6: Nesfatin'in salgılanması ve Gastrointestinal sistem ile ilişkisi. (9,141,132,134,147)

#### 2.5.4. Nesfatin fizyolojisinde periferik yolak.

Nesfatin-1'in nöronlar dışındaki bir diğer kaynağında adipoz dokudur. Ancak, periferik kaynaklı nesfatin-1'in kan beyin bariyerini geçerek aynı etkiyi gösterip göstermeyeceğini merak eden araştırmacılar bu soruya cevap aramaya başlamışlardır. Bu maksatla yapılan çalışmalarda periferik verilen nesfatinin kan beyin bariyerini geçip geçemeyeceği, eğer geçerse bunu hangi farmakolojik yol ile yapacağı araştırılmıştır. Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada yüksek performans likit kromatografi ile yapılan ölçümlerde, farelerde periferik yoldan verilen nesfatin-1'in % 67'sinin değişmeden beyin parankimine ulaştığı tespit edilmiştir. Önceki çalışmaya

benzer bir çalışmada, nesfatin-1'in kan beyin bariyerini geçişinin saturasyon gerektirmeyen bir yol ile (muhtemelen pasif difüzyon yolu ile) olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Molekülün kan beyin bariyerini geçişine etki eden faktörler arasında ise yağda çözünürlük, ortamın pH değeri, tersiyer konfigürasyon ve elektrik yük gibi parametreler bulunmaktadır ki bu değişkenler farmakolojik olarak değiştirilebilir faktörlerdir (148).

İlginç olarak nesfatin 1 ; deri altı adipoz dokuda diğer adipoz dokulara oranla daha fazla miktarda bulunmaktadır. Bununla birlikte vucut kitle indeksinin dolaşımda bulunan nesfatin 1 seviyesi ile pozitif korelasyonu olduğu saptanmıştır.( 149)

Nesfatin 1'in periferik adipoz dokuda bulunduğu kanıtlarından biriside bağırsak ve pankreasta endokrin hücrelerde tespit edilmesidir. Ratlarda yapılan çalışmada NUCB2/nesfatin-1 immünoreaktivitesi duodenum orta - alt segment gastrik mukozal glandlarda ve submukozal tabakada gösterilmiştir.(150)

Kemirgenlerde ve köpeklerde yapılan çalışmada pankreas duodenum ve midede nesfatin 1 varlığı saptanmıştır.(150-156)

Nesfatin 1'in beta hücrelerinde bulunduğu (157) ve in vitro yüksek glikoz stimülasyonuna sekonder olarak sekrete edildiği saptanmıştır.(158, 159)

Li ve ark. (12) yaptığı bir çalışmada açlık plazma nesfatin-1 seviyeleri Tip 1 DM, Tip 2 DM ve kontrol gruplarında karşılaştırılmış; Tip 1 DM'da kontrol grubuna göre yüksek; Tip 2 DM'da, Tip 1 DM ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuş,

açlık plazma nesfatin-1 seviyelerinin diyabetik hiperfajinin patofizyolojisinde rol oynayabileceği, nesfatin-1'in başta Tip 2 DM olmak üzere metabolik hastalıkların tedavisindeki yararını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Bir başka çalışmada GDM'li emziren kadınların serum, süt ve kolostrumundaki nesfatin-1 'in normal bayanlara göre daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur (160).

Stengel ve ark (156). yeni bir çalışması nesfatin-1'in rat gastrik mukozasındaki immün reaktivitesini tespit etmiş ve pek çok nesfatin-1 reaktif hücrenin diabet patofizyolojisinde rolü olan ghrelinide ifade ettiğini göstermiştir. Yirmi dört saatlik açlıkta NUCB 2 mRNA'nın gastrik endokrin sistemde azaldığını gözlemlediler. Nesfatin-1-NUCB 2 gen ekspresyonunun beslenme durumuna göre düzenlendiğini ve periferik nesfatin-1'in enerji homeostazında regülatör rolü olabileceğini buldular. Beslenme bağımlı nesfatin-1 dalgalanmasının midenin kendi feed-back mekanizmalarından kaynaklandığı hipotezi makuldür (161).

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma, Ağustos 2013 - Mart 2014 tarihleri arasında KSÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, KSÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 07.03.2013 tarih ve 2013/04-9 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan sağlandı.

#### **3.1. Hasta seçimi ve takibi**

Çalışmaya Ağustos 2013 - Mart 2014 tarihleri arasında KSÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilmekte olan 18-49 yaş arası ve 28-40. gebelik haftaları arasında tekil gebeliği olan hastalar dahil edildi. IUGG tanısı; yapılan biyometrik ölçümler sonrasında ACOG tarafından belirtilen kriterlere göre fetal ağırlığın 10 persentilin altında olması ile tanı konuldu. Çalışma kriterlerini taşıyan 40 IUGG'li ve 40 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 80 gönüllü katılımcı dahil edildi.

Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Çalışmaya dahil edilen olgular iki gruba ayrıldı.

Grup 1: IUGG tanısı konulan hastalar (n: 40)

Grup 2: Sağlıklı gebeler (n: 40)

Çalışma grubundaki hastalardan detaylı anamnez alınarak demografik özellikleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı, SAT'a dayalı gebelik haftası

belirlendi, obstetrik muayeneleri yapıldı.

Klinik parametreler olarak anne yaşı , ağırlığı ve boyu ile vücut kitle indeksi, gravida, parite, SAT, yenidoğan ağırlığı, persentil değerleri tespit edilerek kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil edilecek Grup 1 için kriterler 28-40. gebelik haftaları arasında, yapılan obstetrik ultrasonda IUGG tanısı konulan hastalardan prenatal vizitte venöz kan örnekleri alındı. Doğum sonrası yapılan ölçümlerde fetal ağırlığı ACOG kriterlerine göre 10 persentilin altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu ise; 28-40. gebelik haftaları arasında olan ve yapılan obstetrik ultrasonda fetal ölçümlerin gebelik haftası ile uyumlu olduğu ve doğumdaki fetal ağırlığın normal persentilde olduğu hastalardan oluştu.

Her iki grupta prenatal vizitte (tanı konulduğunda) alınan maternal venöz kan örneklerinden Nesfatin-1 düzeyleri çalışıldı.

Yapılan muayene ve incelemelerde;

- diabet veya GDM tanısı,
- preeklampsisi tanısı
- gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü
- tiroit fonksiyon testleri anormal olan
- VKI normal sınırlar (N:19-26) dışında
- çoğul gebeliği olan olgular çalışma dışında tutuldu.

### **3.2. Kan örneklerinin çalışılması**

Çalışmanın bütün biyokimyasal incelemeleri KSÜTF Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Tüm olgulardan alınan kan örnekleri 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerinde -80 C'de saklanmıştır. Nesfatin-1 serum düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbant Assay ( ELISA ) yöntemi kullanılarak ng/ml olarak saptanmıştır (Nesfatin-1( 1-82) (NUCB-2) (Human) ELISA Kit(No:003-26) Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA).

### **3.3. İstatistik**

Değişkenler; ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak ifade edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16,0 for Windows paket programı ile yapıldı. Gruplar arası (hasta-kontrol) verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney ve ANOVA test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için P degeri 0,05'in altında ise anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması IUGG grubunda  $28,2\pm 4,7$  /yıl ve kontrol grubunda  $29,4\pm 5,4$  / yıl olarak saptanmıştır.

Çalışmada; IUGG grubunun ortalama gebelik haftası  $36,9\pm 4,7$  iken, kontrol grubunda ise  $37,4\pm 1,1$  saptanmıştır.

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, anne yaşı, gravida, parite, gebelik haftası, VKİ ve doğum şekli açısından benzer olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 4: Çalışmaya alınan IUGG ve kontrol grubu hastalarının demografik özellikleri.

	IUGG grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=40)	P değeri
Yaş (yıl)	$28.2\pm 4.7$ (26.8-29.7)	$29.4\pm 5.4$ (27.7-31.2)	0.3
Gravida	$2.7\pm 1.2$ (2.3-3.1)	$2.6\pm 1.2$ (2.2-3)	0.8
Parite	$1.8\pm 1.3$ (1.4-2.2)	$1.3\pm 0.9$ (1-1.6)	0.2
Gebelik haftası	$36.9\pm 4.7$ (35-38)	$37.4\pm 1.1$ (37.1-37.8)	0.07
V.K.I (kilo/boy <sup>2</sup> )	$29.2\pm 3.3$ (28.2-30.3)	$30.1\pm 4.2$ (28.8-31.5)	0.3
Doğum şekli	NVD 15, C/S 25	NVD 15 , C/S 25	1

(P değeri 0,05 altında olması anlamlı kabul edilmiştir.)

Çalışmada her iki grubun doğum sonu fetal ağırlıkların karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir. Çalışmamızda fetal ağırlıkların karşılaştırılmasında IUGG grubunda fetal ağırlık anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Tablo 5 : Çalışmaya katılan hastaların yenidoğan doğum ağırlıkları.

	IUGG grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=40)	P değeri
Doğum ağırlığı (gr)	$2041.8\pm 350.6$	$3420.1\pm 259$	<0.001

(P değeri 0,05 altında olması anlamlı kabul edilmiştir.)

Çalışma ve kontrol grupları serum Nesfatin 1 düzeyleri açısından



karşılaştırıldığında, IUGG grubunda yer alan hastalarda maternal serumda ölçülen Nesfatin 1 değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek tespit edildi.

