



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

**İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİNDE FETAL
DOPPLER BULGULARI İLE FETAL VE MATERNAL
LEPTİN VE TROPONİN I DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.NURCAN YÖRÜK

Danışman
Prof. Dr. MUSTAFA BAŞBUĞ

KAYSERİ-2006

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ TANIMI.....	3
ETİYOLOJİ.....	6
İUGG'de TANI.....	10
İUGG'de DOPPLER	13
İUGG'li HASTAYA YAKLAŞIM	15
LEPTİN.....	18
TROPONİN.....	19
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	21
BULGULAR	24
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	45
TEZ ONAY SAYFASI	54

Bu çalışmanın planlanması ve yapılmasında emeğini esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Başbuğ, Biyoist. Bil. Uzm. Ruşen Erez'e, ayrıca emeği geçen tım hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan dostlarım, eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr.Nurcan Yörük

KISALTMALAR

BÇ	Baş çevresi
BKE	Beyin koruyucu etki
BPS	Biyofizik profil skoru
C/S	Sezaryen
CTG	Kardiyotokogram
DV	Duktus venozus
DV RAF	Duktus venozus a dalgasının kaybı veya ters akım
FL	Femur uzunluğu
İUBG	İntrauterin büyüme geriliği
İVC	İnferior vena cava
KÇ	Karın çevresi
MCA	Middle serebral arter
NST	Non stres test
OCT	Oksitosin challenge test
PI	Pulsatilité indeksi
PMS	Prematüre servisi
RDS	Respiratuar distres sendromu
RI	Rezistans indeksi
SGA	Yapısal küçük fetus
TDA	Tahmini doğum ağırlığı
TnI	Troponin I
UA	Umblikal arter
UA AEDF	Umblikal arterde diyastolde akım kaybı
UA REDF	Umblikal arterde diyastolde ters akım
USG	Ultrasonografi
UV	Umblikal ven
VKİ	Vücut kütle indeksi
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo I : Simetrik ve Asimetrik İUGG' nin farkları	5
Tablo II : Doppler, BPS ve fetal testlere göre doğum zamanlaması	17
Tablo III : Vakaların doppler bulgularına göre gruplandırılması	24
Tablo IV : Vakaların Klinik Özellikleri.....	25
Tablo V : Gruplara göre anne TnI değerleri.....	28
Tablo VI : Gruplara göre bebek TnI değerleri	28
Tablo VII : Gruplara göre anne ve bebek leptin değerleri	29
Tablo VIII : Gruplara göre TnI değerlerinin preeklampsi ile ilişkisi	29
Tablo IX : Gruplara göre leptin değerlerinin preeklampsi ile ilişkisi.....	30
Tablo X : Tüm gebe popülasyonunda klinik karakteristikler ile leptin veya TnI düzeyi korelasyonları	31
Tablo XI : Gruplara göre korelasyonlar	32
Tablo XII : Preeklampsi olmayanlarda gruplara göre korelasyonlar	33
Tablo XIII : Preeklampsi olanlarda gruplara göre korelasyonlar	34
Şekil 1 : Fetal büyüme geriliğinin esas sebepleri ve en yaygın ilişkili durumlar..6	

İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİNDE FETAL DOPPLER BULGULARI İLE FETAL VE MATERNAL LEPTİN VE TROPONİN I DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç : İUBG'de fetal doppler bulguları ile fetal ve maternal leptin ve troponin I (TnI) düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal Metod : Bu prospektif çalışmaya gebelik haftası 26-36 olan toplam 48 İUBG'li fetus alındı. Middle serebral arter (MCA), umbilikal arter (UA) ve duktus venozus (DV) doppler indeksleri değerlendirildi. Vakalar doğum öncesi yapılan doppler bulgularına göre gruplandırıldı. Doppler bulgularına göre hastalar şu şekilde gruplandırıldı: 1. UA indekslerinde artış + beyin koruyucu etki varlığı (n=17), 2. UA'de diastol sonu akım kaybı veya yokluğu + DV normal (n=17), 3. Patolojik UA indeksleri + DV'da ters akım (n=14) ve 4. Fetal gelişimi gebelik haftası ile uyumlu ve doppler incelemeleri normal olan fetuslar (n=15). 0.1ng/mL üzeri TnI düzeyleri anlamlı kabul edildi. Gruplar chi-square testi ile karşılaştırıldı. Leptin düzeyleri ise ortalama \pm standart sapma ile değerlendirildi.

Bulgular: Fetal TnI düzeyleri birinci grup ve kontrol grubunda sınır değerinin altında idi. İkinci grupta 7 (41.2%) ve üçüncü grupta 5 (35.7%) fetusta TnI düzeyleri yüksekti. TnI düzeyi yüksek olan fetus sayısı ikinci ve üçüncü grupta birinci grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Anne serum leptin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm İUBG'li gruplarda anlamlı olarak yüksekti($p<0.001$). Buna rağmen umbilikal kord leptin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç : UA A/REDF veya DV RAF oluştuğu zaman fetal TnI düzeyleri artar. Bu kardiyak disfonksiyona neden olan myokardiyal hasarı gösterebilir. Anne serum leptin düzeyleri İUBG'li fetuslarda daha yüksek saptandı. Bu erken hipoksiye veya küçük plasentanın kompanzatuvar olarak fazla leptin salgılamasına bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Doppler, intrauterin büyüme geriliği, leptin, troponin I.

COMPARISON OF MATERNAL AND FETAL LEPTIN AND TROPONIN I LEVELS BETWEEN FETAL DOPPLER FINDINGS WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

ABSTRACT

Aim : The aim of this study was to evaluate the correlation between fetal doppler findings and umbilical cord blood, maternal leptin and troponin-I (TnI) levels at the time of birth in fetuses with intrauterine growth retardation (IUGR).

Materials and Methods: A total of 48 fetuses with IUGR between 26 and 36 gestational weeks were included in this prospective study. Middle cerebral artery (MCA), umbilical artery (UA) and ductus venosus (DV) doppler indices were assessed at the time of admission and during follow-up. The cases were classified according to doppler findings at the time of delivery: group one, 17 fetuses with increased UA indices together with an established brain-sparing effect; group two, 17 fetuses with absent or reversed UA end-diastolic flow (UA A/REDF) and normal DV doppler findings; and group three, 14 fetuses with pathologic UA doppler indices and reverse atrial forward flow in DV (DV RAF). Fifteen well grown, gestational age matched fetuses served as controls. TnI levels >0.1 ng/mL was considered significant. Comparison between groups was made with chi-square test. Leptin levels were presented as mean \pm SD.

Results : Fetal TnI levels of group one and controls were all below the cut-off value. There were 7 (41.2%) and 5 (35.7%) fetuses with elevated TnI levels in group two and three, respectively. The number of fetuses with elevated TnI levels in group two and three were significantly higher than in group one and controls ($p<0.001$). Although maternal serum leptin concentrations were significantly higher in IUGR groups compared with kontrol group ($p<0.001$), umbilical cord blood leptin levels in all groups were not statistically differences ($p>0.05$).

Conclusion : Fetal TnI levels increase when UA A/REDF or DV RAF occurs. This could represent myocardial damage which may be the underlying cause of cardiac dysfunction. Maternal serum leptin concentrations are higher in IUGR. This increase might be due to an intrinsic placental mechanism, by which small placentas produce more leptin as a compensatory mechanism, or to early hypoxia.

Key words : *Doppler, Intrauterine growth retardation, leptin, troponin I.*

GİRİŞ-AMAÇ

Normal fetal gelişim, genetik büyüme potansiyeline bağlıdır ve fetal, plasental, maternal ve dış faktörler ile düzenlenir. İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) olan fetuslar kısa ve uzun dönem sonuçlar açısından yüksek risk altındadırlar.

Etiyolojide birçok faktör olmasına rağmen plasental yetmezlik nedeniyle oluşan İUBG klinik açıdan çok önemlidir. Çünkü doğru teşhis ve doğumun doğru zamanda gerçekleştirilmesi ile yenidoğanın kısa ve uzun dönem sonuçları olumlu yönde etkilenmektedir.

Diagnostik yaklaşım, plasental yetmezlik sonucu oluşan İUBG ile yapısal olarak küçük fetusları birbirinden ayırmayı ve altta yatan etiyolojik faktörleri (örneğin viral enfeksiyon, anöploidi, nonanöploid sendromlar gibi) çeşitli görüntüleme teknikleri ile tespit etmeyi amaçlar. Bu nedenle tanıda fetal anatominin ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesi ve fetoplasental kan akım dinamiklerinin doppler ile incelenmesi önemlidir. Çünkü plasental kökenli İUBG'de kardiyovasküler ve diğer sistem cevapları hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (1).

