

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

**15-24 HAFTA GEBELİĞİ OLAN HASTALARDA FETAL TİMUS
VOLÜMÜ İLE İLERİ GEBELİK HAFTALARINDA İNTRAUTERİN
GELİŞİM KISITLILIĞI GELİŞİMİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeki DOĞAN

TRABZON - 2019

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

**15-24 HAFTA GEBELİĞİ OLAN HASTALARDA FETAL TİMUS
VOLÜMÜ İLE İLERİ GEBELİK HAFTALARINDA İNTRAUTERİN
GELİŞİM KISITLILIĞI GELİŞİMİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeki DOĞAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN

TRABZON - 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, uzman olmamda büyük emekleri olan hocalarıma saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince ailemden çok kendileri ile vakit geçirdiğim iyi ve kötü günümde yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Zor şartlar altında beni büyüten, okutan ve bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan çok sevdiğim kıymetli annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince iyi ve kötü günlerimde yanımda olan, nöbetlerde yalnız bırakmak zorunda kaldığım sevgili eşime, canım oğluma sevgilerimi sunarım.

Zeki DOĞAN

ÖZET

15-24 HAFTA GEBELİĞİ OLAN HASTALARDA FETAL TİMUS VOLÜMÜ İLE İLERİ GEBELİK HAFTALARINDA İNTRAUTERİN GELİŞİM KISITLILIĞI GELİŞİMİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?

Amaç: İntrauterin gelişim kısıtlılığı (IUGR), genetik veya çevresel faktörler nedeniyle fetal büyüme potansiyelinde beklenen başarıya ulaşamayan fetüsü ifade eder. Amaç IUGR gelişecek fetuslarda timüs volümü ölçümü yaparak, timüs volümü ölçümünün ileri gebelik haftalarında IUGR gelişimini öngörececek bir parametre olduğunu göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif klinik bir araştırma niteliğindedir. 01 Mart 2017 - 30 Mart 2018 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası herhangi bir şikayeti olmayan gebe olgular çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların gravida, parite, BMI, yaş, başvuru sırasındaki kan basınçları, EFW ölçümü kaydedildi. Aynı vizitte VOCAL programı ile ölçülen fetal timus volümleri ve gebelik haftası kaydedildi. Olgular gebelik sürecinde takip edildi ve IUGR gelişimi, doğumun olduğu gebelik haftası, doğum şekli, cinsiyeti, herhangi bir gebelik komplikasyonu olup olmadığı, doğum kilosuna ayrı ayrı kaydedildi. Tüm veriler SPSS 13.0 programında kodlanarak girildi. Mann-Whitney U testi, Ki-kare Testi ile istatistiksel analiz yapıldı. Sınır değer belirleme için ROC curve analizi kullanıldı. IUGR görülen ve görülmeyenlerin verileri karşılaştırıldı. Timus volümünün IUGR önceden belirleyebilmesi durumu binary logistic regresyon analizi kullanılarak test edildi. %95 güven düzeyinde ($P<0,05$) istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir.

Bulgular: Araştırma kapsamında toplam 100 olgu değerlendirildi. Bu olguların 5 tanesi takiplere gelmediği için, 13 olgu da başka gebelik komplikasyonları geliştiği için değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 6 hastada IUGR geliştiği görüldü. IUGR gelişen olgularda, hiç komplikasyon gelişmeyen olgulara göre fetal timüs boyutu istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ölçülen fetal timus volümünün gebelikte IUGR komplikasyonu gelişme açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değer 0.1645 cm^3 için sensitivite %89.5, spesifite %50 olarak bulunmuştur (AUC 0.789, $p=0.019$, %95 CI 0.649-0.930). Gebelikte IUGR gelişimini önceden öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 15-24 haftada ölçülen fetal timüs volümünün düşük olma parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir ($p=0.041$).

Sonuç: Bu çalışmamızın sonucunda ikinci trimester taramasına timüs volümü ölçümü ekleyerek IUGR gelişimini öngörebilmemiz mümkün olmaktadır. Böylece riskli hasta grubunu saptayarak, bu gebelerin yakın takip altına alınmasını ve bu hastalıktan oluşan fetal mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fetal timüs volümü, İntrauterin gelişim kısıtlılığı

SUMMARY

IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN FETAL THYMUS VOLUME AND INTRAUTERIN GROWTH RESTRICTION IN ADVANCED PREGNANCY WEEKS IN PATIENTS WITH 15-24 WEEKS PREGNANCY?

Objective: Intrauterine growth restriction (IUGR) refers to the fetus that does not achieve the expected success in fetal growth potential due to genetic or environmental factors. The aim is to show that thymus volume is a parameter that predicts the development of IUGR in advanced gestational weeks by performing thymus volume measurement in fetuses that will develop IUGR.

Material and Methods: This study is a prospective clinical study. Pregnant women aged between 18-35 years who were admitted to the Obstetrics clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University between 01 March 2017 and 30 March 2018 were included in the study. Gravida, parity, BMI, age, blood pressures and EFW measurements of all participants were recorded. Fetal thymus volumes and gestational week measured by VOCAL program were recorded at the same visit. The cases were followed up during pregnancy and IUGR development, gestational week of delivery, type of delivery, gender, presence of any pregnancy complications and birth weight were recorded separately. All data were entered and coded in SPSS 13.0 program. Mann-Whitney U test and Chi-square test were used for statistical analysis. ROC curve analysis was used for limit value determination. Data with and without IUGR were compared. IUGR prediction of thymus volume was tested using binary logistic regression analysis. It was determined that there is a statistical difference at the 95% confidence level ($P < 0.05$).

Results: A total of 100 cases were evaluated. Five of these cases were excluded from follow-up, and 13 cases were excluded because of other pregnancy complications. It was seen that IUGR developed in 6 patients. Fetal thymus size was found to be significantly lower in patients with IUGR compared to those without complications. When the fetal thymus volume measured using VOCAL program in the research group was used as a marker for the development of IUGR complication in pregnancy, for the limit value of 0,1645 the sensitivity was found to be 89.5%, specificity was 50% (AUC 0.789, $p = 0.019$, 95% CI 0.649-0.930). According to the results of binary logistic regression analysis in order to predict the development of IUGR in pregnancy, the parameter of low fetal thymus volume measured at 15-24 weeks can be used as a predictive factor ($p = 0.041$).

Conclusion: As a result of this study, it is possible to predict the occurrence of IUGR by adding thymus volume measurement to the second trimester screening. Thus, by identifying the risky group of patients, close monitoring of these pregnant women and reducing fetal mortality and morbidity caused by this disease will be ensured.

Key Words: Fetal thymus volume, Intrauterine growth restriction

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Terminoloji	4
2.1.3. Normal Fetal Büyüme ve Patofizyolojisi	5
2.1.4. Fetal Oksijenizasyon.....	7
2.1.5. Hipoksiye Fetal Yanıt.....	7
2.1.6. Plasental Histopatoloji.....	8
2.1.7. Epidemiyoloji.....	9
2.1.8 Etyoloji.....	9
2.1.9. Tiplendirme: Simetrik ve Asimetrik IUGR.....	16
2.1.10. Perinatal Mortalite ve Morbidite.....	17
2.1.11 İntrauterin Gelişim Kısıtlılığının Belirlenmesi.....	18
2.1.12. IUGR'de Doppler kullanımı.....	19
2.10. Timus Bezi	23
2.10.1. Timus Embriyolojisi	23
2.10.2. Timus Anatomisi	24
2.10.3. Timus Histogenezisi ve Fonksiyonu	25
2.10.4. Timusun Gelişim Defektleri.....	27
2.10.5. Timusun Ultrasonografik Olarak Görüntülenmesi.....	28
3. MATERYAL VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Tasarımı.....	29

3.2. Hasta seçimi.....	29
3.3. Timus Ölçümü.....	30
3.4. Diğer bilgiler.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ.....	40
7.KAYNAKLAR.....	41



KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ

IUGR	: İnteruterin gelişim kısıtlılığı
ACOG	: American College of Obstetricians And Gynecologists
EFW	: Estimated Fetal Weight
SGA	: Small Gestational Age
FBK	: Fetal Büyüme kısıtlılığı
RCOG	: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SOGC	: Society of Obstetricians and Gynecology of Canada
PI	: Umbilikal arter pulsatilite indeksi
UA	: Umbilikal arter
OSA	: Orta serebral arter
pMSCs	: İnsan plasental mezenkimal stromal hücreler
EPCs	: Endotelial progenitor hücreler
CHERG	: Çocuk Sağlığı Epidemiyoloji Referans Grubu
APA	: Antifosfolipid antikorları
MTHFR	: Metilentetrahidrofolatredüktaz
UPD	: Uniparental disomi
SAT	: Son adet tarihi
CRL	: Baş-popo mesafesi
RI	: Rezistans İndeksi
AEDF	: Diyastol sonu akım kaybı
REDF	: Ters diyastol sonu akım
CPR	: Serebroplasental oran
DV	: Duktus venozus
HV	: Hepatik ven
İVC	: İnterior Vena kava
TNC	: Timik yardımcı hücreler

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1. :Araştırma grubunun demografik/sonografik faktörler açısından dağılımı.....	31
Tablo 2. :Araştırma grubunun gebelik komplikasyonları açısından dağılımı...32	32
Tablo 3. : Araştırma grubunun IUGR geliştiren ve herhangi bir komplikasyon geliştirmeyen olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 4. : Gebelikte IUGR gelişimini önceden öngörebilmek açısından yapılan binarylogistic regresyon analizi.....	35

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa no
Resim 1. Doğum ağırlığı ile perianatal morbidite mortalite arasındaki ilişki...4	
Resim 2. Timus Embriyolojisi.....23	
Resim 3. Timus volümünün ultrasonografik ölçüm görüntüsü.....27	



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa no

Grafik 1	: Araştırma grubunda IUGR geliştirmesi kapsamında 15-24. gebelik haftasında ölçölen fetal timüs boyutu ve IUGR ilişkisini gösteren ROC analizi.....	34
-----------------	---	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin gelişim kısıtlılığı (IUGR), genetik veya çevresel faktörler nedeniyle fetal büyüme potansiyelinde beklenen başarıya ulaşamayan fetüsü ifade eder. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); İntrauterin Gelişim kısıtlılığı (IUGR) tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yas için 10. persentilin altında olması olarak tanımlamıştır (1).

Sorunun kaynağı, fetal, plasental veya maternal olabileceği gibi, bunlardan birkaçının içiçe girmesiyle de mümkün olmaktadır. Doğum öncesi bakımın ana odağı, bir fetüsün büyüme kısıtlaması açısından risk altında olup olmadığını belirlemek ve büyümeyi kısıtlayan fetüsü tanımlamaktır. Bu önemlidir çünkü bu fetüsler artmış olumsuz perinatal sonuç riski altındadır. Ek olarak, IUGR, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus gibi bazı yetişkinlerde ortaya çıkan hastalıkların bir öncüsü gibi görünmektedir (Barker hipotezi) (2).

10. persentilin altında doğum ağırlığına sahip birçok bebek, patolojik olarak büyüme kısıtlılığı göstermez, fakat bazı biyolojik faktörlerden dolayı yalnızca düşük tahmini ağırlığa (EFW) sahiptirler. Gerçekte gebelik yaşına göre küçük (SGA) tanısı konan bebeklerin %25 ile 60'ının annenin etnik grubu, paritesi, ağırlığı, boyu, göz önüne alındığında herhangi bir büyüme kısıtlılığı olmadığı görüldü (3).

IUGR olan gebelikler riskli ve perianatal olumsuz sonuçlarla karşılaşılabilen gebeliklerdir. Bu nedenle hem morbidite ve mortaliteyi etkilemesi, hem de sağlık harcamalarının yüksek olması sebebiyle uygun şekilde takibinin yapılması gereklidir. İleri gebelik haftalarında IUGR olabilecek bebekleri önceden tanıyabilmek amacıyla hala birçok çalışma yapılmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda önceden IUGR tanısını koyabileceğimiz, tedavisini düzenleyebileceğimiz iyi bir test ya da biyokimyasal marker bulunamamış, bu amaçla hala çalışmalar devam etmektedir. IUGR olan bebekleri ön görmede fetal timüs ölçümünün yerinin olduğunu düşündüren az sayıda çalışma mevcuttur. Ülkemizde Ekin A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24-40. Gebelik haftaları arasında 150 sağlıklı 150 IUGR bebeğe sahip gebenin timüs transvers çapı karşılaştırılmış; sonuç olarak intrauterin büyüme kısıtlılığı fetal timüs

boyutuyla ile ilişkili, ve küçük bir fetaltimus, IUGR olan gebeliklerde olumsuz perinatal sonuçların erken bir göstergesi olduğu görülmüştür (4). Aynı şekilde Cromi A. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada intrauterin beslenme yetersizliğine bağlı timüs boyutunun IUGR ile ilişkili olduğu görülmüştür (5).

Bu çalışmayla 2. trimesterde fetaltimus boyutunun ultrasonografik olarak ölçülerek, IUGR gelişme olasılığının öngörülmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede riskli hasta grubunu saptayarak, bu gebelerin yakın takip altına alınmasını ve bu hastalıktan oluşan fetalmortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanacaktır.

Bu amaçla daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak 15-24. hafta rutin fetal ultrasonografik taramaya timüs volümünün 3 boyutlu hesaplanmasını da ekleyerek IUGR taramasının da yapılabilceğini düşünüyoruz. Daha önce yapılan çalışmalarda timüs ölçümü daha ileri gebelik haftalarında yapılmış ve bu haftalarda tanı alan hastalar için IUGR tanısını öngörmek ve kötü perinatal sonuçları önlemek için yeterli zaman kalmamıştır. Ayrıca çalışmalarda ölçülen timüs transvers çapından ziyade volüm ölçülerek daha objektif ölçüm yapılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda bakıldığında literatürde böyle bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızın sonucunda IUGR ile timüs boyutu ilişkisini belirlendiğinde, riskli hasta grubunu saptayarak, bu gebelerin yakın takip altına alınmasını ve bu hastalıktan oluşan fetalmortalite ve morbiditenin azaltılmasını sağlanmış olacaktır.

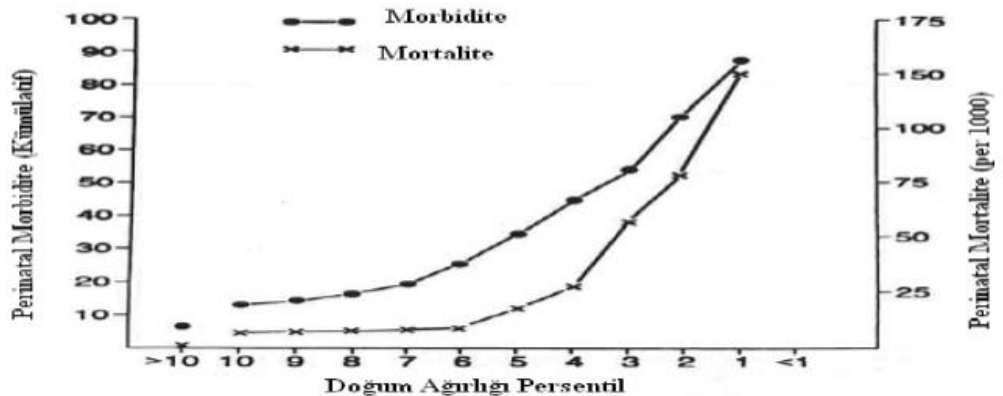
2. GENEL BİLGİLER

2.1 İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı

2.1.1. Tanım

Fetusun büyümesi, ard arda gelişen doku ile organ farklılaşması ve olgunlaşması olarak tanımlanmaktadır. Fetal büyüme üçe ayrılır; ilk trimesterde hiperplazi, ikinci trimesterde hiperplazi ve hipertrofi, üçüncü trimesterde ise büyüme sadece hücresel hipertrofi ile gerçekleşir. Bu son evrede önemli miktarda yağ ve glikojen depolanmaktadır. 15. Haftada g/gün, 24. Haftada 15-20 g/gün, 34. Haftada 30-35 g/gün büyüme beklenmektedir. (6).