Tablo 6 : Çalışmaya alınan grupların nesfatin 1 düzeylerinin incelenmesi.

	<b>IUGG grubu (n=40)</b>	<b>Kontrol grubu (n=40)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Nesfatin 1 düzeyi (ng/ml)</b>	0.094±0.042	0.069±0.011	<0.001

(P değeri 0,05 altında olması anlamlı kabul edilmiştir.)

## 5. TARTIŞMA

IUGG ve bunun gebeye ve fetusa getirdiği sorunlar modern obstetride önemli bir yer tutmaktadır. Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Doğum ağırlığı; gestasyonel yaş ve fetal gelişime bağlıdır. En sık kullanılan IUGG tanımılaması ACOG tarafından yapılmış olan “tahmini doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması”dır. IUGG için yapılan diğer tanımlamalar ise; fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3 - 5 -15 persentilin altında olması veya 2 SD altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması veya term döneminde doğum ağırlığının 2,5 kg altında olması IUGG için diğer kullanılan cut-off değerlerdir.(3, 13) Biz çalışmamıza doğum sonrası gebelik haftasına göre fetal ağırlığın 10 persentilin altında olan hastaları aldık.

IUGG; fetüsün potansiyel gelişiminde meydana gelen sorunlardan oluşan devamlı bir süreçtir. Fetüs yenidoğanda olduğu gibi IUGG nedeniyle oluşan strese gelişimini azaltarak yanıt verir. IUGG saptandığında altta yatan neden araştırılmalıdır. Altta yatan etiyoloji, fetal prognoz ve gebeliğin takibi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle neonatal dönem ve uzun dönem sonuçların iyileştirilmesi ve sorunların önlenmesi amacıyla, obstetrik pratiğinin önemli bir sorunu olan IUGG'nin etiyolojisi, tespiti ve yönetimi hakkında pek çok çalışma yapılmasına sebep olmuştur.

Çalışmamızda glukoz ve insülin metabolizması üzerinde etkileri olduğu düşünölen nesfatin-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Nesfatin; molekölü NUCB-2 (nukleobindin-2) olan 82 amino asitli bir proteindir.(9) Gıda alımını yönlendiren mediyatörlerden birisidir. (124) Nükleobindin

öncü proteini, ilk olarak insan ve fare hücrelerinde NUCB 1 ve NUCB 2 olarak tespit edilmiştir, ancak sadece NUCB 2'nin insanlarda ve kemirgenlerde fizyolojik rolü olduğu anlaşılmıştır.(125) NUCB2 ; post-translasyon işlemi sonrasında prohormon convertaz enzimi ile nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3'e ayrılmaktadır. Şimdiye kadar sadece nesfatin-1'in fizyolojik aktivitesi kanıtlanmıştır.(9, 126)

Nesfatin-1'in anoreksigenik etkisi, hayvan çalışmalarında periferik ve santral uygulamaları sonrasında gelişen kilo kaybı ve gıda alımında azalma ile ortaya konulmuştur. (162)

Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in intravenöz, subkutan, intraperitoneal, intraserebro-ventriküler ve intranasal yoldan kullanılmasıyla doz ve zaman bağımlı olarak kısa ve uzun süreli gıda alımını baskıladığı ve böylece vücut ağırlığının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. (9, 163)

İlk olarak insan hücre kültürlerinde tespit edilmesine karşın, Nesfatin-1 ile yapılmış sınırlı sayıda insan çalışması mevcuttur.(164) Nesfatin-1'in anoreksigenik etkisi, hayvan çalışmalarında periferik ve santral uygulamaları sonrasında gelişen kilo kaybı ve gıda alımında azalma ile ortaya konulmuştur.(162)

Oh-I ve arkadaşları tarafından fare hipotalamusunda keşfedilmiş bir peptid olan nesfatin-1, üçüncü ventriküle uygulandığında yiyecek alımını azaltmaktadır. Farelerde mide mukozasında tespit edilmiş olup, mide dışında pankreas testis ve hipofizde de tespit edilmiştir ancak buradaki salgının etkileri bilinmemektedir (156).

Yine Shimizu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada farelerde intraperitoneal nesfatin uygulamasının yiyecek alımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.(11)

Nesfatin-1'in ratlarda intraperitoneal enjeksiyonunun doza bağımlı olarak gıda alımını baskıladığı ve yine subkutan verilmesiyle daha uzun süreli gıda alımını baskıladığı tespit edilmiştir.(11)

Literatürde Nesfatin 1'in insanlardaki rolü ile ilgili de yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. Nesfatin-1, insan akciğer hücresi , medulloblastoma ve adiposit hücre kültürlerinde tiroglitazon ile ekspresyonu arttırılan NUCB2 geninin bir ürünü olarak tespit edilmiştir. İlk olarak akciğer ve kanserli insan hücre kültürlerinde tespit edilmiştir. İnsan serum nesfatin-1 seviyelerinin normal sınırları henüz belirlenmiş değildir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Aydın ve arkadaşları serum nesfatin-1 seviyelerini 0-0,16 ng/ml olarak bildirmişlerdir (164). Bir başka çalışmada ise Li ve arkadaşları, açlık serum nesfatin-1 seviyeleri; 16 genç sağlıklı bireyde (yaş ortalaması: 19,4±0,37 yıl) 0,84±0,14 ng/ml ve 20 ileri yaşlı sağlıklı bireyde(yaş ortalaması: 47,3±0,16 yıl) 1,48±0,16 ng/ml olarak bildirmiştir (12).