Uterin arterler plasentadaki maternal vasküler etkileri yansıtırlar. Umbilikal arter (UA) doppleri plasental vasküler rezistansı yansıtır ki bu da İUBG ve plasental yetmezliğin multisistem etkileri ile güçlü bir korelasyon gösterir. Anormallikler önce

diastol sonu akımda azalma, sonra kayıp ve en sonunda ters akım şeklinde progresiftir. UA anormal hale geldiği zaman fetal durumdaki farklılıklar sistemik damarların doppleri ile gösterilebilir. Plasental rezistansın yükselmesi ile kardiyak outputun redistribüsyonu gerçekleştiğinde middle serebral arter (MCA) değişiklikleri başlar, serebrovasküler dilatasyon oluştuğunda beyin koruyucu etki (BKE) görülür. MCA doppleri normal olup, venöz doppler bozulmuş olabilir. O zaman BKE bitmiştir. Bu yüzden venöz doppler önemlidir. Duktus venozus (DV) ve umblikal ven (UV) dopplerinde bozukluk meydana gelirse fetusta asfiksi ve ölüm riski çok artmıştır, bir an evvel doğum planlanmalıdır. Riskli gebeliklerde doppler ile değerlendirme plasentasyon ve fetal adaptasyon hakkında diagnostik ve prognostik detaylar açısından önemli bilgiler vermektedir (2).

Leptin esas olarak adipositlerden üretilen 167 aminoasitli bir proteindir. Hipotalamik merkezler üzerinde etkili olduğu düşünülür, enerji harcamasını düzenler ve vücut yağ kitle miktarı konusunda uyarıcıdır. Serum düzeyleri yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve vücut kütle indeksi (VKİ) ile pozitif korelasyon gösterir. Yapılan araştırmalar termde büyüme geriliği olan fetuslarda umblikal kord leptin düzeylerinin normal fetuslara göre önemli derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bu leptinin major kaynağının fetal yağ dokusu olması ile ilişkilidir. Maternal serum leptin düzeyleri ise büyüme geriliği olan fetuslara sahip annelerde daha yüksektir. Bu artış intrinsik plasental mekanizmaya bağlı olabilir ki bu mekanizmada küçük plasenta kompanzatuvar olarak daha fazla leptin üretmektedir veya leptindeki artış erken hipoksiye bağlı olabilir (3,4).

Kardiyak TnI myokardial hasarda belirteç olarak kullanılan spesifik bir kalp kası proteindir (5). İUBG ve perinatal asfiksi kardiyak disfonksiyon ile ilişkilidir. Bu myokardial iskemiye sekonder olabilir. Kord kanındaki yükselmiş değerler intrauterin hipoksi ve yükselmiş perinatal morbidite ile ilişkilidir (6).

Bizim amacımız; İUBG'de doppler bulguları ile fetal ve maternal leptin ile TnI düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

İntrauterin büyüme geriliği

İUBG, gestasyonel yaşa göre fetal tahmini doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan fetusları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Ancak büyüme spektrumunun alt ucunda bulunan yapısal küçük fetuslar (SGA) büyüme geriliği olan fetusların klinik özelliklerini taşımazlar (7). SGA 10. persantilin altında kalan bir istatistiksel grupta yer alan bebekleri işaret ederken, İUBG fetal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan fizyopatolojik bir olayı belirtmektedir. Başka bir deyişle, SGA küçük kalmış bebeklerin matematiksel tanımı gibi görülürken, fetal büyüme geriliği tanımı anormal gelişimin klinik bulguları olan bebekler için kullanılmaktadır (8). Fetal tahmini doğum ağırlığının gebelik yaşına göre 3. persantilin altında olduğu olgularda perinatal mortalite ve morbiditenin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (7,9).

İUBG' li infantların iki klinik tipi mevcuttur:

1- Simetrik İUBG

2- Asimetrik İUBG

Simetrik büyüme geriliği iskelet sistemi, baş çevresi (BÇ), karın çevresi (KÇ) ölçümlerinin küçüklüğü ile karakterize olup fetal gelişimin intrinsik nedenlerle erken dönemde etkilenmesi sonucu gelişir. Bu nedenler arasında enfeksiyonlar, ilaç veya kimyasal ajanlara maruziyet, kromozomal anomaliler ve konjenital malformasyonlar yer alır. Fetal gelişim primer olarak hücre bölünmesi fazında gerçekleştiği için o dönemdeki etkilenme simetrik İUBG'ye yol açar. Asimetrik büyüme geriliği gebeliğin geç dönemlerinde ekstrinsik nedenlerle yani fetal metabolizma için gerekli olan maddelerin sağlanamaması sonucu oluşur. Bu tipte KÇ karaciğerin normalin altında ölçüleri ve ciltaltı dokunun azlığı nedeniyle küçük ölçülürken, femur uzunluğu (FL) ve BÇ ölçümleri normaldir. Fetal metabolizma için gerekli madde geçişini kısıtlayan en sık sebepler gebeliğin hipertansif komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar azalmış uteroplental perfüzyon ve plasental infarktlardır. Trofoblastik yüzey alanı azaldığı için yeterli madde geçişi sağlanamaz. Bu genellikle hücre sayısından ziyade hücre boyutlarının arttığı fetal gelişim döneminde, gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Simetrik ve asimetrik İUBG sebeplerini ayırmak önemlidir. Erken dönemde simetrik İUBG tespiti zayıf prognozu gösterir. Tersine üçüncü trimesterde asimetrik İUBG teşhis edildiye ve bu özellikle maternal hipertansiyon ile ilişkili ise dikkatli bir medikal yaklaşımla daha iyi prognoz elde edilebilir. Simetrik İUBG olan fetuslar daha ileriki dönemlerde eğer normal büyüme intervali gösterirlerse yapısal küçük fetuslar veya normal fetusları yakalayabilirler. (7).

SGA'lı fetus ile simetrik ve asimetrik İUBG'nin özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir (7).

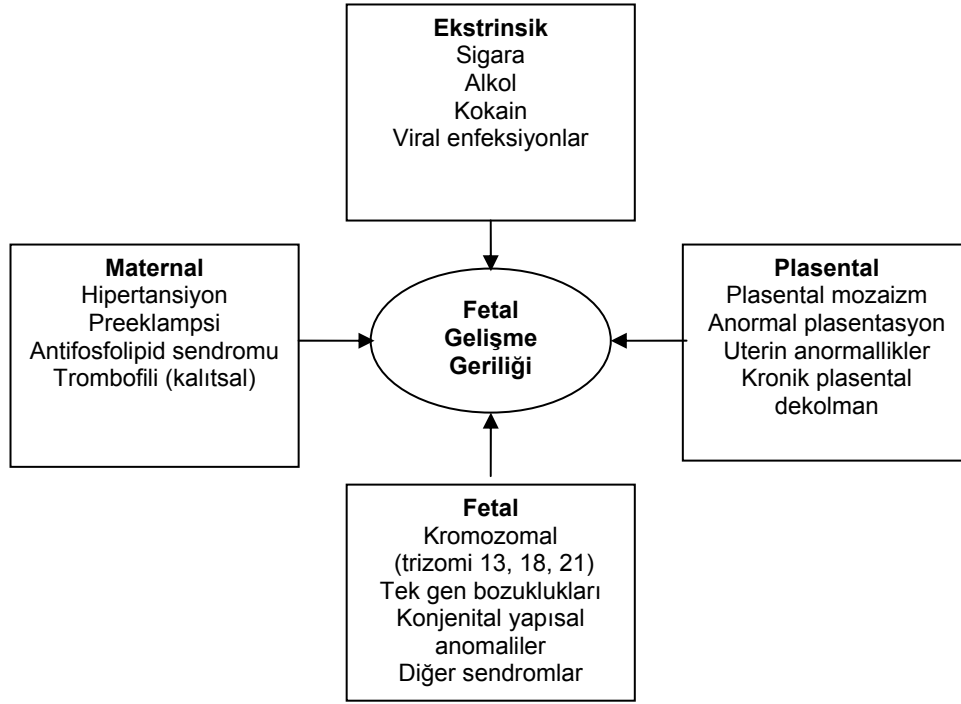
Tablo I. SGA'lı fetus ile simetrik ve asimetric İUBG'nin özellikleri

	SGA	Simetrik İUBG	Asimetrik İUBG
Sebepler	Yapısal küçük fetuslar	Fetal enfeksiyon İlaç, kimyasal madde maruziyeti Kromozomal anomaliler Konjenital anomaliler	Uteroplazental yetmezlik (En sık sebep maternal vasküler hastalıklar)
Anatomi	Normal	Genellikle anormal	Normal
Amniotik sıvı volümü	Normal	Normal veya azalmış (renal agenezi veya üretral obstruksiyon varlığında)	Azalmış
Ek değerlendirme	Yok	Fetal karyotipleme	Fetal akciğer maturasyon testleri
Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi	Normal BPS UA doppleri normal	BPS değişken UA doppleri normal	BPS azalır, UA dopplerinde vasküler direnç bulguları oluşur.
Takip veya doğum kararı	Term	Etiyolojiye bağlıdır	BPS, doppler bulguları ve gestasyonel yaşa göre karar verilir. Fetal akciğer matürite testleri yardımcıdır.