Gelişmiş ülkelerdeki canlı doğumların yaklaşık %3-10'unu ve gelişmekte olan ülkelerde ise %15-20'sini düşük doğum ağırlığı olan fetüsler oluşturmaktadır ve ölü doğumların %69,6'sı, neonatal ölümlerin ise %66,4'ü bu fetüslardan oluşmaktadır. Düşük doğum ağırlığının en sık nedeni ise IUGR olarak görülmektedir (7). Erken ölü doğumların %53'ü ve term ölü doğumların %26'sı gelişme geriliği olan fetüslerden oluşmaktadır. SGA olan fetüslerde sezaryen ve erken doğum indüksiyonu oranlarının oldukça arttığı bildirilmiştir (8). Beklenen doğum ağırlığının gestasyonel hafta için 10. persantil ve altında olması IUGR için sık kullanılmaktadır. Fakat başka persantil değerleride kullanılmaktadır. Ortalamanın iki standart sapma altında olması veya 3, 5 ve 25. persantilin altında olması alınan değerlerdir (9,10). Persantil oranları düşürüldükçe, gerçek hastaların yakalanma oranı artarken bu durum riskli bir fetüsün tanı alamamasına neden olmaktadır. 10. persantilin altında iken özellikle 3. persantilin altında ise perinatal morbidite ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir (Resim 1) (11,12).



Resim 1. Doğum ağırlığı ile perinatal morbidite mortalite arasındaki ilişki

2.1.2. Terminoloji

Intrauterin gelişim kısıtlılığının klinik önemini ilk olarak ele alan Lubchenco (1968) ve arkadaşları olmuştur. Gestasyonel haftaya göre doğum kilolarının grafiklerini çıkarmış ve yüksek perinatal mortalite ve morbidite oranlarını tanımlamıştır(13,14). O tanımlamalardan sonra makalelerde ve kitaplarda kendine yer bulmuştur. Normal gelişim gösteremeyen fetüs ve yenidoğanları sınıflamak ve tanımlamak için halen net ve ortak bir terminoloji bulunmamaktadır. ACOG en son 2013 yılında güncellediği “Fetal Büyüme Kısıtlılığı” kılavuzunda fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) veya intrauterin gelişim kısıtlılığı (IUGR) durumunu, tahmini fetal ağırlığı gestasyon yaşına göre 10. percentilin altında olan fetüsleri tanımlamak için kullanmıştır ve bu tanım sonrası “modern obstetrideki en yaygın ve komplike problemlerden biri” olarak eklemiştir. SGA terimi ise doğum tartısı gestasyonel yaşa göre 10. percentilin altında olan yenidoğanlar için tanımlanmıştır (15). Bu tanım IUGR için, Amerika Birleşik Devletleri’nde en yaygın kullanılan ve tercih edilen tanımlama olmuştur. Bir diğer cemiyet olan The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2013’te güncellediği kılavuzunda SGA ve IUGR tanımları arasında ayırım yapmamış ve SGA fetüsü, tahmini fetal ağırlığın veya fetal karın çevresi (AC) ölçümünün 10. percentilin altında olması şeklinde tanımlamıştır(16). Kanada’da faaliyet gösteren Society of Obstetricians and Gynecology of Canada (SOGC) ise IUGR için derlediği klinik kılavuzunda SGA ve IUGR olan fetüsleri tahmini fetal ağırlığın 10. percentilin altında olması olarak tanımlamıştır. Bunların arasındaki fark ise IUGR olan fetüslerin patolojik bir sürece maruz kalarak kendi biyolojik büyüme potansiyeline erişemeyen; SGA olanların ise organik bir patolojinin bulunmadığı ve sadece normal biyolojik faktörlere bağlı olarak büyüme altında kalan fetuslar olduğunu belirtmiştir (17).

2.1.3. Normal Fetal Büyüme Ve Patofizyolojisi

Fetal büyüme, fetusun önceden belirlenmiş büyüme potansiyelinin etkileşimini ve fetüsün, plasenta ve annenin sağlığıyla modülasyonunu yansıtır. Nüfusa dayalı nesiller arası doğum ağırlığı araştırmaları, genetik faktörlerin doğum ağırlığındaki değişimin yüzde 30 ila 50’sini oluşturduğu, geri

kalanının çevresel faktörlerden kaynaklandığını göstermiştir (23-25). Maternal genler doğum ağırlığını baba genlerinden daha fazla etkiler, ancak her ikisinin de bir etkisi vardır.

Fetal büyüme hızı, belirli bir zaman aralığında seri biyometrik ölçümlerle ortaya çıkan hız olarak tanımlanır. Bireysel biyometrik ölçümler açısından, biparietal çap, baş çevresi, femur uzunluğu ve abdominal çevredeki değişme oranı başlangıçta sırasıyla 13, 14, 15 ve 16 haftada zirve yapar ve daha sonra 19 ila 22'de ikinci bir ivmeye sahiptir (26).

Fetusun gelişmesi ve büyümesi yapılan çalışmalarda ardışık üç evreye ayrılmıştır (18,19). Birinci evre; gestasyonun ilk trimester boyunca gerçekleşen hücrel hiperplazi fazı ve hücre sayısında hızlı yükselme ile tanımlanır. İkinci evre; hem hücre sayısında hem de boyutunda artışla seyreden ve 3.trimestere kadar devam eden hücrel hiperplazi ve hipertrofi evresidir. 3.trimesterde ise hücrel hipertrofi fazıdır ve hücre boyutunda hızlı artış görülür. Glikojen ve yağ büyük ölçüde bu son evrede depolanır. Bu üç hücre büyüme fazına karşılık gelen fetal büyüme oranları sırasıyla 15. haftada 5 g/gün, 24. haftada 15-20 g/gün ve 34. haftada 30-35 gr/gün olarak gösterilmiştir (20). Fetomaternal bileşke yani plasentanın başarılı bir şekilde gelişmesi fetal büyümenin de sağlıklı bir şekilde olacağını göstergesidir. Birinci trimesterde sitotrofoblastlardan kaynaklanan vililer, maternal dolaşım ile intervillöz boşluk arası vasküler bağlantıyı sağlayan desidüayı uterusu bağlayarak plasenta ladezyonu sağlarlar. Plasental büyümenin gerçekleşmesi için anneden daha fazla madde geçişi olması, fetomaternal bileşkenin endokrin ve parakrin mesajlaşmasıyla sağlanırken bu plasental perfüzyonun da artmasına sebep olur. Maternal-fetal değişimin primer plasental yüzü villöz trofoblastlardır. Gebeliğin 16. haftasında direnç az miktardadır çünkü maternal mikrovilluslar ve fetal bazal tabaka arasında mesafe 4 mikrondur ve bu pasif difüzyon olarak sağlar. Yüzey alanının genişlemesiyle aktif transplasental transportun kapasitesi artar. Spiral arteriyollerin trofoblastlar tarafınca invazyonu sonucunda muskuler tabakasını kaybeder ve bu süreç fetal yüzdede villöz vasküler dallanma ile devam eder. Bu durum plasental damarlarda düşük dirençli bir vasküler yatak oluşturarak kanın geçişini artırır. Plasentadaki anjiogenez bu dirençteki azalmaya iki yolla ile ilişkilendirilir. Birincisi, ilk trimesterde oluşan vasküler dallanma sayısındaki artıştır. Diğeri ise ikinci trimester sonunda ek

dallanma olmaksızın mevcut plasental vasküler ağın elongosyonu ile oluşur. Bu oluşumlar sonucunda doğumda yaklaşık 600 ml/dk maternal kardiyak output yaklaşık 12 m²'lik plasental değişim yüzeyine sahiptir. Aminoasitler aktif transport ile taşınırken, protein sentezi ve kas kütesinden esas sorumludur. Glikoz ilk sıradaki oksidasyona uğrayan moleküldür. Aminoasitler ve glukoz insülin-benzeri büyüme faktörleri aracılığıyla dikey fetal büyümeyi hızlandırırlar. Yağ asitleri ise hücre membranının oluşumunda etkilidir. Membranın akışkanlığı ve geçirgenliği için gereklidir. Ayrıca yağ asitleri prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler gibi önemli bileşiklerin öncül maddesidir (21). Fetusa kanumblikalven aracılığıyla giriş yapar ve bu besinden ve oksijenden en zengin kandır. İlk karşılaşılan şant yapısı duktus venozusdur. Miad bir fetusta umblikal venöz kan akımının %18-%25'i duktus venozustan yüksek akım hızıyla geçerek sağ atriuma ulaşır; %55'i dominant sol hepatik lob ve %20'si sağ hepatik loba dağılır. Sağ atriumdaki kan akımlarının yönü ve hızı farklıdır. Bu farklılıklar venöz kanı reoksijenizasyonu ve değişimi için plasentaya yönlendirirken, besinden zengin kanın sol ventrikül, myokard ve beyin gibi hayati organlara yönlendirir. Kan dolaşımının düzenlendiği bu süreç ayrıcalıklı akım (preferential stream) olarak adlandırılır (22).

Fetüsün büyüme potansiyeli genetik olarak kodlanmıştır ve annenin vücut kitle indeksi ve etnik kökenle ilişkilidir. Doğumdaki fetal boyuta ulaşması genetik kodlanma dışında plasental, maternal ve fetal faktörlerle daha da harmanlanarak doğumdaki fetusa özgü boyuta ulaşmaktadır. Bazı mekanizmalar, fetüsün büyüme potansiyeline erişmesini maternal-plasental-fetal ünitenin kompensatuar kapasitesini etkileyerek düzenlediğini göstermiştir.(8)

2.1.4. Fetal Oksijenizasyon

Üçüncü trimesterde fetal kanın maternal kana göre daha düşük oksijen saturasyonu ve PO₂ değerine sahip olması fetal fizyoloji ana komponentlerinden biridir. Maternal kandaki PO₂ değeri 100 mm Hg ve oksijen saturasyonu %96 iken umblikalven ile fetüse taşınan kandaki PO₂ değerleri ve oksijen saturasyonu %81 ve 35 mm Hg'dır. Fakat fetal vasküler dolaşımın yapısına bağlı olarak tüm fetal organlar umblikal venden daha düşük saturasyon ve PO₂ değerlerine sahiptir. Üçüncü trimesterdeki saturasyon değeri postnatal yaşamda

gelişebilecek ciddi hipoksik durumu belirleyecektir (28). Gebelik haftası arttıkça fetal oksijenizasyon düşmektedir ve umbilikal venöz kandaki ortalama PO₂ ve oksijen saturasyonu mid-gestasyonda terme göre belirgin olarak yüksek seyretmektedir. IUGR genellikle düşük umbilikal PO₂ değerleriyle ve venöz oksijen saturasyonu koreledir. Umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI) 2 SD üzerinde ve anormal fetal kalp hızı paterni olan fetüslerde umbilikal ven oksijen saturasyonu ve içeriği fetalviabilite sınırlarına yakındır (29).

Umbilikal damarlarda akımın yavaşlaması umbilikal vendeki PO₂ değerini yükseltmektedir. Yapılan deneysel bir çalışma akımın yavaşladığında PO₂ dengesini daha kolay kurabileceğinden PO₂ değerlerinde yükselme olduğunu göstermiştir (30).

2.1.5. Hipoksiye Fetal Yanıt

Fetüs Akut bir hipoksi durumunda tahmin edilebilir yanıt vermektedir. Kandaki oksijen basıncı düşerken, kan akımı kalp ve beyne doğru artırılır, ancak kalp debisi ve plasental kan akımı sabit kalacaktır. Bu hipoksi durumunda, kalp debisi diğer fetal organlardan SSS ve kalbe doğru yeniden dağıtılacak şekilde düzenlenir. Bu organlara yönlendirilen kan miktarı hiperbolik olarak artarken arteriyel oksijen içeriği de düşecektir. (31) SSS ve kalbe giden kan miktarını arttırmak ya da en azından sabit tutacak şekilde kan miktarının dağıtılması hipoksiye karşı başarılı bir savunmadır. Bu savunma mekanizması, organların ulaşabileceği maksimum dolaşım seviyesinde duraklar.(28) bunun sonucunda myokard hipertrofiye olur ve santral venöz basınç yükselir.(32). Hipoksi durumunda oksijenden zengin kanın daha önce anlatıldığı gibi “ayrıcalıklı akım (preferential stream)” ile beyin, kalp, adrenal bezler ve dalak gibi hayati organlara yönlendirilmesiyle kas, barsak, böbrek, karaciğer ve benzeri gibi daha az önemli organlara giden kan seviyesi düşer (33, 34). Özellikle bu organlardan karaciğer perfüzyonunun %30’a kadar geriler. Bu hipoksi durumunda düşük fetal ağırlığın karaciğer protein sentezinin azalmasına bağlı olabileceği öngörülmektedir (35, 36). Tüm bu olayların sonucunda fetal umbilikal arter (UA), orta serebral arter (OSA) ve maternal uterin arter ile plasental disfonksiyonun kardiyak etkilerini yansıtan prekordiyal venler (özellikle duktusvenozus) bir takım değişiklikler

gösterirler.(37,38). Bu nedenledir ki UA kan akımında direnç artışı ve OSA akımı direncinde azalma görülür.(39)

2.1.6. Plasental Histopatoloji

Plasentasyon anomalileri birçok gestasyonel bozukluğun sorumlusudur (40). Erken başlangıçlı İUGR olan fetüslerin plasentalarında bazı histopatolojik patolojiler saptanmıştır bunlar; infarktüs, koryonikvillit, kronik koryoamniyonit, membran nekrozu, artmış nükleuslu eritrositler, artmış sinsisyal düğümlenme, villöz maturasyonda artış ve fetal trombozdur. Patolojik özellik gösteren bu plasentalarda, adiposit farklılaşmasında artış ve insan plasental mezenkimal stromal hücrelerinin (pMSCs) neden olduğu endotelial farklılaşmasında azalma belirlenmiştir (41). Gebelik boyunca yeterli plasentasyon ve fetal büyümenin sağlanması için önemli rol oynayan endotelial progenitor hücreler (EPCs) maternal kandaki seviyesi normal bir gebelikte yükselirken; erken gebelikte saptanabilir düzeye ulaşır ancak üçüncü trimesterde daha çok yükselir. IUGR ile komplike olmuş gebeliklerde bu hücrelerin artışı bozulmuştur (41). Fetoplasental vasküler sistem ve rezistansı yalnızca otonomik bir takım sistemlerle regüle edilir. Diğer taraftan, lokal fetoplasental endotelial hücreler tarafından salınan mediyatörler tarafınca da regüle edilir. İşte bu mediyatörlerin üretimi IUGR fetüslerde bozulur ve vazokonstrüksiyona neden olur. Bununla birlikte bu gebeliklerin plasentaları, fetoplasental vasküler rezistansta artışa yol açan damarların, koryonik villilerin içerisine anormal dallanma, incelleme ve elongasyon göstererek normal plasental morfolojiden yapısal olarak farklılaşmıştır (42).