Bizim yaptığımız bu çalışmada ise kontrol grubunda ( yaş ortalaması: 29.4±5.4 yıl), ortalama serum nesfatin-1 seviyesi 0,069±0,011 ng/ml tespit edilmiştir.

Su ve ark. (10)'nın ratlarda yaptığı bir çalışmada nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ve periferik etkiyle

oluştugu gösterilmiştir. Nesfatinin antihyperglisemik etkisini insülin sinyal yoluyla gösterdiği tahmin edilmekte olup etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. (12, 165) bu konuda yakın zamanda bu bilgileri destekleyen çalışmalar bildirilmiştir. Gonzalez ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı bir çalışmada pronesfatin ile insülin salgılayan  $\beta$  hücrelerinin aynı lokalizasyonunda olduğu ve pronesfatinin insülin sekresyonu ve glukoz metabolizması üzerinde potansiyel rol oynadığı tespit edilmiştir (157).

Nesfatin ve gebelik ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma vardır. Bu konuda yapılmış olan çalışmalardan biriside GDM ve sağlıklı gebeler arasında yapılmıştır. Bu çalışmada gebelik döneminde ortalama nesfatin-1 düzeyleri GDM grubunda, sağlıklı kontrol gebe grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur.(166)

Yine gebelerde yapılan farklı bir çalışmada; GDM'li annelerin serum, süt ve kolostrumlarında kontrol grubunda yer alan sağlıklı gebelere göre daha düşük nesfatin-1 düzeyi tespit edilmiştir (160).

Yaptığımız literatür taramasında Aslan ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada, gebelik haftasına göre fetal ağırlığı normal ve GDM tanısı olan gebeliklerde, anne serumunda ve kord kanında nesfatin 1 düzeylerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada nesfatin 1 düzeylerinin hem maternal serumda hem de kord kanında gebelik haftası ile negatif korele olduğunu, fakat nesfatinin fetal ağırlık ile korelasyonunun bulunmadığını saptamışlardır. Yine nesfatin ile anne yaşı ve VKI arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamız ile paralel bir materyal metoda sahip olan, Boutsikou ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada , fetal ağırlığın gebelik haftasına göre fazla ve normal olduğu gebeliklerde kord kanında nesfatin 1 düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada; gebelik haftasına göre fetal ağırlığın fazla olduğu gebeliklerde (LGA), gebelik haftasında göre fetal ağırlığı normal olan gebeliklerde (AGA); nesfatin 1 düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.(167)

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise; IUGG tanısı olan ve fetal ağırlığı 10 persentilin altında olduğu gebelikler ile fetal ağırlığın gebelik haftasına göre normal olduğu gebeliklerde maternal serumda nesfatin 1 düzeyleri karşılaştırılmış olup, IUGG tanısı olan hasta grubunda maternal serumda Nesfatin 1 düzeyi  $0,094\pm 0,042$  ng/ml saptanmış olup, normal persentilde fetal ağırlığa sahip olan hastaların maternal serum nesfatin 1 düzeyi ise  $0,069\pm 0,011$  ng/ml saptanmıştır. IUGG tanısı olan hasta grubunda nesfatin 1 düzeylerinin kontrol grubundaki sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ( $p<0,001$ )

İnsulin ve glikoz metabolizması üzerinde nesfatin 1'in rolü olduğu yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. İntrauterin hayatta fetal gelişme ve büyüme multifaktöriyel bir durum olup, fetal gelişim bir süreçtir. Bu süreç içerisinde bilinen birçok faktör olduğu gibi henüz tanımlanmayan birçok faktörde vardır.

Bizim çalışmamızda nesfatin 1'in fetal gelişim üzerinde etkisinin olup olmadığı kontrol grubu ile IUGG grubu arasında karşılaştırma yapılarak incelenmiştir.