ETİYOLOJİ

İUBG ile ilişkili olduğu bilinen pek çok patoloji mevcuttur. Bu patolojiler maternal, fetal, plasental ve ekstrinsik faktörlerdir.

Fetal büyüme geriliğinin esas sebepleri ve en yaygın ilişkili durumlar şekil 1'de verilmiştir (1).



Şekil1. Fetal büyüme geriliğinin esas sebepleri ve en yaygın ilişkili durumlar

Genetik Faktörler

İUBG ile kromozomal bozukluklar ve konjenital malformasyonlar arasında güçlü bir ilişki vardır. Kromozomal bozukluğu olan trizomi 13, 18, 21 gibi fetuslarda genellikle büyüme geriliği görülür. Çeşitli delesyonları, kromozom yapısında değişiklikleri olan diğer otozomal bozuklukları olan yenidoğanlarda ise suboptimal gelişim sözkonusudur. Seks kromozom bozuklukları sıklıkla letal olmasına rağmen yaşayanlar doğumda büyüme geriliğine sahip olurlar (7).

Çoğu yayınlarda İUBG'li fetusların sadece %2-5'inde kromozomal anormallik görülebileceği söylenebilir de insidans İUBG ve mental retardasyon birlikte olduğunda %20'ye yükselmektedir (10).

Fetal büyüme üzerine anöploidinin etkisini araştıran bir çalışmada 458 İUBG'li fetus incelenmiş ve bunların %19'unda kromozomal defekt saptanmıştır. En sık görülen kromozomal defekt ise trizomi 18 olarak bulunmuştur.

Kromozomal bozukluklar ve multifaktöriyel konjenital malformasyonlar İUBG'li fetusların yaklaşık %20'sinden sorumludur ve bu oran eğer büyüme geriliği 26. haftadan önce tespit edilirse daha da artar. Polihidroamnioz tespit edilirse yine genetik faktörler açısından dikkatli olunmalıdır.

Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar tüm büyüme geriliği olgularının %5'inden daha azının nedenidir. Fakat intrauterin viral enfeksiyonların çok büyük kısmında İUBG görülmektedir. Fetal büyüme geriliği ile ilişkili olduğu bilinen iki virus rubella ve sitomegalovirüstür. Ayrıca varisella zoster ve human immunodeficiency virus'ün de İUBG ile ilişkili olduğuna dair deliller vardır (11). Rubella virusunun organogenez esnasında kapiller endotelial hasar sonucu hücre sayısını azaltıp adrenal, timus, beyin gelişimini kısıtladığı düşünülmektedir. Sitomegalovirüs enfeksiyonu sitolize neden olur ve fetusta lokalize nekroza yol açar. Böylelikle hücre sayısını azaltarak gelişimi kısıtlar. İUBG'ye sebep olduğu bilinen hiç bir bakteriyel enfeksiyon yoktur. Ancak histolojik koryoamnionit İUBG ile yakından ilişkilidir (12). Toksoplazma gondii, tripanosoma cruzi, plasmodium sp. gibi protozoal enfeksiyonlarda da İUBG görülebilir (13).

Çoğul gebelik

Çoğul gebelik hem preterm doğum hem de İUBG ile ilişkilidir. İkiz gebeliklerin %15-30'unda İUBG görülür. Bu daha çok fetal transfüzyon sendromu olan monokoryonik ikizlerde yaygındır fakat dikoryonik ikizlerde de görülebilir (7).

İUBG ikiz gebeliklerle kıyaslandığında üçüzlerde daha sık görülür (13). Fetal redüksiyon sonrası ikize indirgenen gebeliklerde spontan ikiz gebeliklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14,15). Büyüme geriliğinin nedeni birden fazla fetusun normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmamasıdır (13).

Yetersiz Maternal Beslenme ve Maternal Hastalıklar

Yetersiz maternal beslenme eğer substrat alım yetersizliği şiddetliyse zayıf fetal gelişime yol açabilir (7).

Fetal gelişim 3 fazdan oluşur.

1- Sellüler hiperplazi

2- Hiperplazi ve hipertrofi

3- Hipertrofi

Eğer erken gebelikte yeterli beslenme olmazsa hem hücre sayısı hem de hücre boyutu etkilenir ve simetrik İUBG gelişir. Eğer geç gebelikte olursa hücre sayısı normal olur ancak hücre boyutlarında kısıtlanma söz konusu olur ve asimetrik İUBG ile sonuçlanır (16). Fetal büyüme geriliği ayrıca annede bağırsak kapasitesinde azalmaya yol açan inflamatuvar bir barsak hastalığı varsa görülebilir. Gebelik öncesi kilosu az ve gebelik sırasında da kilo alımı az olan (40 haftada 10 kg'nın altında kilo alımı) astenik bayanlarda daha düşük fetal ağırlık görülebilir. Gebeliği normal olan normal kilolu bayanlarda İUBG gözlenmesi pek yaygın değildir (7). İUBG ile doğan infantların umbilikal ven ve arterlerdeki parsiyel oksijen basıncı ve oksijen saturasyonları azalmıştır (17). Hemoglobinopatilerde görülen İUBG ya kan viskozitesinde azalma ya da fetal oksijenasyonda azalmaya bağlı olabilir. Maternal siyanotik kalp hastalığı ile komplike gebelikler İUBG ile sonuçlanabilir. Fakat bu gebelerde İUBG sebebi anormal maternal hemodinami ya da oksijen saturasyonunda azalma olabilir (9).

Plasental Faktörler

İUBG diğer anomaliler dışında genellikle küçük plasenta ile ilişkilidir. Kromozomal olarak normal İUBG'li yenidoğanlar her gestasyonel yaş için %24 oranında daha küçük plasentaya sahiptir (18). Küçük plasenta her zaman İUBG ile ilişkili değildir, ancak diğer taraftan normal gebelikte küçük plasenta görülmez (7).

Maternal vasküler hastalık ve İUBG ile komplike gebeliklerde sitotroblastik hiperplazi, bazal membranda kalınlaşma, plasental infarktlar ve koryonik villi enfeksiyonları sıklıkla görülür (19). Ayrıca mekanizması bilinmemekle beraber İUBG'de trofoblastik apoptozun arttığı rapor edilmiştir (20).

Diastol sonu akım yokluğu görülen İUBG'li gebeliklerde artmış vasküler direnç ile ilişkili olarak terminal villilerde gelişim bozukluğu görülmektedir. Diastol sonu akım yokluğu intraplasental vasküler alandaki okluziv lezyonları gösterir (21,22).

Kordun anormal insersiyonu, plasental hemanjiomlar, ablasyo plasenta ve plasenta previa da İUBG ile ilişkilidir (23).

Maternal Vasküler Hastalıklar

Uteroplasental perfüzyonun azalmasına sebep olan maternal vasküler hastalıklar tüm İUBG'li fetusların %25-30'undan sorumludur. Anomalisi olmayan fetuslardaki İUBG'nin büyük çoğunluğunu oluşturur.

Erken başlangıç, şiddetli preeklampsi ve preeklampsi ile süperpoze kronik hipertansiyon fetal gelişimi azaltan sebeplerdendir. Bu bozukluklar plazma volümündeki yetersizlik ile yakından ilişkilidir ve önemli derecede plasental patoloji sonucudur (7). Odegard ve arkadaşları 370 preeklamptik hasta ile normal gebelikleri karşılaştırmış, doğum ağırlığının şiddetli hastalıkta %12 ve erken başlangıç durumunda %23 azaldığını göstermişlerdir (24).