2.1.7. Epidemiyoloji

IUGR tüm gebeliklerin %5-10'unu etkilemektedir (43). IUGR insidansı popülasyonlar arasında değişiklik gösterir ve gebelik yaşı azaldıkça artar. Ek olarak, literatürü yorumlamak zordur, çünkü bazı çalışmalar gebelik yaşı için küçük terimini (SGA) kullanmaktadır, bu hem IUGR olan hem de normal olarak küçük olan bebekleri içerebilir. Bununla birlikte, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde IUGR daha yaygın olduğu görülmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki bebeklerin yaklaşık yüzde 10'u SGA iken, gelişmekte olan ülkelerdeki bebeklerin yüzde 20'si SGA'dır(44-46). 2012 yılında, Çocuk Sağlığı Epidemiyoloji Referans

Grubunun (CHERG) 14 kohort çalışması ve 21. Uluslararası Fetal ve Yenidoğan Büyüme Konsorsiyumu veri tabanı kullanılarak elde edilen veriler, düşük ve orta gelirli ülkelerde canlı doğumların yüzde 19,3'ünde SGA görülmüştür, neonatal ölümlerin yüzde 22'si SGA doğumlu bebeklerde meydana gelmiştir (45).

2.1.8. Etyoloji

IUGR'da fetusun besin kaynağı tehlikeye girer. Fetüs, hayatta kalma şansını arttırmak için genel boyutunu küçülterek, beyin büyümesini koruyarak, akciğer olgunlaşmasını hızlandırarak ve kırmızı kan hücresi üretimini artırarak yanıt verir (46). Fetus, kan akışını daha az hayati organlardan beyine, kalbe, adrenal bezlere ve plasentaya yönlendirir. Toplam vücut yağı, yağsız kitle ve kemik mineral içeriği azalır (47). Azot ve protein içeriği kas kütlelerinin azalmasından dolayı daha düşüktür. Düşük fetal plazma glukozu ve insülin konsantrasyonları nedeniyle iskelet kası ve karaciğerde glikojen içeriği azalır (44).

IUGR oluşmasına fetal, plasental ve maternal faktörler neden olabilir. Bununla birlikte, bebeklerin en az yüzde 40'ında altta yatan bir etiyoloji tanımlanmamıştır. Altta yatan bir nedenin tespit edildiği bebeklerde IUGR bebeklerin yaklaşık üçte birinde genetik ve üçte ikisinde çevre ile ilişkilidir (49).

Intrauterin gelişim kısıtlılığı, genel olarak maternal, fetal ve plasental olarak üç ana sebebe bağlanabilir. Altta yatan primerpatofizyolojik mekanizmaları farklı olsa da sonuç genelde aynı olmaktadır: Yetersiz uteroplasental perfüzyon ve fetal beslenme (50).

A) Maternal Etyoloji:

1) Maternal Hipertansif Durumlar;

IUGR ile komplike olmuş gebeliklerin %30-%40'ında hipertansif bozuklukla rizlenmektedir. Maternal vasküler herhangi bir hastalık IUGR'a yol açabilmektedir. Bunlar; preeklampsi, süperempoze preeklampsiyle olan/olmayan kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, kronik ağır nefropati, vaskülopati ile komplike pregestasyonel diyabet gibi vasküler hastalıklardır (51). Preeklampsi, SGA infant riskini dört kat arttırırken, ne kadar şiddetli olursa ve ne kadar erken başlangıçlı olursa, bebeğin doğum kilosu da o kadar düşük olmaktadır. (52)

Yapılan bir çalışmada hafif preeklampside %5 olan doğum kilosundaki düşüş oranı, ağır preeklampside %12 ve erken başlangıçlı preeklampside %23 olarak görülmüştür.(53) Bozulmuş maternal plasental vasküler adaptasyon, hem preeklampsi için hem de IUGR için altta yatan sebeptir. Hipertansif hastalıköyküsü olan preeklamptik gebelerde IUGR riski belirgin olarak artmıştır.(54). SGA oranı proteinürisi olan hipertansif hastalarda daha yüksektir, ancak proteinüri olmasa da tansiyonu yüksek olan gebeliklerde de SGA oranı yüksek bulunmuştur.(55) Birinci trimesterde saptanan kronik hipertansiyon olgularında SGA oranı %30-40 oranında iken, erken gebelikte saptanan proteinüri durumu da bağımsız olarak fetal büyüme kısıtlılığı riskini artırmaktadır. Bu hastalarda antihipertansif tedavi vermek maalesef fetal büyümeyi düzeltmemektedir hatta atenolol gibi bazı ilaçlar IUGR riskini arttırmaktadır (56)

2) Maternal Otoimmün Hastalıklar;

Maternal otoimmün hastalıkların bir kısmı vasküler tutulumla seyrettiğinden ciddi perinatal sonuçlar olmaktadır. Örneğin antifosfolipid antikor sendromu olan annelerde ölü doğum oranı olmayanlara göre fazladır. Sistemik lupus eritematosus hastalarında antifosfolipid antikorları (APA) pozitif olan hastaların fetal ölüm riski negatif olanlara göre 3 kat daha fazladır (57).

3) Trombofili;

IUGR ile trombofili arasındaki bağlantı halen net değildir. Faktör V Leiden G1691A, protrombin G20210A ve metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) C677TA1298C gibi maternal trombofili gen polimorfizmi arasında bağlantı kurulabilmesi amacıyla birçok çalışma bulunmaktadır ancak halen geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Birçok çalışma trombofili ile FBK arasındaki ilişkiyi gösterse de bazıları desteklememektedir.(51)

4) Maternal Yaşam Tarzı;

IUGR'a yol açan birçok çeşit keyif verici ajan ve bağımlılık yapan madde mevcuttur. Ancak sadece bu maddelerin kullanımı değil genelde beraber bulunan malnutrisyon, multipl madde kullanımı, stres ve diğer yaşam tarzı çeşitleri gibi faktörlerin de olması gerçekten etkileyip etkilemediğini anlamak zorlaşmaktadır(51) Sigara kullanımının düşük fetal ağırlığa sebep olduğu birçok

çalışmada kanıtlanmıştır (59). Karbon monoksit üretimi aracılığıyla fetal oksijenizasyonun bozulması nedeniyle oluşur. Nikotin de vazoaktif bir madde olduğundan katkı sağlamaktadır. Cliver ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir kohort çalışmada, tüm gebelik boyunca sigara içenlerde doğum kilosunda %6'lık bir düşüş görülürken, birinci trimester sonrasında sigarayı bırakanlarda bu oran %1,7 olarak saptanmıştır (60). Fetal büyüme geriliği etkisi doz bağımlıdır ve hipertansiyon gibi komorbiditelerle de belirgin artış göstermektedir. Alkol tüketimi, fetal alkol sendromuna yol açabilmekte ve sonucunda dismorfik bir yapı ile mental retardasyon gelişmektedir (61). Alınan bir kadehten az alkolün bile IUGR ve düşük Apgar değerlerine sebep olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden gebelikte alkol tüketimi için güvenli bir eşik değer mevcut değildir (62). Gebelikte kokain kullanımının maternal inme, kardiyak aritmi ve hipertansiyon, plasental dekolman, fetal beyin hasarı ve ölü doğum gibi ciddi maternal ve fetal riskleri bulunmaktadır. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development)' nün yürüttüğü çok merkezli bir çalışmada kokain kullanımının fetal büyümeyi yavaşlattığı gösterilmiştir (63).

5) Terapötik Ajanlar;

Steroidler, atenolol gibi beta blokerler, antineoplastik ilaçlar, fenitoin gibi antikonvülzanlar IUGR'a yol açabilmektedirler. Klinik kullanımda bu ilaçların kullanımında endikasyona uygunluğuna, kar/zarar oranına ve başka tedavi seçeneklerinin olup olmamasına dikkat edilerek verilmelidir (51). Özellikle steroidlerle ilgili bir çelişki mevcuttur. Preterm eylemde akciğer maturasyonunu indüklemek amacıyla antenatal glukokortikoid kullanımı bir yandan 34 hafta altındaki preterm doğumlarda tek doz uygulanan steroidin faydalı olduğuna dair önemli kanıtlar vardır, bir yandan IUGR yapma potansiyeli bulunmaktadır. Diğer yandan tekrarlayan dozların güvenilirliği ve etkililiği tartışmalıdır.

6) Malnutrisyon;

Annenin yetersiz beslenmesinin hangi trimesterde etkilenmesine bağlı olarak IUGR etkisi değişir. Bununla ilgili hayvan deneyleri, beslenme yetersizliğinden etkilenmiş gebelerle ilgili çalışmalar ve besin takviyesi çalışmaları halen devam etmektedir (51). Kıtık döneminde olan Hollanda'da

1944-1945 yıllarında yapılan çalışmada üçüncü trimester boyunca günlük 1500 kalorinin altında kalori alan gebelerin bebeklerinde ciddi IUGR insidansı artışı izlenmiştir (65).

7) Çevre Kirliliği;

IUGR ve çevre kirliliğinin gebelik sonuçlarına etkisini araştıran epidemiyolojik araştırmalar IUGR sıklığında anlamlı ancak hafif bir artış olduğunu göstermektedir (66). Bu etki nitrojen dioksit, sülfür dioksit, ozon ve karbon monoksit gibi kirletici gazların düşük konsantrasyonlarında bile görülmüştür (67). Çevresel tütün dumanı da fetal büyümeyi etkileyen bir madde olduğu görülmektedir (51).

B) Fetal Etyoloji:

1) Anöploidi;

Kromozomal anomaliler fetal büyüme kısıtlılığı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. IUGR olan fetüslerin yaklaşık olarak %7'sinde anöploidivardır. yüksek riskli bir takip merkezinde yapılan bir çalışmada ileri inceleme için yönlendirilen IUGR olan fetüslerde %20 oranında kromozomal defekt saptanmıştır (69). Trizomi 18 olan fetüslerde IUGR oranı yaklaşık %90 iken, trizomi 21 olanlarda %30 olarak bildirilmiştir. Anöploidiye sahip fetüsler multipl malformasyonlar açısından artmış risk grubunda olup, sıklıkla somatik asimetri, normal veya artmış amniyotik sıvı miktarı ve normal uterin ve/veya umbilikal arter doppler bulguları göstermektedirler.(51) Bununla birlikte asimetric gelişme geriliği bulunan, yapısal anomalisi olmayan 23 hafta üzeri birçok fetüs kromozomal olarak normal saptanmıştır. Erken gelişme geriliği olguları trizomi 18 ve 13 riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (70).

2) Genomik “İmprinting” ve Uniparental Disomi;

Uniparental disomi (UPD) homolog kromozom çiftinin her ikisinin de tek bir ebeveyninden kalıtılması ve diğer ebeveyninden gelmemesi durumudur. Nadir bir durum olsa da IUGR ile ilişkilidir ve birçok otozomal kromozom ve X kromozomu bu durumdan etkilenebilir. 16. kromozomun maternal UPD olarak kalıtımı IUGR ile en sık ilişkili örnektir. Anormal genomik imprintingde IUGR ve disomorfik bulgular gibi anormal fenotiplere yol açmaktadır. Prader Willi Sendromu ve Silver-Russel Sendromu (SRS) bunlara klasik örneklerdir.

PraderWilliSendromu'ndapaternalallel ve 15q11-13 geni etkilenmiştirvein utero büyüme defisiti ve birtakım gelişimsel problemlerle karakterizedir. SRS'de ise prenatal ve postnatal gelişim bozuklukları ve dismorfik özellikler söz konusudur. SRS vakalarının yaklaşık %10'unda kromozom 7'de maternal UPD de bulunmaktadır (51).

3) FetalMalformasyonlar;

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention-CDC) tarafınca yürütülen toplum tabanlı çalışmada konjenitalmal formasyonu olan infantların %22'sinden fazlasının IUGR olduğu gösterilmiştir (71). 2 adet konjenitaldefekti olan fetüslerde IUGR riski %20 iken, 9 veya üzeri defekti olanlarda risk %60'a çıkmaktadır. Kardiyak defektler, anensefali ve karın duvarı defektleri belirgin olarak daha çok görülmektedir. SGA ile sıklıkla görülen kardiyak defektler arasında Fallot tetralojisi, endokardiyal yastık defakti, hipoplastik sol kalp, pulmoner stenoz ve ventriküler septal defekt bulunmaktadır (51). Gastroşizis IUGR ile sıklıkla ilişkili olan bir diğer malformasyondur ve gastroşizis vakalarının yaklaşık %25'inde IUGR gelişir. Tek umbilikal arter tüm gebeliklerin yaklaşık %1 kadarında görülmektedir (75). Tek umbilikal arterin, herhangi bir malformasyon eşlik etmediğinde bile, IUGR ile ilişkili olabileceği gösterilmiş, ancak diğer çalışmalar bunu desteklememiştir (73, 74).

4) Perinatal Enfeksiyon;

IUGR olan fetüslerin yaklaşık %5-%10'u intrauterin geçirilen viral veyaprotozoal enfeksiyonlara bağlanmaktadır. Sitomegalovirüs, rubella, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve varisellazoster bu duruma en sık sebep olan viral enfeksiyonlardır. Buna sebep olduğu düşünülen en sık mekanizma hücre kütlelerinde azalmayla karakterize durumudur. IUGR yol açabilen protozoal enfeksiyonlar ise malarya ve toksoplazmadır. Malaryanın maternal ve fetal sağlık üzerine maternal anemi, prematüriteve düşük doğum ağırlığı gibi ciddi bir olumsuz etkisi mevcuttur (76). İlk gebeliklerde, anemi varlığında ve HIV pozitif enfeksiyonu olan hastalarda sonuç daha ağır olmaktadır. Afrika'da bazı popülasyonlarda IUGR'ın %40'ından gestasyonel malarya sorumlu tutulmakta iken, tüm dünyada toplam yaklaşık 45 milyon gebenin malaryaya bağlı IUGR açısından risk altında olduğu görülmektedir (56). Bakteriyel enfeksiyonlar genellikle gelişme geriliğine yol açmasa da, yeni ortaya çıkan bazı kanıtlar

histolojik olarak kanıtlanmış koryoamniyoniti olan subklinik enfeksiyon ve inflamasyon durumları IUGR'a neden olabilmektedir. Son bulgular önlenebilir enfeksiyonlardan olan maternal periodontal enfeksiyonun da preterm ve SGA doğumlara yol açabileceğini ve IUGR için dikkat edilmesi ve önlenmesi gerektiğini göstermiştir (77). Yapılan başka bir prospektif çalışmada ikinci trimesterde yüksek Porfiromonasgingivalis-spesifik IgG seviyeleri olan gebelerin daha düşük doğum ağırlıklı doğum yapma eğiliminde olduğunu gösterilmiştir (79).