Boutsikou ve ark., Aslan ve ark. Yapmış oldukları çalışmalar ve kendi çalışmamız beraber düşünöldüğünde; gebelikte fetal ağırlık ile nesfatin 1 arasında anlamlı bir korelasyon olmamasına rağmen, IUGG, LGA ve AGA'lı gruplar arasında nesfatin değerleri anlamlı olarak farklı saptanmaktadır. Bu bulgularda, nesfatin 1'in fetal ağırlık üzerinde henüz net olarak anlaşılamayan bir rolünün olabileceğini düşöndürmüştür. Bu konuda gebelik haftası, fetal ağırlık ve nesfatin 1 düzeylerinin korelasyonunu içeren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, Nesfatin 1 düzeyinin IUGG tanısı almış olan gebelerde maternal serumda artmış olduğunu saptadık. IUGG'nde Nesfatin 1 seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olarak belirlenmesi, IUGG'nde Nesfatinin rolü olabileceğini akla getirmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabetes mellitus gibi makrozomik fetuslara sahip gebeliklerde Nesfatin 1 seviyesinin düşük çıkması, bizim çalışmamızda ise IUGG gibi düşük doğum ağırlıklı gebeliklerde ise yüksek saptanması; Nesfatinin fetal ağırlık artışındaki rolü hakkında tutarlı olmakla birlikte, bu konuda daha detaylı ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1-American College of Obstetricians and Gynecologists: Clinical Management Guidelines for Obstetricians – Gynecologists. ACOG Practise Bulletin No. 12 American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.

2-Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004;28:67– 80

3-Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 2008;18:9 :247-252

4-Regev RH, Lusky A, Dolfin T, et al: Excess mortality and morbidity among small for gestational age premature infants: a population based study. *J Pediatr* 2003;143:186-191.

5-Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak F A, Figueras F. Intrauterine restriction (IUGR). *J. Perinat. Med.* 36 (2008) 277–281.

6-Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31(6):1235-9.

7-Kennelly M M, Farah N, Turner M J and Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2010; 30: 395–401.

8-Figueras F, Benavides A, Del Rio M . Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 39–43.

9-Oh I, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443:709–712.

10-Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: antihyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391: 1039-1042.

11-Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J.* 2009;56:537-543.

12-Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72-77.

13- Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R: Small for gestational age is not a diagnosis (Editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:225-228, 1999

14- Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al: Customised antenatal growth charts.1992

Lancet 339:283-287

15- Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977 ;84(3):165-74

16- Campbell S: Fetal growth. *Clin Obstet Gynaecol* 1:41-47, 1974.

17- 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* 164:1535-1542, 1991

18- Brodsky D, Christou H. Current Concepts in Intrauterine Growth Restriction. *J Intensive Care Med* 2004 19: 307

19- Gardosi J, Francis A: controlled trial of fundal height measurement plotted on customized antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol* 106:309,1999

20-Jelks A, Cifuentes R, Ross MG: Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynaecol* 110:892, 2007

21- American College of Obstetricians and Gynecologists:Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No: 12, January 2000b

22- Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I et al. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1982 Jun; 89(6): 447–450

23- Creasy RK, Resnik R: Intrauterine growth restriction, in Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal–Fetal Medicine* (ed 5). Philadelphia, PA, 2004, pp 495-508

24- Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ,Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:164–9.

25- Platz E, and Newman R . Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry . *Semin Perinatol* 2008 32:140-147.

26- Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, et al: How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol* 178:678- 687, 1998

27- 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 Dec; 92(6): 908–912.

28- Neilson JP. Symphysis—fundal height measurement in pregnancy (Cochrane review). *The Cochrane Library*; 2004. p. 1– 9

29- Lubchenco LO. Classification of high risk infants by birth weight and gestational age: an overview. *Major Probl Clin Pediatr.* 1976;14:1-279

- 30- Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 1997 Dec;40(4):723-9.
- 31- Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77
- 32- Bahado-Singh R, Martinez E, Gomez KJ, Deren Ö. Intrauterine Growth Restriction (IUGR). In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstav K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS, eds. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitapevi, Ankara, 1996; 1623-1645.
- 33- Bersinger NA, Odegård RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 ;83(1):37-45.
- 34- Groom KM, North RA, Poppe KK, Sadler L, McCowan LM. The association between customised small for gestational age infants and pre-eclampsia or gestational hypertension varies with gestation at delivery. *BJOG*. 2007 ;114(4):478-84.
- 35- Gainer J, Alexander JMC, Intire D et al: Fetal growth velocity in women who develop superimposed preeclampsia. Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine ,Nevada, February, 2005.
- 36- Bahtiyar MO, Buhimschi C, Ravishankar V, Copel J, Norwitz E, Julien S, Guller S, Buhimschi IA. Contrasting effects of chronic hypoxia and nitric oxide synthase inhibition on circulating angiogenic factors in a rat model of growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(1):72.e1-6
- 37- Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 ;191(3):700-7.
- 38- Audibert F, Saloman LJ, Frydman R : Selective fetocide reverses preeclampsia in discordant twins: *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):477-80. *Comment on* : 2005;193(3 Pt 1):894; author reply 894-5
- 39- Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F.: Sickle cell disease and pregnancy : *Rev Prat*. 2004; 30;54(14):1578-82
- 40- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA :Chronic renal disease and pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:453. 1990
- 41- Chang DM, Wu YL, Chu SJ, Lai JH.: Prognostic factors and fetal outcomes of lupus pregnancy in Taiwan.: *Clin Exp Rheumatol*. 2003 ;;21(6):798
- 42- Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1441-1444.
- 43- Jamal A, Hantoshzadeh S, Hekmat H, Abbasi S. The association of thrombophilia

with fetal growth restriction. Arch Iran Med. 2010 ;13(6):482-5.