Trombofilik hastalıkların da İUBG'ye katkısı araştırılmalıdır (7).

Çevresel Toksinler

Maternal sigara içimi doğum ağırlığını yaklaşık 135-300 gr azaltır, fetus simetrik olarak küçük kalır. Alkol, kokain, steroidler, warfarin, fenitoin ve eroin kullanımının da İUBG ile ilişkisi mevcuttur (9).

Maternal ve Fetal Hormonlar

Hipotiroidi ve hipertiroidinin fetal büyüklük üzerine etkileri çok dikkat çekici olmamasına rağmen primatlarda yapılan çalışmalar kemik gelişiminin yetersiz kaldığını ve fetal beyinde protein sentezinin azaldığını göstermiştir .

Maternal diabetes varlığında vasküler tutulum yoksa fetal makrozomi sıklıkla görülür. Bu plasentadan insülin geçişi değil, geçen glukozu cevap olarak fetal hiperinsülinemi sonucudur. Eğer vasküler tutulum varsa plasentadan fetusa besin geçişi azalır ve İUBG gelişebilir.

Adrenal hormonların yetersiz olması da İUBG yapabilir. Doğum ağırlığı ile kord kanı IGF-I düzeyleri ile de korelasyon vardır. İUBG ile sonuçlanan gebeliklerde 1. trimesterde maternal serum growth faktör yüksek bulunmuştur. Ancak bu peptitlerin İUBG ile ilişkisi günümüzde tam anlaşılammıştır.

Leptin 1994 yılında bulunan polipeptit bir hormondur. Yağ dokusunda üretilir ve beslenmeyi düzenler. Yağ dokusunun yanısıra plasentadan da üretilir, doğumdan sonra leptin düzeyleri dramatik olarak düşer. Maternal serum leptin düzeyleri İUBG'li fetuslara sahip annelerde daha yüksek, İUBG'li fetuslarda ise daha düşük seviyelerde bulunmuştur (9).

İUBG'de TANI :

İUBG teşhisinde şu anda altın standart olan yöntem USG'dir. Gelişimin tam olarak değerlendirilmesi fetal biyometri ile yapılır. Tüm fetal ölçümler gebelik haftasına göre değiştiği için gestasyonel yaşın tam olarak değerlendirilmesi tüm ölçümlerin persantillerinin hesaplanması açısından önceden bilinmelidir. Tahmini doğum tarihi son adet tarihine göre hesaplanır. Eğer son adet tarihi bilinmiyorsa 1.trimestir USG'si ile belirlenir. Tanıda genel kural, tahmini fetal ağırlığın 10. persantilin altında olması ve karın çevresinin 5. persantilin altında olması kabul edilmektedir (1,7).

Fizik muayenede uterus fundus yüksekliği ölçümü eğer aynı kişi tarafından ölçülürse yardımcı olabilir, fakat maternal özellikler nedeniyle değişebileceği için çok güvenilir değildir. Gestasyonel yaş tespit edildiğinde USG ölçümleri şunları içermelidir:

- 3- Fetal anatomik survey
- 4- Amniotik sıvı volümü
- 5- Fetal ölçülerin persantilleri
- 6- Son incelemeden sonraki gelişim intervali
- 7- Doppler USG ile fetoplasental ünitenin fonksiyonel değerlendirilmesi

Fetal anatomik survey; İUBG'den şüphelenilen her fetusda detaylı olarak yapılmalıdır. Ekojenik barsak, nuchal kalınlaşma, anormal el pozisyonu gibi anöploidi belirteçlerinin değerlendirilmesi gereklidir. İUBG ile ilişkili önemli anomaliler omfalosel, diyafragma hernisi ve konjenital kalp defektleridir. Göğüs

kafesi şeklinin değerlendirilmesi iskelet displazisi açısından ipucu verir. Viral enfeksiyon belirteçleri nonspesifiktir fakat beyin ve karaciğer gibi organlarda kalsifikasyon ve ekojeniteyi içerir. Ara sıra hidrops görülebilir (25).

Amniotik Sıvı Volümü; Fetal anatomik survey ile birlikte değerlendirilmelidir. Amniotik sıvı volümünün düzenlenmesi karmaşıktır, fakat özellikle 3. trimesterde fetal idrar üretimine bağlıdır. Plasental disfonksiyon ve fetal hipoksemi birlikte fetal oligüri ve sonuçta oligohidroamnioza sebep olabilir. Amniotik sıvı ölçümü İUBG ve fetal asidoz tanısında zayıf bir görüntüleme yöntemidir (26).

Fetal ölçüler küçük ve amniyotik sıvı volümünün çok olması anöploidi veya fetal enfeksiyonun göstergesi olabilir. Oysa azalmış veya normal amniotik volüm plasental yetmezlik ile uyumludur.

Fetal biyometrik ölçüler şunları içermelidir:

- 1- Biparietal çap
- 2- Baş çevresi
- 3- Fetal abdominal çevre
- 4- Femur uzunluğu

Tüm fetal biyometrik ölçümler içinde KÇ, fetal glikojen depolarının major göstergesi olan karaciğer büyüklüğü ile ilişkilidir ve böylece İUBG tanısında en yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip en iyi tek ölçümdür. Sensitivitesi en az 14 gün aralıklarla yapılan seri ölçümlerle artırılabilir (27). Termde doğum yapan sağlıklı kadınların referans değerleri alındığında gestasyonel yaşa göre KÇ < 2,5 persantil ise İUBG ile uyumludur. Eğer referans değer olarak küçük ama gelişimi tam preterm ve term infantlar kullanılırsa 10. persantil daha doğru olur (28). BÇ, KÇ, FL'nin eş zamanlı ölçümleri sonografik olarak tahmini doğum ağırlığının (TDA) hesaplanmasını sağlar. Eğer TDA gestasyonel yaşa göre 10. persantilin altında ise bu KÇ' ye göre daha az sensitiftir (%85 vs %98) fakat daha yüksek pozitif prediktif değere sahiptir (%51 vs % 36) (27).

Eğer fetus küçük fakat anatomik olarak normal, amnion mayi ve doppler bulguları normal ise bu SGA'dır.

İUBG iki klinik şekilde görülebilir:

- 1- Simetrik İUBG
- 2- Asimetrik İUBG

Simetrik İUBG, tüm fetal biyometrik ölçümlerin küçüklüğü ile karakterizedir, fetal gelişimin intrinsik erken etkilenmesi sonucudur. Büyüme simetrik olarak bozulur. Çünkü fetal gelişim hücre bölünmesi sırasında bozulduğu için o dönemdeki etkilenme simetrik İUBG' ye yol açar.

Asimetrik İUBG fetal metabolizma için gerekli maddelerin sağlanamaması gibi dış faktörler sonucu oluşur. KÇ, normalin altında karaciğer ölçüleri ve azalmış cilt altı yağ dokuları nedeniyle azalır. Azalmış uteroplasental perfüzyon major sebeptir. Bu genellikle hücre sayısından ziyade hücre boyutlarının arttığı fetal gelişim döneminde, gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Simetrik ve asimetrik İUBG'nin ayırılması teşhis için faydalı bilgiler sağlayacağından önemlidir (9).

Doppler USG

1842 yılında Christian Johann Doppler ilk olarak sonradan kendi adıyla anılan doppler efektini tarif etmiştir. Buna göre bir ses kaynağından çıkan ses dalgasını algılayan alıcı ile ses kaynağı arasındaki mesafenin değişmesine bağlı olarak ses dalgasının frekansında meydana gelen değişme doppler efekti olarak bilinmektedir.

Doppler akımları 3 türlü değerlendirilebilir. Bunlar:

- 1- Kantitatif
- 2- Kalitatif
- 3- Semikantitatif yöntemler

Kantitatif değerlendirme hız ölçümlerini içerir. Bunlar arasında maksimum pik sistolik hız, minimum diastolik hız gibi ölçümler yer alır. Kantitatif yöntemler açı ölçümü, çap ölçümü ve damar içi akım karakteristiğinin ölçümünde hatalar yapıldığı için klinik uygulamada pratik değildir bu nedenle günümüzde pek kullanılmamaktadır. Sadece araştırma amacıyla kullanılabilir.

Kalitatif yöntemler diastol sonu akım azalması, diastol sonu akım kaybı, diastolik çentiklenme ve ters akımın değerlendirilmesidir.