5) Preterm Doğum;

IUGR ve prematürite arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (76). IUGR, fetüsün bireysel büyüme potansiyeline göre tanımlandığında, IUGR ve prematürite arası ilişki daha da kuvvetli olmaktadır. Bir vaka kontrol çalışmasında spontanpreterm doğumlar ele alınmıştır. 35 hafta öncesi doğan fetüslerin %30'unun 10.persentil altında olduğu, 37 hafta ve üzeri doğanlarda ise bu oranın %4,5 olduğu gösterilmiştir (78). IUGR olan fetüsün in utero stres ortamına verdiği adaptif bir yanıt olabileceğine düşünülse de IUGR olan birolguda preterm eylem meydana göz ardı edilemeyecek bir gerçektir.(80)

6) Çoğul Gebelikler;

Çoğul gebelikler, tekil gebeliklerdeki gibi bir büyüme paterni çizmezler. İkiz gebeliklerdeki fetüsler yaklaşık 32. haftaya kadar tekil gebeliklerdeki gibi büyümeye devam ederler; ancak bundan sonra büyüme hızı geride kalmaktadır. Sağlıklı bir fetal büyüme olması için sağlanması gereken koşullar maternal fizyolojiyi oldukça zorlar.(81) Çoğul gebeliklerde fetüs sayısı ne kadar çoksa büyüme hızının yavaşladığı hafta daha erken başlamaktadır. IUGR riski çoğul gebeliklerde artmıştır ve koryonite ile tekil gebeliklerdeki büyümeyi etkileyen risk faktörleri ile de değişkenlik gösterir. Dikoryonik fetüslerde SGA doğum oranı %20, monokoryoniklerde ise %30'dur. Etiyolojik faktörler tekil gebeliktekilerle benzerdir. İkiz fetüslerin gelişimleri arasındaki diskordans gestasyonel haftayla uyumlu bile olsalar kötü perinatal sonuçlar doğurabilmektedir. Erken başlayan diskordans durumlarında ikizden ikize transfüzyon sendromu ve artmış perinatal mortaliteyle yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (82).

C) Plasental Etyoloji:

Plasenta anne ve fetüs arasındaki bağlantı olarak birçok kritik rolü yerine getirir: fetal allogreftin reddedilmesini önler, solunum gazı değişimini sağlar, besin maddelerini taşır, fetal atık ürünlerini ortadan kaldırır ve hem maternal metabolizmayı hem de fetal büyümeyi düzenleyen peptid ve steroid hormonlarını salgılar (83). Anormal plasentasyon ve kötü bir perfüzyon IUGR ile ilişkili en yaygın patolojidir (84). Dekolman, infarktüs, sirkumvallat yapı, hemanjioma ve koryoanjyoma gibi plasental bozukluklar ve umbilikal kord insersiyon anomalileri (velamentöz veya marjinal kord insersiyonu) IUGR ile ilişkisi kesin olarak bildirilmiştir (85,86).

2.1.9. Tiplendirme: Simetrik ve Asimetrik IUGR

Fetal ağırlığın 10 persentilin altında olması olarak kabul edilen IUGR tanımı, fetal büyüme kısıtlımsı olan tüm bebekleri yansıtmadağına dair şüpheler bulunmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalar sonucunda yeni bir tanım belirlenmiştir. Zamanla bu tanımın eskisinin yerine geçeceği öngörülmektedir.(87)

Bu tanıma göre;

Doğum ağırlığı 3 persantilden az VEYA

Aşağıdaki kriterlerden üçü;

- Doğum ağırlığının 10 persentilin altında olması
- Baş çevresinin 10 persentilin altında olması
- Boyun 10 persentilin altında olması
- Fetal büyüme kısıtlamasının doğum öncesi tanısı
- Fetal büyüme kısıtlamasıyla ilişkili doğum öncesi hastalık öyküsü (örneğin, maternal hipertansiyon, preeklampsi, konjenital enfeksiyon)

IUGR ikiye ayrılır;

A)Tip 1 IUGR (Simetrik Tip):

Fetuslar klinik olarak orantılı bir şekilde küçük yapıdadırlar.Simetrik IUGR bebeklerde (vakaların yüzde 20 ila 30'unda) vücut, baş ve uzunluk orantılı olarak etkilenen tüm organ sistemlerinde azalma vardır. Simetrik IUGR, gebeliğin erken döneminde başlar ve genellikle konjenital enfeksiyonlar veya kromozomal

anormallikler gibi faktörlerden kaynaklanır. Bununla birlikte, gebeliğin başlarında azalan besin kaynağı, tüm organların büyümesini sınırlayabilir (88). Erken gestasyon haftalarında hem plasenta hem de fetal organlarda biyokimyasal ve hücrel değişiklikler gerçekleşir. Daha sonra plasenta ve fetal organlarda hücre bölünmesinde de gerileme gerçekleşir. Tüm organlarda yaklaşık %15-20 hücre azalması olur (89).

B)Tip 2 IUGR (Asimetrik Tip):

Asimetrik IUGR bebekler (vakaların yüzde 70 ila 80'i) baş çevresi korunmuş, uzunluk biraz etkilenmiş ve ancak fetalağırlık daha fazla etkilenmiş orantısız büyüme kısıtlılığı vardır. Sonuç olarak, normal boyutlu bir kafa, gövde ve ekstremitelerin boyutuna kıyasla nispeten büyük görünür. Anormal büyüme tipik olarak geç ikinci veya üçüncü trimesterlerde başlar ve glikojen ve yağ depolamayı sınırlayan, ancak devam eden beyin büyümesine izin veren fetal besinlerdeki düşüşlerden kaynaklanır (88). Deneysel havyan modellerinde yapılmış çalışmada vasküler desteği azaltılan fetusta, plasentalRNaz aktivitesinin dramatik olarak yükseldiği ve fetal büyümenin orantısız olarak geri kaldığı gösterilmiştir (90). Fetalkaraciğer ağırlığı, DNA, RNA ve protein içeriğinde %40-50 azalma ve glikojen deposunun tükendiği gözlenirken, beyin ağırlığında ise DNA, RNA ve protein içeriği normal olarak ortaya konulmuştur (91). Bu olgularda fetüse gelen besin miktarında azalmayla birlikte vasküler yetmezliğe bağlı hipoksi IUGR için sinerjistik etki oluşturduğu görülmüştür. İnsan popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalarda hipoksinin gelişme geriliği yaptığını gösteren kanıtlar mevcuttur (94). Simetrik IUGR, asimetrik olanlara göre daha erken gestasyon haftasında başlamaktadır. Preterm doğum oranları da yine simetrik olanlarda daha yüksektir ve simetrik pretermIUGR olan infantlarda, asimetrik pretermIUGR olanlara göre morbidite riski daha yüksek görülmektedir (95).

2.1.10. Perinatal Mortalite Ve Morbidite

İntrauterin gelişme geriliği, intrauterin ölüm, neonatalmorbidite ve neonatal ölüm oranları açısından anlamlı olarak yüksektir.(27) Ayrıca gelişme geriliği olan bebeklerde Anormal nörolojik gelişme sıklığında artış, fetal ölüm, doğum asfiksisi, neonatal hipoglisemi, mekonyumaspirasyonuvehipotermi

oranlarının da arttığı gösterilmiştir. (96) Bu fetusların, çocukluk çağında kognitif gelişimde gecikmeye ve erişkin çağda birtakım hastalıklara (obezite, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı ve inme) daha yatkın olduğunu göstermiştir.(97, 98) IUGR ile ölü doğum riski arasında da anlamlı bir artış bulunmaktadır, gelişme geriliği derecesi arttıkça ölü doğum riski de artmaktadır (99). Gestasyonel haftaya göre fetal ağırlığı 10. persentilin altında olan fetüslerde fetal ölüm riski %1,5'tur ve bu oran fetal ağırlığı 5.persentilin altında olanlarda ise %2,5'a kadar yükselmektedir (100). Dopler ultrasonografi ile bakılan umbilikal arterdopplerinde, endiyastolik akım kaybı olan veya ters akım gelişmiş IUGR'lı fetüsler kötü perinatal sonuçlar ve neonatal morbidite ile ilişkilidir (101). Düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde yenidoğan döneminde hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipotermi, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, nöbet, sepsis, respiratuar distress sendrom ve neonatal ölüm gibi komplikasyonların görülme olasılığı artmaktadır (96-98). Fetal dönemde beyin korunmasız bir yapıdır. Özellikle IUGR fetus'larda buna bağlı olarak serebral palsi, epilepsi, öğrenme güçlükleri ve davranışsal bozukluklar, psikiyatrik problemler gibi uzun dönem nöropsikiyatrik hastalıkların görülme ihtimali artmaktadır (100). Geç başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği olgularında fetal beyin (orta serebral arter) ve plasentadan (umbilikal arter) doppler ölçümleri ile saptayabildiğimiz kan akımının kompensatuar olarak fetal beyine redistribüsyonu gelişmeden önce fonksiyonel ve morfolojik beyin hasarı gelişmeye başlar.(101). Hafif intrauterin hipoperfüzyonun bile nörolojik gelişimi etkileyebileceğini, prematür veya fetal büyüme kısıtlılığı olan fetuslarda yapılan çalışmalardan nörolojik gelişimsel bozukluklar olduğu gösterilmiştir.(102)

Renal ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışla preterm doğum veya IUGR' e sekonder ortaya çıkan düşük doğum ağırlığı ilişkisi ortaya konmuştur. İntrauterin süreçte başlayan ve infant döneminde devam eden kardiyovasküler remodeling, IUGR olan fetüslerde bozulduğundan erişkin çağdaki hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (103). Birçok çalışmada da IUGR olan fetüslerin kardiyak yapı ve fonksiyonunda gelişen değişiklikler gösterilmiştir (104). IUGR olan preterm infantlarda olan küçük timus ve düşük lökosit, lenfosit ve makrofaj değerleri onları enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedirler.(105)

2.1.11. İntrauterin Gelişme Kısıtlılığının Belirlenmesi

Gebelik yaşı gebeliğin olabilecek en erken dönemde ve doğru belirlenmesi gebelik takibinin doğru yapılabilmesi için en önemli adımdır. Kilo alımına dikkat edilmesi ve gebelik boyunca fundus yüksekliğinin ölçümü sayesinde fetal büyümenin anormal olup olmadığı doğru tanınabilmektedir (106). Risk faktörleri belirlenmeli ve özgeçmiş sorgulanmalı, IUGR olan fetüs doğurma öyküsü olup olmadığı sorulmalıdır. IUGR olan fetüs doğurmuş kadınlarda tekrar IUGR olma riski %20'dir (107).

a) Gestasyonel Yaşın Belirlenmesi:

Son adet tarihinin (SAT) ilk günü baz alınarak hesaplanan gebelik yaşımensturel yaş olarak hesaplanır. SAT'ın ilk gününe 280 gün eklenerek tahmini doğum tarihi hesaplanır. Bir diğer hesaplama konsepsiyon yaşı hesaplamaktır ve bu gerçek fetüs yaşını ortaya koyar. Yardımcı üreme teknikleri haricinde kesin konsepsiyon gününü öngörmek zor olduğundan pratikte gestasyonel yaş olarak genelde menstruel yaş kullanılır (108). Kadınların bir çoğu son adet tarihinin ilk gününü hatırlamaz bu nedenle gestasyonel yaş tek başına yanıltıcıdır. Yapılan bir çalışmada kadınların %20'sinde erken veya geç ovulasyon olduğundan gestasyonel yaşın hesaplanmasında hatalar olduğunu göstermiştir (109). Gestasyon yaşını belirlemede en kesin yöntem birinci trimester ultrasonografisidir. 2-14 mm arasında iken ortalama gestasyonel kese çapı, gestasyonel kese çapı 14 mm üzerine çıktığında ve fetalpol oluşuktan sonra da fetüsün baş-popo mesafesi (CRL) doğum tarihini belirleyen en uygun yöntemdir. Hatta SAT ilk gününden daha güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar vardır. CRL ölçümü 7-11 hafta arasında ortalama 3 gün sapma gösterirken, 11-13 hafta arası ölçümlerde ortalama 5 günlük sapma kabul edilebilir bir sapmadır (110). Gestasyonel yaşın doğru hesaplanması, özellikle fetal büyüme sorunlarında, risk değerlendirmesi, tanı, incelemeler ve doğru doğum zamanlaması açısından önemlidir.

b) Uterus Fundus Yüksekliği:

Fundus yüksekliği ölçümleri, SGA fetüsleri belirlemek için basit, güvenli, ucuz ve hata payı az bir tarama yöntemidir (111). 32- 34 haftalar arasında tek

sefer yapılan fundal yükseklik ölçümünün IUGR için yaklaşık %65-85 sensitivitesinin ve %96 spesifitesinin olduğu bildirilmiştir.(112-114)

Yöntem: Jimenez ve arkadaşlarının 1983'te tanımladığı fundal yükseklik ölçümü pratikte en sık kullanılan yöntemdir. Simfizpubis üst kenarından palpasyon ve perküsyon yardımı ile belirlenen uterin fundusa kadar olan mesafe santimetre cinsinden ölçülür. Elde edilen santimetre cinsinden ölçüm 18-30 haftalar arasında, gestasyonel haftaya karşılık gelir. Beklenen değer 2-3 cm farklı elde edilmişse, uygunsuz fetal büyümeden kuşulanılabilir (115). Maternalobezite ve uterin leiomyomlar fundal yükseklik ölçümünün doğruluğunu etkileyebilirler. Bu nedenle fundal yükseklik ölçümünün doğruluğu hakkında şüphe oluştuğunda ultrasonografi daha iyi bir tarama yöntemi olacaktır (116).

c) Ultrasonografi:

Gerçek gestasyonel yaşı bilinen bir gebede fetal büyümenin takibinde ve fetal iyilik hali belirleyicilerinden biyofizik profil parametrelerinin değerlendirilmesinde (fetal hareketler, fetal solunum, amniyotik sıvı indeksi gibi) ultrasonografi oldukça önem arz etmektedir ve 30-32 hafta arası yapılacak tek seferlik bir ultrasonografikmuayene ve fetalbiyometri ölçümünün bile IUGR olan fetüslerin yakalanmasında oldukça büyük öneminin olduğu vurgulanmaktadır.

Fetal biyometri takibinde en sık kullanılan dört biyometrik ölçüm: **1)Biparietal çap (BPD), 2)Baş çevresi (HC), 3)Karın çevresi (AC) ve 4)Femur uzunluğu (FL).** Bu biyometrik vücut ölçümleri ile tahmini fetal ağırlık hesaplanabilmesi için birçok araştırmacı tarafından formüller tanımlanmıştır(117). Hadlock ve arkadaşlarının 1985'te ürettiği formülün çeşitli populasyonlar üzerinde kullanıldığında daha az yanılma payı gösterdiği ortaya konulmuştur.(108) Gelişme geriliği olan fetüsleri araştıran çalışmalar, Hadlock formülünün bu fetüsler için en yüksek doğruluk payına sahip olduğunu ancak makrozomik fetüsler için diğer formüllerin daha iyi sonuç sağladığını göstermiştir (118-120). Hesaplanan tahmini fetal ağırlık, vakaların %95'inde %20'ye kadar, geri kalan %5'inde ise %20'den fazla sapma gösterebilmektedir (121, 122). Ultrasonografik olarak hesaplanan fetal ağırlık değeri gestasyonel yaşa göre 10.persentilin altında çıkıyorsa amniyotik sıvı ölçümü ve fetalarteryel-venözdoppler incelemesi gibi ileri değerlendirmeler düşünülmelidir. İUGG olan

fetüslerde yapısal ve genetik anomali insidansı yüksek olduğundan, henüz yapılmamışsa ultrasonografik fetal anatomi ve anomali taraması yapılmalıdır (50).