44- Schleich JM, Laurent M, Almange C. [Heparin therapy in pregnant women]. Arch Mal Coeur Vaiss. 2001 ;94(11 Suppl):1291-300.

45- Anatov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. J Pediatr 1947; 30:250-259

46-Smith CA. Effect og maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). J Pediatr 1947 ;30:229-243

47-Negggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ : The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;165:71-75

48- Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery :prenatal risk factors in an indigent population. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162:213-218

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

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

51- Sparks PJ. Do biological, sociodemographic, and behavioral characteristics explain racial/ethnic disparities in preterm births? Soc Sci Med. 2009;68(9):1667-75.

52- Lu MC, Halfon N. Racial and ethnic disparities in birth outcomes: a lifecourse perspective. Matern Child Health J. 2003 ;7(1):13-30.

53- Bakker R, Steegers EA, Biharie AA, Mackenbach JP, Hofman A, JaddoeVW. Explaining differences in birth outcomes in relation to maternal age: the Generation R Study. BJOG. 2011;118(4):500-9.

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

55- fetal workshop :Verushalmy 1971 rubin et al 1986 biomec

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

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

58-Berlin I, Radzius A, Henningfield JE, Moolchan ET: Correlates of expired air carbon monoxide: effect of ethnicity and relationship with saliva cotinine and nicotine.

Nicotine Tob Res. 3(4):325-31;2001.

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

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

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

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

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

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

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

66- Levy G. Pharmacokinetics of fetal and neonatal exposure to drugs. Obstet Gynecol. 1981 ;58(5 Suppl):9S-16S.

67- Huizink AC. Moderate use of alcohol, tobacco and cannabis during pregnancy: new approaches and update on research findings. Reprod Toxicol. 2009;28(2):143-51.

68-Cornelius MD, Day NL. Developmental consequences of prenatal tobacco exposure. Curr Opin Neurol. 2009 ;22(2):121-5.

69-Pipkin FB; Genetics of Preeclampsia Consortium. Smoking in moderate/severe preeclampsia worsens pregnancy outcome, but smoking cessation limits the damage. Hypertension. 2008 ;51(4):1042-6

70- Kinzler W L and Kaminsky L . Fetal Growth Restriction and Subsequent Pregnancy Risks. Semin Perinatol 2007 31:126-134

71-Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. Pediatrics.1987;80:502-511.

72-Bada HS, Bauer CR, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal life style study. Obstet Gynecol. 2002;100:916-924.

73-Kliegmann RM. Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal- perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant(6. ed). Mosby Year

Book, St Louis. 1997:203-240

74-Kliegmann RM. Intrauterin growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). 1998:

75-Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM et al. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168(2): 547–555

76- Gilbert GL. 1: Infections in pregnant women. *Med J Aust.* 2002 ;176(5):229-36.

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

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

79- Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F, Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1993;82:481-486

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

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

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

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

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

85- Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child* 1972 ;47:571-577

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

87- Daffos F, Forestier F, Capella –Pavlovsky M. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis *N Eng J Med* 1988 ; 318:271-275

- 88-Ricci JM, Fojako RM, O'sullivan MJ. Congenital syphilis. The University of Miami /Jacksob Memorial Medical Cenet Experience, 1986 –1988 *Obstet Gynecol* 1989 ;74: 687-693
- 89- Baboonian C, Smith DA, Shapland D, Arno G, Zal B, Akiyu J, Kaski JC. Placental infection with *Chlamydia pneumoniae* and intrauterine growth restriction. *Cardiovasc Res.* 2003;60(1):165-9
- 90- Bittencourt AL, Garcia AG. Pathogenesis and pathology of hematogenous infections of the fetus and newborn. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002;21(4):353-99.
- 91- Laurini R, Laurin J, Marsal K, Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation : *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ;73:529-534
- 92-Pollack RN, Divon My. Intrauterine growth retardation :definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:99-107
- 93- Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a populationbased study. *Obstet Gynecol.* 2001 ;98(2):299-306
- 94-Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 1996; 46: 15-32.
- 95-Amer HZ, Heller DS. Chorangioma and related vascular lesions of the placenta--a review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2010;29(4):199-206.
- 96- Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med.* 2011;29(3):187-96.
- 97- Kotini A, Avgidou K, Koutlaki N, Sigalas J, Anninos P, Anastasiadis P. Correlation between biomagnetic and Doppler findings of umbilical artery in fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2003;23(4):325-30.
- 98-Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 ;18(5):441-9.
- 99- Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):40-9.
- 100-Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chersleys Hipertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, In pres, 2009, p 73
- 101-Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow BN et al. Extremely growth-retarded infants: is there a viability centile? *Pediatrics* 2006; 118(2): 758–763