Semikantitatif olarak doppler akımının değerlendirilmesi ise pulsatilite indeksi (PI), Rezistans indeksi (RI) ve Sistol / Diastol (S/D) oranını içerir. Bu indeksler açığı düzeltmesinden bağımsız olması ve damar çapının ölçülmesine gereksinim göstermediği için daha avantajlıdır (29).

$$PI = S-D/A$$

$$RI = S-D/S \quad \text{şeklinde hesaplanmaktadır.}$$

İUBG'de DOPPLER

Doppler USG, plasental ve fetal vasküler alanda plasental disfonksiyonun vasküler etkilerinin değerlendirilmesini sağlar.

Plasental yetmezlik durumunda fetus kendisini zararlı etkilere karşı korumak için çeşitli adaptasyon mekanizmalarına sahiptir. Bu adaptasyon mekanizmaları bozulduğu zaman dopplerle tespit edilebilen bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Arteriyel ve venöz doppler plasental kaynaklı İUBG'yi tanımak ve takibini yönlendirmek için gereklidir. Uterin arterler ve UA plaseenta için, MCA sistemik arteriyel özellikleri göstermek için ve venöz doppler detaylı kardiovasküler durum ve solunum sistemi durumunun değerlendirilmesi için gerekli komponentlerdir (30).

Uterin Arterler:

Uterin arteriyel remodelling başarılı plasentasyonun göstergesidir. Gebelik öncesinde uterin arterlerde yüksek rezistans, erken diastolik notch ve düşük diastolik akım görülür. Gebelikte başarılı plasental invazyon maternal spiral arterlerde intima tabakasını ortadan kaldırır, direnç azalır. Böylece 12. haftaya kadar notch kaybolur. Eğer plasentasyon yetersizse notch devam eder. Bu bulgular maternal kompartmanda akım rezistansı yüksek olduğu zaman uterin perfüzyonun bozulduğunu gösterir (2).

Umblikal Arterler:

Plasental yetmezliğe bağlı İUBG'de plasentada küçük müsküler damarların kaybı veya obliterasyonu vardır. Bu durum umblikal kordonda akım hızının düşmesine neden olur. Bu olayın doppler yansıması kardiyak siklusun diastolik evresinde hızın azalmasıdır. Rezistans artışı ile kan akımında progresif düşme ve diastol sonu hızda azalma devam eder. Rezistans daha da arttığında kan akımı ve dolayısıyla diastol sonu doppler hızı durur. Bu durum diastol sonu akımın yokluğu (AEDF = absent end diastolic velocity) olarak ifade edilir. UA diastol sonu akımda

azalma fetal villöz vaskülarite %30 oranında anormal olduğu zaman belirgin hale gelir. Direnç daha da arttığında UA'da diastol sonu sırasında ileriye devam etmesi gereken akım geriye doğru döner. Doppler profilinde bu olay diastol sonu hızın ters dönüşü (REDF =revers end diastolic velocity) olarak adlandırılır. AEDF veya REDF villöz vasküler alanın %60-70'i zarar gördüğü zaman oluşur. UA'da A/REDF olması düşük pozitif prediktif değerlere sahip olmakla birlikte kötü perinatal sonuçlarla ve yüksek perinatal mortalite ile ilişkilidir. Fetal hipoksemi ve asidemi riski UA doppler bozukluğunun şiddeti ile orantılıdır (31,32).

Middle Serebral Arter (MCA):

MCA sistemik dolaşıma cevabı değerlendirmede önemlidir. MCA rezistansı normalde gebelik boyunca yüksektir. Plasental hastalık varlığında sistemik fetal dolaşım değişiklikleri başlar. Bunun sonucunda diastolik akım artar, PI azalır (2). MCA PI'da azalma beyin koruyucu etkinin direkt delilidir. Fetoplasental rezistansı UA gösterirken, serebral rezistansı MCA gösterir.

Progresif plasental disfonksiyona fetal adaptasyonun bir sonraki basamağında bölgesel akım değişiklikleri yer alır (33). DV şantı vasıtasıyla umbilikal venöz kan karaciğerden geçer, kalbe ve beyne doğru yönelir. Fetal sirkülasyonun paralel düzenlenmesi nedeniyle kardiyak afterload değişiklikleri bu artmış kan volümünün dolaşıma nasıl dağılacağına karar verir. Sağ ventrikül afterloadının artışı veya sol ventrikül afterloadının azalması kardiyak outputun sol ventriküle ve böylelikle koroner dolaşım ve beyne yönlendirilmesini sağlar (32). MCA'da diastolik velosite artar bu da beyin koruyucu etki olarak karşımıza çıkar. Plasental solunum fonksiyonundaki bozulmayı gösteren beyin koruyucu etki hipoksinin indüklediği serebrovasküler dilatasyona bağlıdır. Bu kompanzatuvar değişiklikler genellikle yeterli kardiyak output varlığında gerçekleşir. İUBG terminal döneme girdiğinde kardiyak fonksiyondaki yetersizlik MCA akımında azalma ile sonuçlanır bu ise normalizasyon olarak adlandırılır (2).

Plasental yetmezliğin son evresinde hipoksik veya iskemik myokardial disfonksiyon sonucu kardiyak outputta azalma meydana gelir, koroner vazodilatasyon gerçekleşir. Eğer bu myokardial beslenmeyi yeterince destekleyemezse kardiyak disfonksiyon ciddi hale gelir. TnI'da artış myokardial hücrel hasarı gösterir (34). Kardiyak disfonksiyon ve yüksek afterload santral

venöz basıncı artırır. Artmış santral venöz basınç, venöz sistem ve umblikal vende pulsasyonlara yol açar. Bu progresyon erken başlangıçlı İUBG'si olan fetusların yaklaşık %80'inde görülür (33).

Duktus Venozus ve Umblikal Ven:

İUBG'de venöz dopplerin önemi iki türdür. Birincisi, kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesini sağlar. İkincisi, fetal solunum durumu hakkında bilgi verir. Normalde sağ atrial kontraksiyon sırasında kalbe doğru venöz akış azalır, bu duktus venozus dopplerinde a dalgası olarak tanımlanır. Afterload arttığı zaman a dalgası derinleşir. Retrograd a dalgası fetal kardiyak yetmezliğin başladığının göstergesidir (30). Kardiyak dekompanzasyon olduğunda ventriküler sistol sırasında oluşan y dalgalarında da iniş meydana gelir (2). Kardiyak dekompanzasyon genellikle preterminaldir. Retrograd a dalgaları genellikle umblikal vende pulsasyonlarla ilişkilidir. Umblikal venöz pulsasyonlar ise genellikle fetal asidoz ve hipoksemi ile ilişkilidir. Duktus venozusda atrial sistol sırasındaki akım kaybı (a dalgalarının yokluğu) ve umblikal ven pulsasyonları, UA kord pH sınırın <7.20 olması ile ilişkili bulunmuştur (35). Bu bulgu çok ciddi olduğu için doğum daha fazla geciktirilmemelidir.

Venöz doppler şiddetli fetal sıkıntının tespitinde oldukça etkilidir. Perinatal mortalite, asidemi, doğum asfiksisi ve neonatal yoğun destek ihtiyacını gösterir. Arterial doppler plasental fonksiyon ve onun bölgesel fetal dolaşım üzerine etkilerini gösterirken, venöz doppler fetal kardiovasküler durumu değerlendirerek fetal durumun tam olarak anlaşılabilmesi için gereklidir.

İUBG'li HASTAYA YAKLAŞIM:

KÇ < 2,5. persantil (düşük ve yüksek riskli gebelikler karışık alındığında elde edilen referans aralığına göre) veya < 10. persantil (referans aralığı yalnızca normal gebeliklere göre alındığında) büyüme geriliğini tespit etmede en sensitif biyometrik parametredir.

Plasental dolaşımın fetal kompartmanını değerlendirmede en iyi metod UA doppleridir. Arteriyel damarların PI'i daha dar bir referans aralığı ve daha az ölçümsel hata verir.