IUGR'de Doppler Kullanımı

IUGR izleminde, progresyonunun değerlendirilmesinde ve doğum kararı verilmesinde dopplerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Bu şekilde özellikle plasenta nedenli erken değişiklikler umbilikal ve orta serebral arterlerde saptanmaktadır. Geç değişiklikler ise duktusvenosus ve aortikpulmoner akımlarda anormallikle saptanması mümkündür.

En sık kullanılan parametreler şunlardır;

<u>İndeks</u>	<u>Hesaplama</u>
Sistolik / Diyastolik (S/D) oranı	\rightarrow $\frac{\text{Sistolik tepe akım hızı}}{\text{Diyastolik tepe akım hızı}}$
Resistans İndeksi (RI)	\rightarrow $\frac{\text{Sistolik} - \text{Diyastol sonu akım hızı}}{\text{Sistolik akım hızı}}$
Pulsatilité İndeksi (PI)	\rightarrow $\frac{\text{Sistolik} - \text{Diyastol sonu akım hızı}}{\text{Ort. maksimum hız}}$

Umbilikal arter diyastol sonu akım azalmasının veya kaybının saptanmasında olabilecek en iyi dalga formunun elde edilmesi oldukça faydalıdır.

Fetal Arteriyel ve Venöz Sistem Doppleri

a) Umbilikal Arter (UA):

Umbilikal arter doppleri ilk defa 1977'de Fitzgerald ve Drumm tarafınca kullanılmış ve renkli ve pulse doppler ile en çok araştırılan ve bakılan fetal damardı (122). Gestasyon haftası ilerledikçe umbilikal arterde fizyolojik olarak diyastol sonu akımda artma ve dirençte azalma gerçekleşir. IUGR olan fetüsler anormal umbilikal arter dalga formu ilk olarak 1985'te Trudinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile tanımlanmıştır (123). Bu çalışmada doğum kilosu 10. persentilin altında olan infantlarda S/D oranının >95. persentil üzerinde olduğu gösterilmiştir. Umbilikal arter RI'de artış görülen IUGG gebeliklerin yaklaşık %30'unda plasentalvillöz damarların anormal olduğu gösterilmiştir (124). Plasental patoloji kötüye gittikçe diyastol sonu akım kaybı (AEDF) veya ters diyastol sonu akım (REDF) ortaya çıkar ki bu aşamada plasental villöz vasküler yapının %60-70'i anormaldir (125, 126). AEDF geliştiğinde %50 ila %80

oranında intrauterin hipoksi söz konusudur ve AEDF perinatal mortalitede yaklaşık 80 katlık bir artışla ilişkilidir (127, 128).

Teknik: Umbilikal kordun fetal uç, plasantal uç ve serbest yüzen kısımları arasında Doppler değerleri açısından belirgin fark vardır (129). En yüksek direnç fetal uçtadır ve AEDF ilk olarak burada ortaya çıkar. Tutarlılık ve kolaylık açısından UA doppler ölçünleri serbest yüzen kordondan yapılmalıdır. Acharya ve arkadaşları 2005'te umbilikal arter doppler referans değerleri yayınlamıştır (130, 131).

b) Orta Serebral Arter (OSA):

Orta serebral arter İUGG doppler takibinde en sık kullanılan bir diğer vasküler yapıdır ve serebral kan akımının %80'ini taşımaktadır. OSA akım hızı dalga formu, UA'e göre normalde yüksek dirençli olan serebral sirkülasyonu yansıtır. Birçok çalışmada OSA diyastolik akım hızındaki artış fetustaki kronik hipoksik durumunu yansıttığı gösterilmiştir. Bu durum fetüsün hipoksik çevrede otoregülasyonla oluşturduğu ayrıcalıklı akım ile kanı vital organlara yönlendirmesinin bir sonucudur (132). IUGR izleminde OSA Doppleri başlıca iki farklı şekilde ele alınır. Birincisi 1987'de ilk defa Arbeille ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilen OSA PI'nın UA PI'na oranıyla elde edilen "serebroplasantal oran ($CPR = OSA PI / UA PI$)"dır (133). 1 veya 1.08'in altındaki oranlar anormal olarak bildirilmiştir. Ancak UA doppler bulguları 34 hafta üzeri İUGG olan fetüslerde genellikle normal sınırlarda bulunabildiğinden CPR'nin de 34 hafta üzerinde prediktif değeri ve klinik önemi azalmaktadır. OSAdoppleri için ikinci klinik kullanım şekli ise tek başına kullanımıdır. Özellikle geç İUGG ve UA doppleri normal olan fetüslerde OSA PI değerinin azaldığında nöro-davranışsal problemlerin ve doğumda kötü NST oranlarının artmasına ve bu nedenle acil sezaryenlere neden olduğu gösterilmiştir (134-136).

Teknik: Talamik çekirdekleri ve sfenoid kanatları gösterecek şekilde kafatasının aksiyal kesiti alınır ve ekranı kaplayacak şekilde büyütülür. Willis poligonunu ve OSA'yı göstermek için renkli doppler uygulanır. OSA'nın 1/3 proksimaline, internal karotid arterden çıktığı yere yakın pulse Doppler yerleştirilir ve insonasyon açısı sıfıra yaklaştırılır. En az 3, en fazla 10 birbirini takip eden dalga formu kaydedilir.(137)

c) **Duktus Venozus (DV):**

Duktus venozus (DV), hepatikven (HV) ve inferior vena kava(İVC) santral veya prekardiyak venöz damarlar olarak adlandırılırlar. Periferik venöz yapılar sürekli, düşük akımlı ve atımsız dalga formuna sahipken, bu santral venler trifazik Doppler dalga formlarına sahiptirler. Trifazik akım dalga formunun üç komponenti vardır. İlk faz, ventriküler sistol sırasında sağ atriumla santral venöz yapılar arası oluşan yüksek basınçlı akım grandyentidir. İkinci faz, erken diastolde atrioventriküler kapakların açılarak ventriküllerin pasif doluşuyla oluşan akımdır. Üçüncü komponent akım hızının en düşük olduğu noktadır ve geç diastolde atrial kontraksiyonla oluşur (108). Venöz doppler incelemesinin avantajlarından biri kardiyak fonksiyon hakkında bilgi vermesidir. İVC ve HV'in tersine, normal bir DV dalga formu kardiyak sikluslar boyunca daima pozitif akım oluşturur.

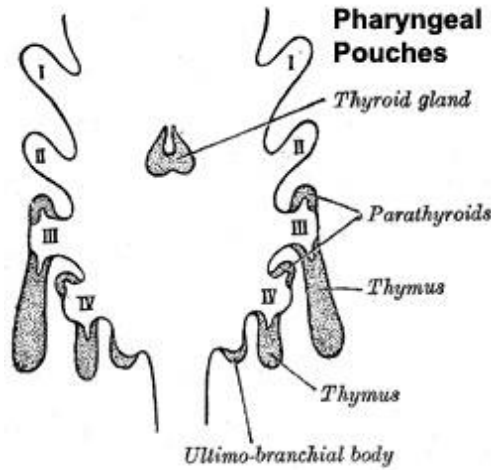
Teknik: DV, diyafragmanın hemen altında, umblikalveninintraabdominal kısmı ile inferior vena cavanın sol kısmı arasında bağlantı sağlar. Bu bağlantı, ister mid-sagittal pozisyonda ister üst abdomenin obliktransvers pozisyonunda 2 boyutlu olarak görüntülenir (138). Renkli akım doppler uygulandığında DV'un yüksek akım hızlı, oldukça parlak ve dar girişli yapısı izlenir, uygun genişlikteki pulse dopple raralığı ile ölçüm alınır (139). Gebeliğin ikinci yarısında bakılan çoğu DV akım hızları 55-90 cm/sn arasındadır ve göreceli olarak yüksektir (140). IUGR olan fetüslerin izleminde doppler incelemesi faydalı bir yöntemdir (141). UA ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişki tartışmalı da olsa IUGR'de sensitivite ve prediktif değer açısından orta serebral arterin fetal sonuçlar için umblikal artere göre daha iyi bir öngörü sağladığı gösterilmiştir (142, 143). Buna karşılık, duktus venozusun preterm IUGR olan fetüslerde perinatal mortalite açısından en güçlü Doppler prediktörü olduğu düşünülmektedir (144-146).

2.10. Timus Bezi

2.10.1. Timus Embriyolojisi

Embriyonel gelişimin 4. haftasında embriyo kaudakranial ve lateral yönde katlanır. Bu katlantıların sonucunda sekonder vitellus kesesinin dorsal bölümü embriyonun içine girer. Embriyonun içine giren sekondervitellus kesesi ilkel

ağızdan başlayıp anüse kadar sonlanan gastrointestinal kanalı oluşturur ve ön, orta ve son bağırsak olmak üzere üç bölüm olarak incelenir. Bu bölümlere bakıldığında; ön bağırsağın ağızdan özefago-trakeal bileşkeye kadar olan bölümüne faringeal bağırsak ya da farinks adı verilir. Baş boyun ve yüz bölümü gibi timus da faringeal bağırsaktan gelişir. İlkel bağ dokusu olarak görülen farinks mezenşimine nöronal ektodermden köken alan nöralcrest hücrelerinin gelmesiyle birlikte farinks büyümeye başlar. Büyüyen ve gelişen bu yapılar embriyo üzerinde iki taraflı uzanan kabartılar olarak görülen faringeal arkusları oluşturur. Bu oluşumlar embriyonun dışından da görülebilir. 4 çift faringealarkus olup iki faringealarkus arasındaki endodermal bölge cep olarak isimlendirilir ve 5 çift faringeal cep bulunur. Bu ceplerin iç yüzeyini örten epitel, endodermalepitel olarak isimlendirilip baş ve boyun bölgesinde önemli organları oluşturur. Timus 3. Faringealcepinventral parçasından gelişir. 5. haftanın sonlarında 6. haftanın başlarında ventral parçanın endodermal hücreleri timusafarklanır. 3. Faringeal cebin diğer komponenti olan dorsal parçanın endodermal hücreleri ise inferiorparatiroid bez farklanır. Timusprimordiyumunun içi endoderm dışta ise ektoderm ile örtülüdür. Timus ve paratiroid bez taslakları farinkse gevşek olarak bağlıdır. Embriyonel dönemin 4-7. Haftaları arasında bağın yavaşça kopmasıyla her iki timus ve inferiorparatiroid bez taslakları medial ve kaudal yönde göç etmeye başlar. Göç sırasında inferiorparatiroid bez taslakları timustan ayrılır ve tiroid bezinin dorsal yüzüne uzanır. Timus bez taslakları birleşerek toraksın ön yüzünde olgun bireydeki yerini alır. Timuspuberteye kadar gelişmeye devam eder



Resim 2. Timus Embriyolojisi

2.10.2. Timus Anatomisi

Timus; erişkin bireylerde superiormediastinumda yerleşik olarak bulunan lenfoid sistem organlarından biri olarak kabul edilir. Timus büyüklüğü yaşla beraber değişkenlik göstermektedir. Timus yeni doğanda yaklaşık olarak 10-35 gram arasındadır ve puberte dönemine kadar büyüyerek 50 grama kadar erişip erişkin dönemde atrofiye uğrayarak 10-15 grama kadar ağırlığı geriler. Diğer yandan yaş ilerledikçe timus içindeki parankim dokusu yerini yağ dokusuna bırakırTimus eşit büyüklükte olmayan iki lobdan (lobusdexter ve lobussinister) oluşur. Bu İki lobu birbirine gevşek yağ dokusu bağlar. Lobuller genel olarak asimetriktir. Grosolarak bez H şeklinde bir konfigürasyona sahiptir. Üst polü boyun tabanına ve tirotimikligament ile tiroide uzanır. Alt polü ise perikarda kadar uzanır. Buna ek olarak; boyut ve konfigürasyon varyasyonları değişen boyutlarda loblar dışında boyundan diyafragma kadar gözlenebilir. Timus, mediastinumsuperius'ta bulunur. Aşağıda 4. kıkırdak kaburgaya kadar uzanırken üst uçları bazen tiroide kadar uzanabilir. Timus ön yüzeyi sternum, üst 4. kıkırdak kaburganın sternuma yakın bölümleri ile, orta gövde kısmı m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus ile, lateral kısmında önden arkaya doğru cartilagocostales, mediastinal plevra kenarı, mediastinal plevra, n. phrenicusile komşuluk yapmaktadır. Timus arka yüzeyi superiordaninferiora doğru trakea, arcusaorta'nın dalları, sol v. brachiocephalica, fibrozperikard ile komşuluğu bulunmaktadır. Timus bezinin arterial kanlanması, a. thoracica interna'nınlateral ve pericardiophyrenic dalları ile a.thyroideainferior'dan gelen küçük aa. thymicae'lardan gerçekleşir. Timus bezinin venöz drenajı ise v. brachiocephalicasinistra, v. thoracica interna ve v. thyroideainferior'a açılan vv. thymicaeler tarafından sağlanır (152). Timus diğer lenfatik organlardan farklı olarak afferent lenfatik kanallar içermez ve parankimal lenfositler efferent lenf kanalları yoluyla drene olmaz. Internaltorasik, pulmoner, hiler ve mediastinalnodlarda sonlanan lenf kanallarının sadece kapsül ve fibrözseptayı drene ettiğine inanılır. Timus, bez içine bölmeler göndererek bezi lobulithymi adı verilen küçük lobcuklara ayıran fibröz bir kapsülle sarılmıştır. Lobcuklar dışta cortexthymi, içte de medullathymi denilen iki farklı yapıya sahip bölümden oluşur. İki lobcuk arası bölmeler tam bir bölme şeklinde değildir. Bu nedenle bir

lobcuğunmedullası diğer lobcuğunmedullası ile devamlıdır. Timus bezinin inervasyonu ise ggl. cervicothoracicum ve ansa subclavia'dan sempatik, n. vagus'tan da parasempatik lifler ile gerçekleşirken, n. phrenicus'un bir kısım lifleri de, bezin kapsülünden duyu alır (153)

2.10.3. Timus Histogenezisi ve Fonksiyonu

Timusepitelyal hücrelerden ve mezenşimden gelişen lenforetiküler sisteme ait primerlenfooid organdır. 3. Faringeal cep endoderminden köken alan epitelhücreleri proliferasyona uğrayarak timusunlobül yapısının ana iskeletini oluşturan epitelial kordonları oluştururlar. Bazı epitel hücreleri epitelial bir ağ şeklinde birbirlerine bağlantılı şekilde proliferer olurken bazı epitelhücreleride bir merkez etrafında dizilerek timuskorpusküllerini ya da Hassalkorpuskülleri oluşturur (154). 8. gebelik haftasında ağ halinde dizilim gösteren epitelial hücreler arasına kemik iliğinden gelen öncül lenfositler yerleşir. Bu lenfositlerin timusayerleşmesiyle timusta korteks ve medulla ayrımı belirginleşir. Mezenşimlobüller arasında septaları ve etrafını çeçreleyen bağ dokusunu oluşturur (149). Korteks içeriğine bakıldığı zaman timosit adı verilen t hücresi popülasyonu, retiküler formda epitelialhücreler ve makrofajlardan oluşmaktadır. Korteks ile medulla karşılaştırıldığında öncül lenfositlerden zengin olduğu için korteksin daha koyu renkli boyandığı görülmüştür. Epitelial hücreler soluk boyanan, desmosomlarla benzer hücrelere bağlantılı olan, sitoplazmalarında tonofibril adı verilen keratinoplakçıklar içeren, oval çekirdekli yıldızlı hücrelerdir. Kortekste epitelialretiküler hücrelerin bir alt grubu olan sitoplazmalarında olgunlaşmamış lenfosit içeren timik yardımcı (bakıcı) hücreler (TNC) de bulunur. Medullada ise epitelialretiküler hücreler, farklılaşmış T lenfositler, timus cisimciği ya da Hassal cisimcikleri denilen yapılar bulunur.