- 102- Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988;82:83-90,
- 103- Knox GE: Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 1978;21:352-359,.
- 104- Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, Miller RC, Devers P, Watson WJ. Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol.* 2009;26(2):135-7.
- 105- Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C : A quantitative analysis of plasental vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol* 1990;75 :59,
- 106- Van Vugt JM, Kardorp VH, van Zalen-sprock RM, van Gejin HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 ;42 Suppl :79-83
- 107- Moerman P, Fryns JP, Goodeeris P, Lauweryns JM : Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. *J Hum Genet* 30 :17, 1982
- 108- Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA. *J Ultrasound Med.* 1997;16(9): 609-14 Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination.
- 109- Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(9):617-24
- 110- La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipsig D. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact* 1993; 87: 25-34.
- 111- Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction—genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 371-78
- 112- Scott KE & Usher R. Fetal malnutrition: its incidence, causes and effects. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94(7): 951–963
- 113- Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, et al: Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59:624-632, 1982
- 114- Zelop CM, Richardson DK & Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 434–438
- 115- Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81(11): 889–900.
- 116-Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al: No improvement in outcome of nationwide extremely low birthweight infant populations between 1996-7 and 1999-



2000. *Pediatrics* 2007;119:29-36.

117- Levy-Marchal C & Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004; 5(3): 147–153.

118-St Clair D, Xu M, Wang P et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005; 294(5): 557–562

119- Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growthrestricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:111–8.

120-Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119– 25

121- D. Ley, et al. Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 years of age, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996; 8 (3): 160– 165.

122- Miller J, Turan S and Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:274-280.

123-Turan S,Turan O,Berg C et al:Computerized fetal heart rate analysis. Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses.*Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:750-756.

124- Price, T.O., Samson, W.K., Niehoff, M.L., Banks, W.A., Permeability of the blood–brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1, *Peptides.* 2007;28, 2372–2381.

125- Miura K, Titani K, Kurosawa Y, Kanai Y. Molecular cloning of nucleobindin, a novel DNA-binding protein that contains both a signal peptide and a leucine zipper structure. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:375-380

126- Stengel A, Goebel M, Wang L, Kato I, Mori M, Taché Y. Nesfatin-130-59 but not the N- and C terminal fragments, nesfatin-11-29 and nesfatin-160-82 injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice. *Peptides* 2012; 35:143-148.

127- Pałasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, Bajor G. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012;46:105-112

128- Shimizu H, Oh IS, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, Eguchi H, Kato I, Inoue K, Satoh T et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009;150 662–671.

129- Colmers, W.F., Less fat with nesfatin, *Trends Endocrinol Metab.*, 2007;18,131-132.

- 130- A. Stengel, M. Goebel, Y. Tache, Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. *Obes. Rev.* 2011;12(4),261–271.
- 131- Shimizu H, Ohsaki A, Oh-I S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides* 2009;30:995-998.
- 132- Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, Lambrecht NW, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces darkphase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor. *Endocrinology* 2009;150:4911-4919.
- 133- Yosten GL, Redlinger L, Samson WK. Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking. *J Neuroendocrinol* 2012;24:1078-1084.
- 134-Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009: 297:330-336.
- 135- Cowley, M.A., Pronchuk, N., Fan, W., Dinulescu, D.M., Colmers W.F.,Cone, R.D., Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat, *Neuron.* 1999: 24, 155–163.
- 136-Abizaid, A., Gao, Q., Horvath, T.L., Thoughts for food: brain mechanisms and peripheral energy balance, *Neuron.* 2006;51, 691-702.
- 137- Brailoiu, G.C., Dun, S.L., Brailoiu, E., Inan, S., Yang, J., Chang, J.K.,Dun, N.J., Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain, *Endocrinology.*2007:148, 5088–5094.
- 138- Daisuke, K., Masanori, N., Yuko, M., Hiroyuki, S., Udval, S., Nesfatin-1 Neurons in Paraventricular and Supraoptic Nuclei of the Rat Hypothalamus Coexpress Oxytocin and Vasopressin and Are Activated by Refeeding, *Endocrinology.* 2008:149,1295-1301.
- 139-Foo KS, Brismar H & Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008;156 563–579.
- 140-Li Z, Xu G, Li Y, Zhao J, Mulholland MW, Zhang W. mTOR-dependent modulation of gastric nesfatin-1/ NUCB2. *Cell Physiol Biochem* 2012;29:493-500.
- 141-Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, Yoshida N, Koike M, Uchiyama Y, Fujiwara K, Yashiro T, Horvath TL, Dietrich MO, Tanaka S, Dezaki K, Oh IS, Hashimoto K, Shimizu H, Nakata M, Mori M, Yada T. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009:355-365.
- 142-Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-

regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res* 2010;1317:92-99.