Doğum zamanının belirlenmesi için fetal durumun değerlendirilmesi hem vasküler değerlendirme hem de kişisel cevaplar kombine edilerek çok yönlü bir

şekilde yapılmalıdır. İUBG'li fetuslar mortalite, hipoksi, metabolik asidoz açısından yüksek riskli olduklarından obstetrisyen çok dikkatli olmalıdır. Gestasyonel yaş ve fetal duruma göre uygun doğum zamanına karar verilmelidir. Bazı durumlarda preterm fetuslarda fetal akciğer maturitesinin varlığı karar vermeyi kolaylaştırmaktadır. Fetus termde ise veya terme yakınsa, özellikle daha fazla büyüme görülüyorsa veya anne hipertansif ise doğum endikedir. Termden uzaksa yaklaşım değişir. BPS, non stres test (NST), amniotik sıvı ölçümü ve fetal damarların doppler velosimetrisi gibi fetal iyilik halini değerlendiren modaliteler kullanılır (7).

Doğumda nutrisyonel, metabolik, endokrin ve hematolojik cevaplar ve bunların fetal oranlarla ilişkisi, doppler ve kişisel parametreler bizim durumu daha iyi anlamamızı sağlar. Fetal durum iyi bilindiği zaman ve plasental yetmezliğin fetal sonuçları iyi değerlendirildiğinde yenidoğan takibi ve yönetimi çok daha etkili olmaktadır (32). 34. haftaya kadar steroid dozu tamamlanmalıdır. Venöz doppler bozulmuşsa, fetal asidemi ve / veya intrauterin ölüm riski yüksekse doğum endikedir. BPS <6 ise anhidroamnioz varsa, aşikar fetal distress varsa veya fetal NST'de varyabilite kaybı varsa doğum endikedir. Doğum kararı verilirken gestasyonel yaş mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Küçük KÇ, normal anatomi, düşük veya normal amniotik sıvı volümü ve anormal UA doppleri kombinasyonu güçlü bir şekilde plasental yetmezliğe bağlı İUBG'yi düşündürür. Anöploidi, sendromlar ve viral enfeksiyon ihtimali daima düşünülmelidir ve fetal karyotipleme önerilmelidir. Takip ve müdahale tek başına UA dopplerine göre yapılırsa yetersiz olur, eğer doppler esas alınmışsa serebral ve venöz dolaşım da değerlendirilmelidir. Biyofizik profil (BPS) ve komputeze kalp hızı analizi mümkünse yapılmalıdır. Preterm İUBG'li fetuslarda doğum zamanını belirlemede venöz doppler ile ilgili randomize çalışmalar hala eksiktir (36).

Doppler, BPS ve fetal testlere göre doğum zamanlaması kriterleri Tablo II'de gösterilmiştir (30).

Tablo II. Doppler, BPS ve fetal testlere göre doğum zamanlaması

Fetal Testler		
AC<5. persantil BPS≥8, AFI normal UA anormal MCA normal	İUBG Asfiksi nadirdir İntrapartum distres riski artmıştır.	Sadece obstetrik veya maternal faktörler nedeniyle müdahale edilebilir. BPS haftalık yapılmalı UA/MCA doppler mümkünse yapılabilir.
İUBG BPS≥8, AFI normal UA A/REDF MCA azalmış	İUBG ve BKE(+) Hipoksemi mümkün ama asfiksi nadir İntrapartum distres riski artmıştır.	Sadece obstetrik veya maternal faktörler nedeniyle müdahale edilebilir. BPS haftada üç kez UA/MCA/Venöz doppler haftalık
İUBG ve BKE(+) Oligo mevcut BPS≥6 Venöz doppler normal (IVC, DV, UV)	İUBG ve BKE(+) Fetal hasarlanma başlamış Hipoksemi yaygın Asidemi/ asfiksi mümkün	>34 hafta ise doğum Doğum şekli obstetrik faktörlere göre belirlenir. <32 hafta akciğer maturasyonu için steroidler Günlük tüm testlerin tekrarı
İUBG ve önemli redistribüsyon Oligo mevcut BPS≥6 Artmış IVC, DV indeksleri UV hala normal	İUBG ve BKE(+) Hipoksemi yaygın Asidemi/asfiksi mümkün Fetal hasarlanma ispatı	>32 hafta ise doğum Doğum şekli obstetrik faktörlere göre belirlenir, OCT yapılabilir. <32 hafta yatış, sürekli CTG, steroidler, maternal O2 Günlük tüm testlerin üç kez tekrarı
İUBG ve tehlike artmış BPS≤6 Anormal IVC, DV indeksleri Pulsatil UV akımı	İUBG ve dekompanzasyon Kardiovasküler instabilite Hipoksemi kesin Asidemi/asfiksi yaygın Yüksek perinatal mortalite Yakında intrauterin ölüm	Tersiyer merkezde doğum Doğum şekli obstetrik endikasyonlarla belirlenir, OCT yapılabilir. Genellikle YBÜ gerektirir.

YBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
IVC : İnfirior Vena Cava
CTG : Kardiotokogram
OCT : Oksitosin Challenge Test

Doppler ve BPS birbirinden bağımsız gibi görünmektedir. Bu nedenle doppler ve BPS birbirini tamamlayıcı antenatal testlerdir (37).

Doppler ile APGAR arasındaki ilişki

Venöz doppleri bozulan veya BPS'si anormal olan fetuslarda beşinci dakika Apgar skoru 7'nin altında tespit edilir. Bu fetuslarda kord arter pH'sı da çoğunlukla 7.20'nin altındadır. Sadece UA indekslerinde artış ve BKE (+) olan veya UA AEDF /

REDF olan fetuslara göre venöz doppleri bozuk olan fetuslarda apgar skoru giderek azalmaktadır (37).

İUBG'de Yenidoğan sorunları

İUBG'li infantlar neonatal mortalite ve morbidite açısından yüksek riske sahiptirler. Kötü sonuçlar daha çok preterm şiddetli İUBG'li fetuslarda ortaya çıkmaktadır. Antepartum veya intrapartum neonatal hipoksi, neonatal iskemik ensefalopati, mekonyum aspirasyonu, polistemi, hipoglisemi ve diğer metabolik anormallikler görülebilir. Bu nedenle optimal doğum zamanını belirlemek önemlidir. Çünkü eylem sırasında progresif hipoksiden kaçınılmalı, derhal neonatal bakım sağlanmalıdır. Neonatal peryod respiratuar distres sendrom (RDS), bronkopulmoner displazi, ventilatör ihtiyacı, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalasi, nekrotizan enterokolit ve dolaşım yetmezliğinin kısa ve uzun dönem etkileri ile komplike olabilir (33). Eğer İUBG sebebi substrat yetersizliği ile ilişkili ise, doğum zamanı dikkatli bir şekilde belirlendi ise, fetus intrapartum dönemde iyi oksijenize edilirse ve neonatal bakım çok iyi yapılırsa sağlam nörolojik fonksiyon için prognoz oldukça iyidir (7).

LEPTİN

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7931) ob/ob geninde kodlanmıştır. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (38).

Leptinin hipotalamik merkezler üzerinde etkili olduğu düşünülür. Enerji harcamasını düzenler ve vücut yağ kitle miktarı konusunda uyarıcıdır. Serum düzeyleri yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterir. Gebelik boyunca maternal serum leptin düzeyleri progresif olarak yükselir, ikinci trimesterde pik yapar ve termde plato çizer ki bu değer gebe olmayan kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır. Bu artış gebe kadınlarda sadece kilo artışına bağlı değildir. Çünkü leptin düzeyleri gebelikte VKİ ile çok uzun süre ilişkili kalmaz. Leptinin plasenta tarafından üretildiği gösterilmiştir, dolayısıyla umbilikal korddaki leptin düzeyleri plasental ağırlık ile ilişkilidir. Plasental leptin miktarı bilinmese de maternal serum düzeyine katkıda bulunabilir (3).

İUBG' li fetusu olan annelerde normal gebelere göre daha yüksek serum leptin düzeyi olduğu gösterilmiştir. Bu artış intrinsik plasental mekanizma ile ilişkili olabilir, bu mekanizmaya göre küçük plasentanın kompanzatuvar olarak daha fazla leptin üretmesi veya erken hipoksi söz konusudur (3,39). İUBG' li fetuslarda hipoksinin ilk işareti plasental leptin üretiminin artışı olabilir. Bu da maternal leptin düzeylerinde artış ile tespit edilebilir (39). Fetal hipoksinin belirteci olarak maternal leptin düzeylerinin kullanılabilmesi için hipoksisi olan ve olmayan İUBG' li fetuslarda uterin ve plasental kan akımının incelenmesini gerektiren daha çok çalışma yapılmalıdır. Büyüme geriliği olan YD'ların kord kanı leptin düzeyleri normal infantlarda karşılaştırıldığında önemli derecede düşük bulunmuştur (4,40). İUBG ve SGA bebeklerinde yağ dokusu önemli derecede azalmış olduğu için umbilikal korddaki leptin düzeylerinin fetal yağ doku ile sınırlı olduğu düşünülmektedir (41).