Timusepitelyal hücrelerden ve mezenşimden gelişen lenforetiküler sisteme ait primerlenfooid organdır. 3. Faringeal cep endoderminden köken alan epitel hücreleri proliferasyona uğrayarak timusunlobül yapısının ana iskeletini oluşturan epitelial kordonları oluştururlar. Bazı epitel hücreleri epitelial bir ağ şeklinde birbirlerine bağlantılı şekilde proliferer olurken bazı epitelhücreleride bir merkez etrafında dizilerek timuskorpusküllerini ya da Hassalkorpuskülleri oluşturur (154).

8. gebelik haftasında ağ halinde dizilim gösteren epitelyal hücreler arasına kemik iliğinden gelen öncül lenfositler yerleşir. Bu lenfositlerin timusa yerleşmesiyle timusta korteks ve medulla ayrımı belirginleşir. Mezenşim lobüller arasında septaları ve etrafını çevreleyen bağ dokusunu oluşturur (153). Korteks içeriğine bakıldığı zaman timosit adı verilen t hücresi popülasyonu, retiküler formda epitelyal hücreler ve makrofajlardan oluşmaktadır. Korteks ile medulla karşılaştırıldığında öncül lenfositlerden zengin olduğu için korteksin daha koyu renkli boyandığı görülmüştür. Epitelyal hücreler soluk boyanan, desmosomlarlabenzer hücrelere bağlantılı olan, sitoplazmalarında tonofibril adı verilen keratinoplakçıklar içeren, oval çekirdekli yıldızsı hücrelerdir. Kortekste epitelyal retiküler hücrelerin bir alt grubu olan sitoplazmalarında olgunlaşmamış lenfosit içeren timik yardımcı (bakıcı) hücreler (TNC) de bulunur. Medullada ise epitelyalretiküler hücreler, farklılaşmış T lenfositler, timus cisimciği ya da Hassal cisimcikleri denilen yapılar bulunur (151).

2.10.4. Timusun Gelişim Defektleri

Di George Sendromu: Hastalığın oluşum mekanizmasına moleküler sinyal yetersizliği olan migrasyon probleminde neden olan mikrodelesyon sendromudur. Gebeliğin 4 ile 6. Haftaları arasında maruz kalınan teratojenik ajanların bu sinyal yetersizliğine sebep olduğu düşünülmektedir. Moleküler sinyal yetersizliği sonucu timusun embriyolojik gelişiminde öncül görevi gören 3. ve 4. faringeal ceplerin timusafarklanmaması durumu söz konusudur. Dolayısıyla eş zamanlı olarak paratiroid bezine de farklanmama görülmektedir. Diğer adıyla konjenitaltimikaplazidekromozal 22q11,2 delesyonu oluşur. DiGeorge sendromu daha çok timüs hipoplazi/aplazisine bağlı immün yetmezlik, kardiyovasküler anomaliler, damak defektleri, öğrenme güçlüğü, hipoparatiroidizm, kalp anomalileri ve karakteristik yüz görünümü ile prezente olmakla beraber, klinik özellikleri oldukça değişkendir (174).

Aksesuar Timus Dokusu: Timusun göçü sırasında kalan timusun bir parçasının ayrılması ve ayrı bir timus dokusunun sıklıkla inferiorparatiroid bezi ile yakın ilişkide olarak boyunda kalıcı olabilmesi durumudur.

Yapısal Değişimler: Timusun şeklinde varyasyonlar olabilir. Bazı durumlarda timustrakeanın anterolateral her iki tarafında ince bir kordon ya da uzantı şeklinde görülebilir (149).

2.10.5. Timusun Ultrasonografik Olarak Görüntülenmesi

Fetal timusun ultrasonografik görüntülenmesi ilk olarak 1989 yılında Fekler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (175). Fetal timüs superior mediastende duktal ve aortik arkusun ön kısmında, aksiyal kesitte üç damar görüntüsünün hemen önünde izlenmektedir. Fetal akciğerlerin arasında, oval, hipoekojen, bazen içerisinde ekojenik noktalanmalar gösterebilen kitle olarak izlenir. Eğer uygun açı sağlanabilirse fetal akciğerler ve timus arasındaki ekojenite farkı net bir şekilde ortaya çıkar (176). Timus esnek bir yapıya sahiptir, komşu yapılarda basıya neden olmaz (177). Fetal hareketliliğe bağlı pozisyon değişiklikleri görüntülemeyi zorlaştırmaktadır. Paladini, timusun yerini bulmayı kolaylaştırmak amaçlı doppler ultrasonografi ile "T-box" olarak adlandırılan bir yöntem kullandı. İnternal mammarian arter subklavyen arterin bir dalıdır Klavikulanın posteriorunda toraks boyunca iner. Toraksın internal yüzeyi üzerinden, sternumun hemen yanından ve üst altı kostal kartikajın arkasından iner ve internal interkostal kaslara karışır. İnternal mammarian arterler renkli doppler ultrasonografi ile görüntülenir ve bu iki arterin belirlediği dış sınırların ortasında kalan hipoekoik alan timik alan olarak tarif edilmektedir. Bu sayede fetal timus gebeliğin ilk trimesterından itibaren görüntülenebilmektedir (178).



Resim 3. Timus volümünün ultrasonografik ölçüm görüntüsü

3-MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu prospektif cohort çalışmasında, herhangi yüksek riskli gebelik risk faktörü içermeyen 15-24. gebelik haftasında ikinci trimester anomali taraması kapsamında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na normal gebelik takibi için başvuran toplam 100 gebe kadın çalışmaya dahil edildi.

3.2 Hasta seçimi

Araştırma grubu, gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 15-24 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikayeti olmayan, 18-35 yaş aralığında ve normalgebelerden (n = 100) oluşmaktaydı. Bütün gebelerin ilk değerlendirmede renal, hepatik ve tiroid fonksiyonları normaldi.

Araştırma grubu için dışlama kriterleri şu şekildedir:

(i) endokrinopatiler (diabetesmellitus, hiperprolaktinemi, Cushing hastalığı ve konjenital adrenal hiperplazi dahil), sistemik bir hastalık (örn, Astım), bir kollajen bozukluğu, hiperkolesterolemi, orak hücreli anemi veya neoplazm öyküsü;(ii) koroner arter hastalığı, anjina veya miyokardiyal enfarktüs öyküsü ya da bilinen herhangi bir vasküler, enfeksiyöz veya enflamatuar hastalık öyküsü olduğunu düşündüren, hipertansiyon, koroner arteridisit öyküsü ve elektrokardiyografik değişiklikler olan hastalar, maternal otoimmün hastalık; (iii) gebelik öncesi 3 ay içinde herhangi bir ilacın (örn., insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin, kortikosteroidler ve gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ve antagonistleri) kullanımı; (iv) çoğul gebelik; (v) mevcut içici;(vi) anormal renal, hepatik ve tiroid fonksiyon testi sonuçları; (viii) çalışmaya katılmayı reddetme; (ix) Anormal fetal bulgular (fetal anomali, ense saydamlık artışı, birinci-ikinci trimester tarama testi bozukluğu).

Değerlendirilen 100 olgu; araştırma onam formu imzalatıldıktan ve araştırmaya katılmak için gönüllü oldukları tesbit edildikten sonra araştırmaya kabul edildi. Tüm katılımcıların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), başvuru sırasında sistolik ve diastolik kan basınçları, 2. trimesterde yapılan BPD (biparietal çap), AC (abdominal çevre), FL (femur uzunluk), EFW (tahmini doğum ağırlığı) ölçümü verileri kaydedildi. Bu sırada ölçülen fetaltimus volümlerive gebelik haftası kaydedildi. Olgular gebelik süreci boyunca takip

edildi ve fetal büyüme kısıtlılığı (IUGR), doğumun olduğu gebelik haftası doğum şekli, 1. ve 5. dk APGAR skorları, yenidoğan ağırlığı ayrı ayrı kaydedildi.

Fetal büyüme kısıtlılığı tanısı (IUGR); BPD, FL, AC'e göre tahmini doğum ağırlığının (EFW) %10 persentil altında olması olarak kabul edilmiştir.

3.3 Timus Ölçümü

Timus, fetal göğüs kafesinin superiorunda yer alır. Üç damar görüntüsünü (Superior Vena Cava, Aorta, Pulmoner Arter) içine alan transvers kesit alındığında; fetalsternum, üç damar görüntüsü ve fetal akciğerlerin arasında gözlenir. Ön mediastende; diğer dokulara göre hipoekojen iki loblu bir yapı olarak bulunur. Fetal timüs boyutları 2 damar trakeakesidinde 2 boyutlu ve 3 boyutlu VOCAL programı ile VOCAL ölçümü yapabilen VOLUSON E-10 ultrasonografi kullanılarak tek kişi Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN (ESGG) tarafından değerlendirildi ve tüm ölçümler kaydedildi.

3.4 Diğer bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

Etik kurul onay: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etki Kurul Başkanlığı tarafından 27.02.2017 tarihinde 2016/181 etik kurul onayı.

Araştırma Tipi: Prospektifcohort çalışması.

Araştırma grubu: 01 Mart 2017- 30 Mart 2018 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası herhangi bir şikayeti olmayan gebe olgular.

Araştırma grubu büyüklüğü: 100 olgu.

Bağımlı-bağımsız değişken: Bağımlı değişken serum FetalTimusboyutu, fetal büyüme kısıtlılığı oranı. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gebelik haftası.

Veri kaynakları: Anket, ultrasonografik ölçüm sonuçları.

Araştırma süresi: 13 ay (01 Mart2017- 30 Mart 2018)

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. Mann-Whitney U testi, Ki-kare Testi ve ROC analizi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. IUGR gelişen gebeler gelişmeyen

gebeler ile karşılaştırıldı. Timus volümünün IUGR'ı önceden belirleyebilmesi durumu binarylogistic regresyon analizi kullanılarak test edildi. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, ortalama \pm SD olarak verildi.



4.BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 100 olgu değerlendirildi. Bu olguların 5 tanesi takiplere gelmediği için, 13 olgu da başka gebelik komplikasyonları geliştiği için değerlendirme dışı bırakıldı. Araştırma grubunun bazı demografik ve sonografik faktörlerine göre dağılımı tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1 : Araştırma grubunun bazı demografik/sonografik faktörler açısından dağılımı (n=82).

Demografik/Sonografikfakörler	
Yaş (yıl)	29.95± 4.50
Gravida (no.)	2.34± 1.45
Parite (no.)	1.02± 0.94
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.27± 4.56
Ölçüm anında gebelik haftası (hf.)	19.95± 2.94
EFW (gr)	368.94± 131.56
Doğum zamanında gebelik haftası (hf.)	38.56± 1.72
Fetal timüs volümü (cm ³)	0.39± 0.22
Sezaryen doğum (%)	%61 (50)
Fetal cinsiyet (K/E oranı)	47/35
Fetal doğum kilosu (gr.)	3189.39± 530.93
Gebelik komplikasyon oranı (%)	%20 (19)

Veriler ortalama ± standart sapma veya yüzde (olgu sayısı), oran olarak verilmiştir.

Çalışmamıza katılan 19 olguda gebelik takip sürecinde herhangi bir gebelik komplikasyonu gelişmiştir.

Araştırma grubunun gebelik komplikasyonlarını içeren veriler tablo 2 'de verilmiştir.

Tablo 2 :Araştırma grubunun gebelik komplikasyonları açısından dağılımı (n=95).

Gebelik komplikasyonu	
Yok (%)	%80 (76)
Fetal büyüme bozuklukları (IUGR) (%)	%6.3 (6)
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı (%)	%13.7 (13)
Preterm eylem/doğum (%)	%6.3 (6)
Gestasyoneldiabet (%)	%4.2 (4)
Gebeliğin hipertansif hastalığı (%)	%6.3 (6)
Oligohidramnios (%)	%2.1(2)
İntrauterineks fetüs (%)	%1(1)

Veriler yüzde (komplikasyon olan olgusayısı) olarak verilmiştir.

Araştırma grubunda en sık görülen gebelik komplikasyonları, IUGR, preterm eylem/doğum ve gebeliğin hipertansif hastalığı olarak bulunmuştur.

Araştırma grubunun IUGR geliştiren ve herhangi bir komplikasyon geliştirmeyen olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması tablo 3 'de verilmiştir.

Tablo 3 : Araştırma grubunun IUGR geliştiren ve herhangi bir komplikasyon geliştirmeyen olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması.

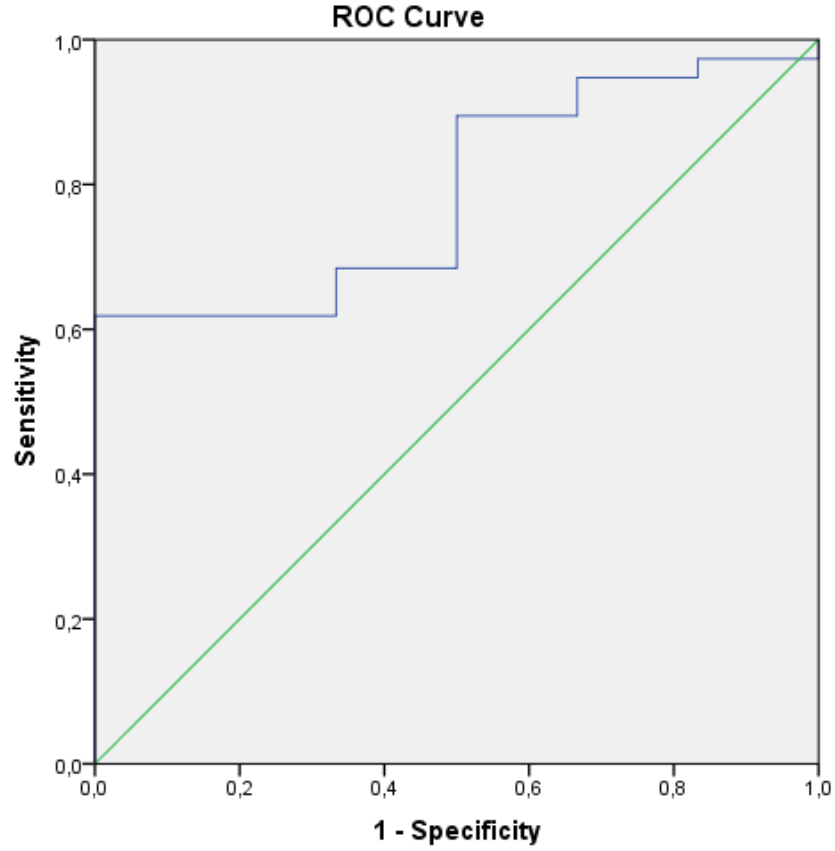
Demografik/Sonografik faktörler	IUGR gelişen grup (n=6)	Komplikasyon gelişmeyen grup (n=76)	p
Yaş (yıl)	30.33± 4.13	29.92± 4.56	0.914
Gravida (no.)	3.00± 2.00	2.31± 1.41	0.426
Parite (no.)	1.17± 0.75	1.01± 0.96	0.568
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.02± 3.78	28.29± 4.63	0.880
Ölçüm anında gebelik haftası (hf.)	19.23± 2.69	20.00± 1.99	0.482
Ölçüm anında EFW (gr)	340± 184	371± 127	0.433
Doğum zamanında gebelik haftası	37.17± 2.40	38.56± 1.64	0.130
Fetal timüs volümü (cm ³)	0.209± 0.094	0.405± 0.223	0.019
Sezaryen doğum (%)	%66.7 (4)	%60.5 (46)	0.565 ^a
Fetal cinsiyet (K/E oranı)	3/3	44/32	0.513 ^a
Fetal doğum kilosu (gr.)	1968± 228	3385± 415	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Mann-Whitney U testi, ^aFisher's Exact ki-kare testi kullanılmıştır.