143-Inhoff T, Stengel A, Peter L, Goebel M, Taché Y, Bannert N, Wiedenmann B, Klapp BF, Mönnikes H, Kobelt P. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010; 31:257-262.

144-Fort P, Salvert D, Hanriot L, Jégo S, Shimizu H, Hashimoto K, Mori M, Luppi PH. The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience* 2008; 155: 174–181.

145- Charmandari, E., Tsigos, C., Chrousos, G., *Endocrinology of the stress response*, *Annu Rev Physiol.*, 67, 259–284, 2005

146-Martin, N.M., Smith, K.L., Bloom, S.R., Small, C.J., Interactions between the melanocortin system and the hypothalamo-pituitary-thyroid axis, *Peptides.*, 27, 333–339, 2006.

147- Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2008; 1230: 99–106.

148-Spiegelman, B.M., Fliers, J.S., Obesity and the regulation of energy balance, *Cell*. 2001;43, 531–543,

149-Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, Kern W, Hillhouse EW, Lehnert H, Tan BK et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 2010;151, 3169–3180.

150- Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, Lin L, Shi RH, Chen JD & Oomura Y. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World Journal of Gastroenterology* 2010 :16: 1735–1741

151- Gonkowski A, Rychlik A, Nowicki M, Nieradka R, Bulc M, Całka J. A population of nesfatin 1-like immunoreactive (LI) cells in the mucosal layer of the canine digestive tract. *Res Vet Sci* 2012;93:1119- 1121.

152-Iwasaki Y, Yada T. Vagal afferents sense meal-associated gastrointestinal and pancreatic hormones: Mechanism and physiological role. *Neuropeptides* 2012;46:291-297.

153-Mohan H, Unniappan S. Ontogenic pattern of nucleobindin-2/nesfatin-1 expression in the gastroenteropancreatic tissues and serum of Sprague Dawley rats. *Regul Pept* 2012;175:61-69.

154- Osaki A, Shimizu H, Ishizuka N, Suzuki Y, Mori M, Inoue S. Enhanced expression of nesfatin/ nucleobindin-2 in white adipose tissue of ventromedial hypothalamus-lesioned rats. *Neurosci Lett* 2012;521:46-51.

155-Stengel A, Taché Y. Gastric peptides and their regulation of hunger and satiety. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:480-488.

156-Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, Taché Y, Sachs G, Lambrecht NW. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009;150:232-238.

157- Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;381:643-648.

158- Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J. Endocrinol* 2010;204:255-263.

159-Gonzalez R, Perry RL, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Ceddia RB, Unniappan S. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Endocrinology* 2011;152:3628-3637

160- Aydın S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010; 31: 2236-2240

161- Cowley MA, Grove KL. Division of Neuroscience, Oregon National Primate Research Center, Oregon Health and Science University, Beaverton, Oregon 97006, USA.

162- Çetinkaya H. İleri evre akciğer kanseri hastalarında serum Nesfatin-1 düzeylerinin kilo kaybı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi. İstanbul.Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği.2010.

163- Kusari J, Takata Y, Hatada E, FriedenberG G, Kolterman O, Olefsky JM. Insulin resistance and diabetes due to different mutations in the tyrosine kinase domain of both insulin receptor gene alleles. *J Biol Chem* 1991;226:5260-67.

164- Aydın, S., Dag, E., Ozkan, Y., Erman, F., Dagli, A.F., Kilic, N., Sahin, I., Karatas, F., Yoldas, T., Barim, A.O., Kendir, Y., Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. *Mol Cell Biochem.* 2009;328, 49– 56.

165-Deniz R. Polikistik over sendromlu kadınlarda Nesfatin'in plazma düzeylerinin araştırılması. Uzmanlık tezi. Elazığ. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ,Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. 2010.

166- Karakaya F. Gestasyonel Diyabetes Mellituslu hastalarda serum Nesfatin-1 düzeyleri.Uzmanlık Tezi. ELAZIĞ. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ,Kadın Hastalıkları ve Doğum AD 2011.

167- [Boutsikou T](#), [Briana DD](#), [Boutsikou M](#), [Kafalidis G](#), [Piatopoulou D](#), [Baka S](#), [Hassiakos D](#),

[Gourgiotis D](#), [Malamitsi-Puchner A](#). Cord blood nesfatin-1 concentrations were significantly lower in LGA compared to AGA neonates. *Cytokine*. 2013;61(2):591-4.