Termde İUBG'li YD'larda serum leptin düzeylerinin daha düşük olduğu oysa 34. haftadan önce fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4,42). Tersine bazı çalışmalar büyüme geriliği olan fetuslarda kord kanı leptin düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (43). Bu fetal oksijenasyon ve asit baz dengesi ile ilişkili olabilir. Çünkü fetal distres olan İUBG'li fetuslarda leptin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (4).

TROPONİN I:

Troponin (Tn) çizgili kasın ince filamanlarının düzenleyici proteindir ve TnC (18 kDa), TnI (24 kDa) ve TnT (37 kDa) olmak üzere üç alt gruptan meydana gelir. Tn'ler kana T, I, C kompleksleri (cTnT-I-C üçlü kompleksi ve cTnI-C ikili kompleksi) şeklinde ve serbest alt gruplar olarak salınırlar. TnT ve I çizgili kasta kasılma işleminin önemli bileşenleri olarak beraber görev alırlar. Çizgili kaslarda Tn kompleksi benzer şekilde yer alırsa da TnT ve I'nın izoformları kardiyak kasta farklıdır, çünkü proteinler bu dokuda farklı genler tarafından kodlanırlar. Kardiyak izoformlara karşı spesifik antikorlar, hassas TnT ve cTnI testleri için esas oluşturur (44).

Yapılan çalışmalar TnI ile TnT arasında myokardial hasarı göstermek açısından fark olmadığı sonucuna varmışlardır (45-47).

Şiddetli plasental yetmezlik beyin ve kalp gibi çoğu vital organlara besin ve oksijen desteğini sağlamak amacıyla fetusta çeşitli kompanzatuvar mekanizmaları

başlatır. Bu koruyucu mekanizmalardan birisi kardiyak outputun yeniden düzenlenmesidir. Plasental fonksiyon bozuldukça sol ventriküler kardiyak output azalır ve bu da sistemik venöz basıncın artmasına sebep olur. Doppler USG plasental fonksiyonun değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Plasental yetmezlik durumunda UA diastolik akımında azalma, kaybolma veya ters akım meydana gelir. Fetal iyilik halinin bozulması sistemik venlerde anormal dalga formlarının görülmesine sebep olur. Hepatik ven, DV ve İVC’de yükselmiş atrial kontraksiyon dalgaları görülür. Artmış sistemik venöz basınç sonucu portal ve umbilikal vende atrial pulsasyonların görülmesine sebep olur. Dopplerle tespit edilen bu anormal venöz işaretler ile anormal NST veya fetal ölüm arasındaki interval sadece birkaç gündür.

Kardiyak TnT ince filamanlı kontraktil proteindir, myokardiumda yüksek düzeyde bulunur. Myokardial hasar sonrasında hızla yükselir (48). Kardiyak fonksiyon önemli derecede azaldığında koroner vazodilatasyon gerçekleşir. Eğer bu myokardial beslenmeyi yeterince destekleyemezse kardiyak disfonksiyon ciddi hale gelir. Bunun sonucunda myokardial hücresel hasarın göstergesi olan TnT ve TnI yükselir (34).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Vaka seçimi

Çalışmaya Kasım 2003 ile Mart 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve gerekli tetkikler sonrası plasental yetmezliğe bağlı İUBG tanısı koyulan 48 hasta ve haftası önceki gruplar ile uyumlu olan, fetal gelişimin normal olarak saptandığı 15 kontrol vakası dahil edildi.

Kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar ya da diabet gibi maternal vasküler hastalığa yol açabilecek patolojileri olanlar, sigara içen anneler, ultrasonografik olarak fetal yapısal anomali bulgusu olanlar, fetal kromozomal anomali tespit edilenler, serolojik olarak intrauterin enfeksiyonu olduğu belirlenenler ve çoğul gebeliği olanlar çalışmaya dahil edilmediler.

İUBG tanısı; erken USG ile gebelik haftası doğrulanan olgularda, normalden az büyümenin klinik bulgularının olması, seri KÇ ölçümlerinin gebelik haftasına göre 5. persantilin altında olması veya tahmini fetal ağırlığın 10. persantilin altında olması kriterlerine dayanılarak koyuldu. Gebelik haftası 26-36 hafta arasında olan 48 İUBG' li fetus ve 15 normal gelişimli fetus çalışmaya alındı.

Doppler

Çalışmaya alınan toplam 63 hastaya doppler USG yapıldı. Bu çalışmada doppler akımı açı düzeltmesinden bağımsız olan semikantitatif yöntemlerle değerlendirildi. Semikantitatif olarak doppler akımının değerlendirilmesi ise PI, RI ve S/D oranını içermektedir.

Uterin arterlerde diastolik çentiklenme olması, UA'da PI'da artış yani PI'nın gebelik haftasına göre 2 standart sapmanın üzerinde olması, diastol sonu akımda azalma, AEDF/ REDF, MCA'da BKE olması (MCA'da PI'nın ortalama gestasyonel yaşa göre 2 standart sapmanın altında olması) veya kaybolması, serebroplasental doppler indeksinde (CPR) azalma (MCA PI/ UA PI), DV'da atrial sistol dalgalarının kaybolması veya ters akım, UV'de pulsasyonların varlığı anormal doppler bulguları olarak kabul edildi. Ölçümlerde LOGIQ 500 USG cihazı ve 3.5 MHz'lik abdominal transduser kullanıldı. Ölçümler hep aynı kişi tarafından yapıldı (MB).

Doppler bulgularına göre 3 grup oluşturuldu.

Grup 1 (n=17) : UA indekslerinde artış + beyin koruyucu etki varlığı

Grup 2 (n=17) : UA'da A/REDF + DV normal

Grup 3 (n=14) : Patolojik UA indeksleri + DVda ters akım

Kontrol (n=15) : Yaş ve haftası uyumlu normal fetuslar.

Gestasyonel yaş başta olmak üzere BPS, doppler ve fetal testlere göre doğum kararı verildi. Son 24-48 saat içindeki doppler bulguları kullanıldı. 34 haftanın üzerindeki fetuslarda doppler ve BPS'ye göre doğum kararı verilirken, 34 haftanın altındaki fetuslarda steroid yapılarak 48 saat kazanılmaya çalışıldı. BPS <4 olan, fetal distres gelişen fetuslar bekletilmeden hemen sonlandırıldı.

Örneklerin alınması

Çalışmaya alınan hastalardan anne kanları sezaryen veya doğumdan önce, umbilikal kanlar ise sezaryen (C/S) veya normal doğum sırasında heparinden geçirilmiş enjektörlere 10 cc alındı. 5 dakika 3500 rpm'de santrifüj edilerek elde edilen plazma polietilen tüplere koyuldu ve analiz edileceği güne kadar -80 C'de saklandı. Ayrıca UA'dan yine heparinden geçirilmiş enjektöre 1 cc kan alınarak hemen kan gazı bakıldı.

Laboratuvar incelemeleri

Leptin EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda Human Leptin IRMA (DSL-23100 Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA) kitleriyle çalışıldı. Minimum tespit sınırı 0.10 ng/ml idi. İntra ve interassay değişkenlik katsayısı %2.6-4.9 ve %3.7-6.6 idi.

TnI ise EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter Access 2 Immunoassay system cihazında Beckman Accu cTnI (Beckman Coulter GmbH, Unterschleissheim, Germany) kitleriyle çalışıldı. 0.1 ng/ml üzeri anlamlı kabul edildi. Minimum tespit sınırı 0.01 ug/L idi. İntra ve interassay değişkenlik katsayısı %2.2-3.2 ve 1.2-4.4 idi.

İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi IBM uyumlu kişisel bilgisayarda SPSS for Windows 10.1 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, IL) istatistik program paketi kullanılarak yapıldı. One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluk değerlendirildi. Parametrik koşula uygun nitel verilerde χ^2 (Chi square) testi kullanıldı.

Normal dağılıma uygun olmayan verilerde ise median (min-max) değerler alındı. Gruplar arasındaki farka Kruskal Wallis varyans analizi ile bakıldı. Hangi grubun farklı olduğuna ise Banferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak ilişki arandı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Vakaların gruplara göre özellikleri Tablo III' de verilmiştir.