Gebelikte IUGR gelişen olgularda, hiç komplikasyon gelişmeyen olgulara göre fetal timüs boyutu istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Araştırma grubunda IUGR geliştirmesi kapsamında 15-24. gebelik haftasında ölçülen fetal timüs boyutu ve IUGR ilişkisini gösteren ROC analizi grafik 1 'de verilmiştir.

Grafik 1 : Araştırma grubunda IUGR gelişirmesi kapsamında 15-24. gebelik haftasında ölçülen fetal timüs boyutu ve IUGR ilişkisini gösteren ROC analizi.



Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ölçülen fetal timüs volümünün gebelikte IUGR komplikasyonu gelişme açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değeri 0.1645 cm^3 için sensitivite %89.5, spesifite %50 olarak bulunmuştur (AUC 0.789, $p=0.019$, %95 CI 0.649-0.930).

Gebelikte IUGR gelişimini önceden öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 15-24 haftada ölçülen fetal timüs volümünün düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir ($p=0.041$). İstatistiksel analiz sonucu aşağıda verilmiştir.

Tablo 4 : Gebelikte IUGR gelişimini önceden öngörebilmek açısından yapılan binarylogistic regresyon analizi

Variables in the Equation							
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	timuscm	7,443	3,646	4,168	1	0,41	1708,359
	Constant	3,99	9,15	1,90	1	6,63	1,491

a. Variable(s) entered on step 1: timusvolümüm3.

5. TARTIŞMA

İntrauterin gelişim kısıtlılığı (IUGR), genetik veya çevresel faktörler nedeniyle fetal büyüme potansiyelinde beklenen başarıya ulaşamayan fetüsü ifade eder. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); İntrauterin Gelişimkısıtlılığını (IUGR) tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yas için 10. persentilin altında olması olarak tanımlamıştır (1).Etyoloji net olarak bilinmese de , fetal, plasental veya maternal olabileceği gibi, bunlardan birkaçının içiçe girmesiyle de mümkün olmaktadır.Doğum öncesi bakımın ana odağı, bir fetüsün büyüme kısıtlaması açısından risk altında olup olmadığını belirlemek ve büyümeyi kısıtlayan fetusu tanımlamaktır. Bu önemlidir çünkü bu fetuslar artmış olumsuz perinatal sonuç riski altındadır.Ek olarak, IUGR, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus gibi bazı yetişkinlerde ortaya çıkan hastalıkların bir öncüsü gibi görünmektedir (Barker hipotezi) (2). Diğer taraftan 10.persantilin altında doğum ağırlığına sahip her bebek, patolojik olarak büyüme kısıtlılığı gösterecek anlamına gelmez, bazı biyolojik faktörlerden dolayı yalnızca düşük tahmini ağırlığa (EFW) sahiptirler. Gerçekte gebelik yaşına göre küçük(SGA) tanısı konan bebeklerin %25 ile 60'ının annenin etnik grubu, paritesi, ağırlığı, boyu, göz önüne alındığında herhangi bir büyüme kısıtlılığı olmadığı görüldü(3).IUGR olan gebelikler riskli ve perianatal olumsuz sonuçlarla karşılaşılabilen gebeliklerdir. Bu nedenle hem morbidite ve mortaliteyi etkilemesi, hem de sağlık harcamalarının yüksek olması sebebiyle uygun şekilde takibinin yapılması gereklidir. İleri gebelik haftalarında IUGR olabilecek bebekleri önceden tanıyabilmek amacıyla hala birçok çalışma yapılmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda önceden IUGR tanısını koyabileceğimiz, tedavisini düzenleyebileceğimiz iyi bir test yadabiyokimyasal marker bulunamamış, bu amaçla hala çalışmalar devam etmektedir. IUGR olan bebekleri ön görmede fetal timüs ölçümünün yerinin olduğunu düşündüren az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalar timüs boyutuyla IUGR ilişkisinin olduğunu gösterse de tam olarak bir prediktif değer olduğu kabul görmemiştir. Bu amaçla yaptığımız çalışmamızda timüs uzunluğu yerine volümünü daha erken haftalarda ölçerek IUGR ön görülmesi açısından prediktif bir değer bulmaya çalıştık. Bu doğrultuda, herhangi yüksek riskli gebelik risk faktörü içermeyen 15-24. gebelik haftasında ikinci trimester anomali taraması kapsamında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na normalgebelik takibi için başvuran toplam 100 gebe kadın

çalışmaya dahil edildi. Araştırma grubu, gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 15-24 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikâyeti olmayan, 18-35 yaş aralığında ve normal gebelerden (n = 100) oluşmaktaydı. Bütün gebelerin ilk değerlendirmede renal, hepatik ve tiroid fonksiyonları normaldi. Araştırma kapsamında toplam 100 olgu değerlendirildi. Bu olguların 5 tanesi takiplere gelmediği için, 13 olgu da başka gebelik komplikasyonları geliştiği için değerlendirme dışı bırakıldı. Araştırma grubunda en sık görülen gebelik komplikasyonları, IUGR, preterm eylem/doğum ve gebeliğin hipertansif hastalığı olarak bulunmuştur. Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ölçülen fetal timus volümünün gebelikte IUGR komplikasyonu gelişme açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değer 0.1645 cm^3 için sensitivite %89.5, spesifite %50 olarak bulunmuştur (AUC 0.789, p=0.019, %95 CI 0.649-0.930). Gebelikte IUGR gelişimini önceden öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 15-24 haftada ölçülen fetal timüs volümünün düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir sonucuna varılmıştır. Literatürdeki birkaç küçük bir fetal timus ve gebelik bozuklukları arasında çalışma ilişki göstermiştir. Yinon ve arkadaşları ve El-Haieg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda küçük fetal timus ile koryoamniyonit ile komplike olmuş PPRM gebelikleri arasında güçlü bir ilişki bulmuştur (156,157). Cromi ve arkadaşları IUGR gebeliklerde fetal timus boyutunda anlamlı bir azalma tespit etti.(158) IUGR'da timusinvolusyonun altında yatan mekanizma plasenta yetmezliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Uteroplental bileşkedeki yetersiz vasküler adaptasyon kronik bir plasental yetmezlik oluşturur. Bu vasküler yetersiz adaptasyon besin maddelerinin yeterli miktarda verilmesini önleyerek fetusta yetersiz beslenmeye sebep olur. Yetersiz beslenme yanıt olarak, fetüs bir dizi nöroendokrin adaptasyonu geliştirir. Bunlardan biri de timusun involusyonu olarak görülmektedir. (159). Yetersiz beslenme, timusun evrimini tetikleyen leptin seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olur. Aç bırakılan farelerde yapılan bir çalışmada , timus kütlesi % 60'a kadar azaldığı ancak leptin tedavisi ile bunun geri döndürüldüğü görülmüştür (161). Leptinin hem doğrudan hem de dolaylı etkileri, timus büyümesinde rol oynar. kortizol seviyelerinin modülasyonu sağlayan leptinin apoptozisi inhibe etmesi bu hormonun indirekt etkisidir (162). glikokortikosteroidler, artmış seviyeleri güçlü timus apoptozisini indüklemesi, hipotalamik-hipofiz-adrenal bezi aksı tarafından salgılanan leptin ile suprese

edilir.20 Fizyolojik koşullarda, normal tiosit apoptozisi iyi dengelenmiş leptin ve glukokortikoid konsantrasyonları ile yönetilir. Ancak kötü beslenme durumlarında, azalmış leptin seviyeleri ve ardından artan kortizol seviyeleritimosit apoptozunu arttırır (163). Başka bir mekanizma da IUGR olan fetuslarda, sinsitotrofoblastlardan salınan bir enzim olan 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 eksik olması biyolojik olarak daha az aktif bileşik olur. Bunun sonucunda kusurlu trofoblast farklılaşmasına bağlı azalmış aktivite, maternal kortizole maruz kalma artmıştır. IUGR'li fetusların artmış morbidite ve mortalite riski olduğu bilinmektedir (164). Ek olarak, bu çalışma daha küçük timuslu IUGR fetüslerinin erken doğum riskinin ve olumsuz yenidoğan sonuçlarının artmış olduğunu göstermiştir. Küçük bir fetal timus ve antenatal obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişkiye dair literatür sınırlı ve karşılaştırmalar için yetersizdir. Bu çalışmanın bulguları, fetal timus boyutunun, fetal büyüme kısıtlaması tanısı ile komplike olan gebelik yönetiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Küçük timuslu fetüslerin belirlenmesi, klinisyenlerin hastaneye yatma, fetal akciğer olgunlaşması için maternal kortikosteroid uygulaması ve daha yoğun sürveyans gibi önleyici önlemlere odaklanmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, küçük bir fetal timusun intrauterin tespiti, yenidoğan sepsisi ve RDS için erken ve gelişmiş müdahalelere ve ardından perinatal morbidite ve mortalitede bir düşüşe izin verebilir. Çalışmamızın güçlü yönleri arasında nispeten büyük bir örneklem büyüklüğü, çalışma tasarımı olası niteliği ve her sonogramın aynı kurumdaki aynı deneyimli uzman tarafından ölçülmesi vardı. Öte yandan, bu çalışmanın sınırlamalarından biri, IUGR'nin farklı etiyolojilerini anormal ve normal Doppler akımı ile karşılaştırmamıza izin verebilecek gebeliklerin maternal beslenme durumlarına ilişkin bilgi eksikliğidir.

6. SONUÇ

Bu çalışma IUGR ile fetal timus boyutu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Gebelikte IUGR gelişen olgularda, hiç komplikasyon gelişmeyen olgulara göre fetal timüs boyutu istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Gebelikte IUGR gelişimini önceden öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 15-24 haftada ölçülen fetal timüs volümünün düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir.

IUGR'li gebeliklerde, küçük bir fetal timusun gebelik bağımsız olarak olumsuz perinatal sonuçlar ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulundu. Bu nedenle, IUGR'li olgularda fetal timus büyüklüğü ölçümünün antenatal fetal sürveyansı ve yenidoğan yönetimini iyileştirebileceği sonucuna varıldı. Ancak hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu hipotezin desteklenmesi için daha geniş serili çalışmalara gereksinim olduğu kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. F.Gary Cunningham, Kenneth J.Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hault, Dwight J. Rouse CYS (2014). *Williams obstetrics*.
2. Shamos J, South African Depression and Anxiety Group (2011). Patients as Partners. Diabetes: what's depression got to do with it? *African journal of psychiatry* 14: 332, 334.
3. Ardosı J, Chang A KB (1992). Customized antenatal growth charts. *Lancet* 339: 283.
4. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Solmaz U, Gezer NS OM (2016). Prognostic value of fetal thymus size in intrauterine growth restriction. *J Ultrasound Med* 35: 511–517.
5. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G BP (2009). Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33: 421–426.
6. Dunsworth HM, Warrener AG, Deacon T, Ellison PT, Pontzer H (2012). Metabolic hypothesis for human altriciality 109.
7. Radoń-Pokracka M, Huras H, Iekarski RJ-P, 2015 undefined (n.d.). Intrauterine growth restriction--diagnosis and treatment. *europemc.org*.
8. Steven G. Gabbe JRN, Joe Leigh Simpson, Mark B. Landon, Henry L. Galan, Eric R. M. Jauniaux DAD (2012). *Steven G. Gabbea. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*.
9. Cunningham GMP, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Larry CG CS (1997). *Williams Obstetrics 20th edition*.
10. JW S (1984). Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 64: 303.
11. FA M (1995). *Fetal Medicine. Principles and Practice*.
12. Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, Trumble A KM (1997). Birth weight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. *Obstet Gynecol* 93: 943.
13. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M BE (1963). *Intrauterine Growth as Estimated from Live born Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation, Pediatrics*.

14. Battaglia FC L LO (1967). *A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr.*
15. Radoń-Pokracka M, Huras H, lekarski RJ-P, 2015 undefined (n.d.). Intrauterine growth restriction--diagnosis and treatment. *europemc.org.*
16. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small for gestational age fetus. Guideline No. 31. 2013.
17. Lausman A, Kingdom J, Maternal Fetal Medicine C. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management.(2013) *J Obstet Gynaecology* 35: 741-8.
18. Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. (1971) *Am J ObstetGynecol.* 109:166-76.
19. Rosso P, Winick M. Intrauterine growth retardation (1974) A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. *J Perina tMed* 147: 60.
20. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California (1982) *ObstetGynecol* 59 :624-32
21. Soothill PW, Nicolaidis KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses.(1987) *Br Med J* 294: 1051-3.
22. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation (2001) *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18: 598-604.
23. Penrose LS. Data on the genetics of birth weight.(1952) *Ann Eugen.* 16: 378.
24. Svensson AC, Pawitan Y, Cnattingius S, et al. Familial aggregation of small-for-gestational-age births: the importance of fetal genetic effects (2006). *Am J ObstetGynecol;* 194: 475.

25. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birth weight and gestational length determined by studies in offspring of twins (2000). *An international journal of obstetrics and gynaecology*; 107: 375.
26. Grantz KL, Kim S, Grobman WA, et al. Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. (2018) *Am J Obstet Gynecol*; 219: 285.
27. Resnik R. Intrauterine growth restriction. (2002) *Obstet Gynecol*; 99: 490.
28. Robert K. Creasy RR, Jay D. Iams, Charles J. Lockwood, Thomas R. Moore, Michael F. Greene. (2014) *Creasy and Resnik's Maternal Fetal Medicine Principles and Practice*
29. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Campbell S. Effect of gestational age on fetal and intervillous blood gas and acid base values in human pregnancy. (1986) *Fetal Ther.* 4:168-75.
30. Wilkening RB, Meschia G. Effect of umbilical blood flow on transplacental diffusion of ethanol and oxygen. (1989) *Am J Physiol.* 256: 13-20.
31. Sheldon RE, Peeters LL, Jones MD, Jr., Makowski EL, Meschia G. Redistribution of cardiac output and oxygen delivery in the hypoxic fetal lamb. (1979) *Am J Obstet Gynecol.* 135:1071 -8
32. Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann M. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. (2002) *Ultrasound Obstet Gynecol.* 20: 233 -9
33. Campbell S, Vyas S, Nicolaides KH. Doppler investigation of the fetal circulation. (1991) *J Perinat Med* 19: 21-6.
34. Abuhamad AZ, Mari G, Bogdan D, Evans AT, 3rd. Doppler flow velocimetry of the splenic artery in the human fetus: is it a marker of chronic hypoxia? (1995) *Am J Obstet Gynecol* 172(3): 820 -5
35. Edelstone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. (1979) *Am J Physiol* 237(6): 724-9.
36. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth retarded fetus. (1994) *Ultrasound Obstet Gynecol* 4(2): 109-14.

37. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction(2008) *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(2): 160 -7.
38. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. (2008) *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(2): 155-9
39. Baschat AA. Neuro development following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. (2011)*Ultrasound Obstet Gynecol* 37(5): 501 -14.
40. Siauve N, Chalouhi GE, Deloison B, Alison M, Clement O, Ville Y, et al. Functional imaging of the human placenta with magnetic resonance.(2015) *Am J ObstetGynecol* 213 : 103-14.
41. Calcaterra F, Taddeo A, Colombo E, Cappelletti M, Martinelli A, Calabrese S, Mavilio D, Cetin I, Della Bella S (2014). Reduction of maternal circulating endothelial progenitor cells in human pregnancies with intrauterine growth restriction. *Placenta* 35:431-436
42. Su EJ. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry.(2015) *Am J ObstetGynecol* 213(4 Suppl): 123-30
43. Garite TJ, Clark R &Thorp JA.Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates (2004) *Am J ObstetGynecol*; 191: 481–487
44. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, (1999) *Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia*. 41
1
45. Lee ACC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, Sania A, Rosen HE, Schmiegelow C, Adair LS, *et al.* (2017). Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21 st standard: Analysis of CHERG datasets. *BMJ (Online)* 358: 1–11.

46. De Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries (1998) *Eur J Clin Nutr* 52: 5.
47. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants (2013). *J Pediatr*; 162: 81.
48. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, et al. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. (1997) *Acta Paediatr*; 86:196.
49. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology (1998) *Horm Res*; 49: 21.
50. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction.(2013) *Obstet Gynecol* 121(5):1122-33.
51. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. (2006) *Clin Obstet Gynecol*. 49: 228-35.
52. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. (2000) *Obstet Gynecol* 96(6): 950-5.
53. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Fetal growth retardation and preeclampsia.(1980) *Br J Obstet Gynaecol* 87(1):13-8.
54. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia.(1984) *Obstet Gynecol*. 64(3): 319-25
55. Plouin PF, Breart G, Rabarison Y, Rumeau-Rouquette C, Sureau C, Menard J. Fetal growth retardation in gestational hypertension: relationships with blood pressure levels and the time of onset of hypertension. (1983) *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 16(4): 253-62
56. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy.(2002) *Obstet Gynecol*. 100(2): 369-77
57. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies.(1991) *Adv Immunol*. 49: 193-280.
58. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction.(1991) *Obstet Gynecol*.;78:1108-11.

59. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants (1987) *Pediatrics* 80(4): 502-11.
60. Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO, Nelson KG. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. (1995) *ObstetGynecol.*;85(4):625 -30.
61. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder (2003) *JAMA* 290(22): 2996-9
62. Windham GC, Fenster L, Hopkins B, Swan SH. The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birth weight and gestational age (1995) *Epidemiology* 6(6):591 -7.
63. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal life style study (2002) *ObstetGynecol* 100: 916-24
64. National Institutes of Health Consensus Development P. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2001). *ObstetGynecol* 98: 144-50
65. Stein Z, Susser M. The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth. *Pediatr Res.* 1975;9(2):70-6
66. Maisonet M, Correa A, Misra D, Jaakkola JJ. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. (2004) *EnvironRes* 95(1): 106-15
67. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada (2003). *Environ Health Perspect* 111(14): 1773-8.
68. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. (1993) *Am J ObstetGynecol* 168(2): 547-55.
69. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. (1997) *J Ultrasound Med* 16(1): 13-6.
70. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of

- type of aneuploidy and gestational age (1997) *Am J ObstetGynecol* 176(5): 976-80.
71. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study (1988) *Pediatrics* 82(1):83 -90
 72. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. (1992) *Clin ObstetGynecol* 35(1): 99-107
 73. Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. (1998) *J Pediatr Surg* 33(4): 580-5.
 74. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. (1984) *Perspect Pediatr Pathol.* 8(4): 345-78.
 75. Shulman CE, Marshall T, Dorman EK, Bulmer JN, Cutts F, Peshu N, et al. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birth weight in primigravidae and multigravidae. (2001) *Trop Med Int Health.* 6(10):770-8.
 76. Tamura RK, Sabbagha RE, Depp R, Vaisrub N, Dooley SL, Socol ML. Diminished growth in fetuses born preterm after spontaneous labor or rupture of membranes (1984) *Am J ObstetGynecol* 148(8): 1105-10.
 77. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. (2001) *Ann Periodontol.* 6: 164-74.
 78. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm (2001) *Am J ObstetGynecol* 185(2): 463-7.
 79. Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between Porphyromonas gingivalis-specific maternal serum IgG and low birth weight. (2001) *J Periodontol* 72(11):1491-7.
 80. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. (2005) *Early Hum Dev* 81(1):43-9.

81. Gruenwald P. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization (1966) *Am J Obstet Gynecol.*;94(8):1120-32
82. Crane JP, Tomich PG, Kopta M. Ultrasonic growth patterns in normal and discordant twins.(1980) *Obstet Gynecol.* 55(6):678-83
83. Hustin J, Schaaps JP. Echographic [corrected] and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy (1987) *Am J Obstet Gynecol.*; 157:162.
84. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. (1995) *Am J Obstet Gynecol* 173(4): 1049-57.
85. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation (1994) *Acta Obstet Gynecol Scand.* 73(7):529-34
86. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study (2001). *Obstet Gynecol.*;98(2):299-306.
87. Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn (2018) *J Pediatr.*; 196:71.
88. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant.(1999) *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, Lipincott* 5:411.
89. Brasel JA, Winick M. Maternal nutrition and prenatal growth. Experimental studies of effects of maternal under nutrition on fetal and placental growth.(1972) *Arch Dis Child* 47(254): 479-85
90. Velasco EG, Brasel JA, Sigulem DM, Rosso P, Winick M. Effects of vascular insufficiency on placental ribonuclease activity in the rat (1973). *J Nutr* 103(2):213-7.
91. Hohenauer L, Oh W. Body composition in experimental intrauterine growth retardation in the rat.(1969) *J Nutr* 99(1):23-6.

92. Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small for gestational age. *J.Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42(8): 895-910
93. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation.(1991) *Am J ObstetGynecol* 164 :1535-41
94. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum still birth: a population-based study (2007) *Am J ObstetGynecol* 196(6): 499-507
95. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study (2006) *Am J ObstetGynecol.* 194(4): 1042-9.
96. Jacobsson B, Ahlin , Francis A, et al: Cerebralpalsy and restricted growth status at birth: population-based case-controlstudy (2008) *BJOG* 115(10): 1250
97. Barker DJ. Adult consequences of fetal growthrestriction.(2006) *ClinObstetGynecol.* 49(2): 270-83
98. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction.(2006) *ClinObstetGynecol* 49(2): 257-69
99. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-termbirths: the role of fetal growth restriction and malformations.(1999) *ObstetGynecol* 94:7 58-62.
100. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum still birth: a population-based study. (2007) *Am J ObstetGynecol* 196(6): 499-507
101. Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery (2005) *Am J ObstetGynecol.* 193: 1213-8.
102. Ohshima M, Coq JO, Otani K, Hattori Y, Ogawa Y, Sato Y, et al. Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neurodevelopmental disorders observed in prematurity.(2016) *SciRep* 639: 377

103. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Gomez O, Sitges M, et al. A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction (2014) *Am J ObstetGynecol* 210(6):552.
104. Niewiadomska-Jarosik K, Zamojska J, Zamecznik A, Wosiak A, Jarosik P, Stanczyk J. Myocardial dysfunction in children with intrauterine growth restriction: an echocardiographic study (2017) *Cardiovasc J Afr.* 28: 36-9
105. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections.(2014) *Early Hum* 1:42-4.
106. F.Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hault, Dwight J. Rouse CYS (2014). *Williams obstetrics.*
107. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction (2007) *ObstetGynecol* 110(4): 904-12
108. Beth M. Kline-Fath DIB, Ray Bahado-Singh. Fundamental and Advanced Fetal Imaging and MRI(2015) *Wolters Kluwer Health*
109. Matsumoto S. Studies on menstruation disorders. (1962) *J.JpnObstetGynecolSoc.* 14: 523-41.
110. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement (1993) *Am J ObstetGynecol.*168: 903-8.
111. Gardosi J, Francis A. Control led trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. (1999) *Br J ObstetGynaecol* 106(4): 309-17.
112. Leeson S, Aziz N. Customised fetal growth assessment.(1997) *Br J Obstet Gynaecol* 104(6):648-51.
113. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases.(1998) *ActaObstetGynecolScand* 77(6):643-8.
114. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? (2011) *J MaternFetalNeonatalMed.* 24(5):7012.
115. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch JS. Clinical measures of gestational age in normal pregnancies.(1983) *ObstetGynecol* 61(4):438-43.

116. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). (2010) *BMJ* 341:7087.
117. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements a prospective study. (1985) *Am J ObstetGynecol.* 151(3):333-7.
118. Hart NC, Hilbert A, Meurer B, Schrauder M, Schmid M, Siemer J, et al. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. (2010) *UltrasoundObstetGynecol* 35(1):42 -7.
119. Hoopmann M, Abele H, Wagner N, Wallwiener D, Kagan KO. Performance of 36 different weight estimation formulae in fetuses with macrosomia.(2010) *FetalDiagnTher* 27(4):204-13.
120. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements.(1984) *Radiology.*;150(2):535-40.
121. Chien PF, Owen P, Khan KS. Validity of ultrasound estimation of fetal weight.(2000) *ObstetGynecol* 95(6 Pt 1):856-60.
122. Fitz Gerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method (1977) *BrMed J.* 2(6100):1450-1.
123. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time wave forms in normal and complicated pregnancy.(1985) *Br J ObstetGynaecol* 92(1):39-45
124. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity wave forms and placental resistance: pathological correlation.(1985) *Br J ObstetGynaecol* 92(1):31-8.
125. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. (1997) *UltrasoundObstetGynecol* 9(4):271-86.

126. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity wave form in fetal sheep (1989) *Am J ObstetGynecol* 161(4):1055-60.
127. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis.(1990) *Am J Obstet Gynecol.* 162(1):115-20.
128. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, et al. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. (1993) *N Engl J Med* 328(10):692 -6.
129. Khare M, Paul S, Konje JC. Variation in Doppler indices along the length of the cord from the intraabdominal to the placental insertion (2006) *Acta ObstetGynecolScand* 85(8):922 -8.
130. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy (2005) *Am J ObstetGynecol* 192(3):937-44. 70
131. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery (2005) *Ultrasound ObstetGynecol.*;26(2):162-9.
132. Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery (1996) *Ultrasound ObstetGynecol* 7: 262-7.
133. Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler linear array system in normal and pathological pregnancies.(1987) *Ultrasound MedBiol* 13(6):329-37.
134. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neuro behavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler.(2010) *Ultrasound ObstetGynecol* 35(4):456-61.

135. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neuro developmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution(2008) *UltrasoundObstetGynecol* 32(7):894-9.
136. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses.(2011) *ObstetGynecol* 117(3):618-26.
137. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics.(2013) *UltrasoundObstetGynecol* 41(2):233-39.
138. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus(1991) *Lancet*. 338(8780):1412-4.
139. Acharya G, Kiserud T. Pulsations of the ductus venosus blood velocity and diameter are more pronounced at the outlet than at the inlet (1999) *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 84(2):149-54.
140. Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and wave for mindice(2006). *UltrasoundObstetGynecol* 28(7): 890-8.
141. Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies (1996). *Am J ObstetGynecol*. 174: 10-4.
142. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Cameroni I, Orsenigo F, et al. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction?(2010) *UltrasoundObstetGynecol* 36(2):166-70.
143. Dicke JM, Huettner P, Yan S, Odibo A, Kraus FT. Umbilical artery Doppler indices in small for gestational age fetuses: correlation with adverse outcomes and placental abnormalities.(2009) *J UltrasoundMed* 28(12): 1603-10.
144. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction (2007) *ObstetGynecol.*;109(2 Pt 1):253-61.

145. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. (2004) *UltrasoundObstetGynecol* 23(2):119-25.
146. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth restricted fetus: another step in the right direction.(2004) *UltrasoundObstetGynecol.*;23(2):111 -8.
147. Moore KL. The Developing Human, Clinically Oriented Embriyology International Edition (1988) W. B. Saunders;
148. Junqueira LC, Carneiro J: *Temel Histoloji İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri* (2015) 273-278
149. Peter L. Williams: *Gray'sAnatomy. Churchill Livingstone, New York*, (1995), 1423-4.
150. Çelik A, Kutlay H. Timus'un Cerrahi Hastalıkları. *Toraks Cerrahisi Bülteni* (2011): 91-102.
151. Shields TW. ThymicTumors. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery* (2005) *LippincottWilliams&Wilkins* 2581-616.
152. Shah P. Thorax, In: stadring S (ed). *Gray'sAnatomy. Thirtyninthedition, Elsevier Churchill Livingstone, New York*, 2005,980-984.
153. Arıncı K, Elhan A: *Anatomi, 1. Cilt. 4. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi*, (2006): 351.
154. Sadler TW. *Lagman's Medical Embryology 9th.ed. Lippincott Williams and Wilkins*; 2004:370.
155. Chisaka O, Kameda Y. Hoxa3 regulates the proliferation and differentiation of the third pharyngeal arch mesenchyme in mice. (2005) *Cell Tissue Res* 320:77-89.
156. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes(2007) *UltrasoundObstetGynecol*; 29:639–643.
157. El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal

- inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes.(2008) *BJOG* 115:836–841.
158. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition.(2009) *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:421–426.
159. Olearo E, Oberto M, Ogge G, et al. Thymic volume in healthy, small for gestational age and growth restricted fetuses(2012) *Prenat Diagn*; 32: 662–667.
160. Savino W, Dardenne M, Velloso LA, Dayse Silva-Barbosa S. The thymus is a common target in malnutrition and infection(2007). *Br J Nutr* 98:11–16.
161. Howard JK, Lord GM, Matarese G, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice.(1999) *J Clin Invest*; 104:1051–1059.
162. Mansour E, Pereira FG, Araujo EP, et al. Leptin inhibits apoptosis in thymus through a janus kinase-2–independent, insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol-3 kinase–dependent pathway.(2006) *Endocrinology*; 147: 5470–5479.
163. Palmer G, Aurrand-Lions M, Contassot E, et al. Indirect effects of leptin receptor deficiency on lymphocyte populations and immune response in db/db mice.(2006) *J Immunol*; 177:2899–2907
164. Causevic M, Mohaupt M. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pregnancy and preeclampsia.(2007) *Mol Aspects Med*; 28:220–226.
165. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*.(1991) WB Saunders Co.
166. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus (1989) *J Ultrasound Med*; 8: 669–673.
167. Chaoui R. The examination of the normal fetal heart using twodimensional echocardiography. In *Fetal Cardiology*, Yagel S, Silvermann N, Gembruch U (2002) *Lippincott* 14: 147-160

168. Kizilcan M, Bilaloglu P, Tamac NI. Changes in normal thymus size during infancy: Sonographic evaluation (1995) *Eur Radiol*; 5: 55-59.
169. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. (2011) *Ultrasound Obstet Gynecol* 37: 448-492.