Tablo III. Vakaların Doppler bulgularına göre gruplandırılması

Gruplar	Doppler Bulguları	n
1	UA indekslerinde artış, PI' da artış, BKE (+)	17
2	UA A/REDF DV doppleri normal	17
3	UA A/REDF DV doppler indekslerinde artış	14
Kontrol	Doppler bulguları normal	15
Toplam		63

BKE (+) : Beyin koruyucu etki MCA'da PI'nin ortalama gestasyonel yaşa göre 2 standart sapmanın altında olması.

UA A/REDF: UA'da diastol sonu akım kaybı veya ters akım olması.

UA indekslerinde artış: PI'nin ortalama gestasyonel yaşa göre 2 standart sapmanın üstünde artışı veya diastol sonu akımın azalması.

Birinci grupta bulunan hastalarda UA indekslerinde artış, PI'nin ortalama gestasyonel yaşa göre 2 standart sapmanın üstünde artışı veya diastol sonu akımın azalması mevcuttur. İkinci grupta UA'da diastol sonu akım kaybı veya ters akım olan ama henüz venöz doppler'i bozulmamış olan hastalar yer almaktadır. Üçüncü grupta

ise venöz doppler'i bozulmuş olan hastalar bulunmaktadır. Kontrol grubuna alınan tüm hastaların doppler bulguları normaldir.

Çalışma kapsamındaki toplam 63 gebenin klinik özellikleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV. Vakaların Klinik Özellikleri (ort±sd)

Gruplar	1 n:17	2 n:17	3 n:14	Kontrol n:15	P
Yaş (yıl)	25.9±5.1	26.7±5.5	28.1±4.4	24.9±5.0	0.38
Gravida [Median(min-max)]	1(1-6)	2(1-3)	1.5(1-6)	2(1-7)	0.98
Parite [Median (min-max)]	0(0-3)	0(0-2)	0.5(0-5)	1(0-4)	0.85
VKI (kg/m ²)	26.1±2.8	26.7±4.5	28.0±3.7	24.6±3.4	0.11
DGH (hafta)	34.4±2.8	32.0±3.7	30.4±3.8 ^{*,††}	34.0±2.5	0.005
Doğum Ağırlığı (gr)	1976±416 ^{**,†}	1428±623 ^{*,††}	1320±567 ^{*,††}	2362±566 ^{**,†}	0.000
Plasenta ağırlığı (gr)	397±136 [†]	310±75 ^{††}	281±118 ^{*,††}	469±91.5 ^{*,†}	0.000
Preeklampsi olan (n/N, %)	5/17, 29.4	6/17, 35.3	4/14, 28.5	0/15, 0.0	0.09
Doğum şekli (n/N,%)					
C/S	16/17, 94.1	17/17, 100	14/14, 100	10/15, 66.7	0.004
NSVY	1/17, 5.9	–	–	5/15, 33.3	
APGAR 1. dk	5.8±1.8	5.1±2.5 ^{††}	5.1±2.0	7.0±1.4	0.03
5. dk	8.0±1.9	6.6±2.7 ^{††}	7.0±2.3	9.0±1.4	0.01
UA pH	7.35±0.05	7.33±0.07	7.30±0.10	7.34±0.06	0.29
UA pO ₂	32.1±12.7	32.9±21.2	24.8±10.4	23.2±8.1	0.16
Fetal Akıbet (n, %)					
Neonatal ölüm	2, 11.8	4, 23.5	5, 35.7 ^{*,††}	–	0.003
YBÜ	4, 23.5	1, 5.9	5, 35.7	–	
PMS'de takip	6, 35.2	5, 29.4	7, 50	7, 46.7	
Taburcu	9, 52.9	7, 41.1	2, 14.2	8, 53.3	

YBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesi

C/S: Sezaryen

NSVY: Normal spontan vajinal yolla doğum

PMS: Prematüre Servisi

DGH: Doğumdaki gebelik haftası

VKI: Vücut kütle indeksi

Taburcu: Doğar doğmaz aileye verilen fetuslar

UA: Umbilikal arter

* Birinci gruba göre (p<0.05) düzeyinde fark vardır.

** İkinci gruba göre (p<0.05) düzeyinde fark vardır.

† Üçüncü gruba göre (p<0.05) düzeyinde fark vardır.

†† Dördüncü gruba göre (p<0.05) düzeyinde fark vardır.

Birinci gruptaki gebelerin yaşları 25.9 ± 5.1 yıl, ikinci gruptaki gebelerin yaşları 26.7 ± 5.5 yıl, üçüncü gruptaki gebelerin yaşları 28.1 ± 4.4 yıl idi. Kontrol grubundaki gebelerin yaşları ise 24.9 ± 5.0 yıl idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Gebelik ve doğum sayıları median değerleri incelendiğinde sırasıyla, birinci grupta 1 (1-6) ve 0 (0-3), ikinci grupta 2 (1-3) ve 0 (0-2), üçüncü grupta ise 1.5 (1-6) ve 0.5 (0-5) ve kontrol grubunda 2 (1-7) ve 1 (0-4) olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Başvuruda VKİ ortalaması birinci grupta 26.1 ± 2.8 kg/cm², ikinci grupta 26.7 ± 4.5 kg/cm², üçüncü grupta 28.0 ± 3.7 kg/cm² ve kontrol grubunda ise 24.6 ± 3.4 kg/cm² idi. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Doğumdaki gebelik yaşı hafta olarak alındığında, birinci grupta 34.4 ± 2.8 hafta, ikinci grupta 32.0 ± 3.7 hafta, üçüncü grupta 30.4 ± 3.8 hafta ve kontrol grubunda ise 34.0 ± 2.5 haftaydı ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.05$). Doppler bulguları kötüleştikçe doğumdaki gebelik yaşı da azalmaktadır. Venöz doppleri bozuk olan grupta doğumdaki gebelik haftası en düşük bulunmuştur. Gruplar doğum ağırlığı yönünden karşılaştırıldıklarında, birinci grupta 1976 ± 416 gr, ikinci grupta 1428 ± 623 gr, üçüncü grupta 1320 ± 567 gr ve kontrol grubunda ise 2362 ± 566 gr olarak bulundu. Kontrol grubunda ortalamalar diğer üç gruba göre istatistiksel olarak farklıydı ($p<0.05$). Doppler bulguları kötüleştikçe doğum ağırlığı da azalmaktadır. Venöz doppleri bozuk olan grupta doğum ağırlığı en düşük bulunmuştur. Plasenta ağırlıkları ise, birinci grupta 397 ± 136 gr, ikinci grupta 310 ± 75 gr, üçüncü grupta 281 ± 118 gr ve kontrol grubunda 469 ± 91.5 gr olarak ölçüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p>0.05$). Venöz doppleri bozuk olan grupta doğum ağırlıklarında olduğu gibi plasenta ağırlıkları da en düşük bulunmuştur. Preeklampsi oranlarına bakıldığında, birinci grupta 17 hastadan 5'inde (%29.4), ikinci grupta 17 hastadan 6'sında (35.3), üçüncü grupta 14 hastadan 4'ünde (28.5) preeklampsi tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise hiç preeklampsi hastası bulunmamaktadır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Gruplar doğum şekli yönünden karşılaştırıldıklarında, birinci grupta 17 hastadan 16'sı C/S (94.1) ve 1'i NSVY (%5.9) ile, ikinci grupta 17 hastanın hepsi C/S (%100) ile üçüncü grupta ise 14 hastanın 14'ü C/S (%100) ile kontrol grubunda 15 hastadan 10'u C/S (%66.7) ve 5'i NSVY (33.3) ile doğum yapmıştır. Kontrol grubu diğer üç gruba göre istatistiksel olarak farklıdır ($p<0.05$). Birinci ve beşinci dakika Apgar skorları sırasıyla, birinci

grupta 5.8 ± 1.8 ve 8.0 ± 1.9 , ikinci grupta 5.1 ± 2.5 ve 6.6 ± 2.7 , üçüncü grupta 5.1 ± 2.0 ve 7.0 ± 2.3 , kontrol grubunda ise 7.0 ± 1.4 ve 9.0 ± 1.4 olarak bulundu. Diğer üç grupta apgar skorları düşük, kontrol grubunda ise normal bulunmuştur. Kontrol grubunda apgar skorları diğer üç gruba göre istatistiksel olarak farklıdır ($p < 0.05$). UA pH ve pO₂ ortalamaları incelendiğinde sırasıyla, birinci grupta 7.35 ± 0.05 ve 32.1 ± 12.7 , ikinci grupta 7.33 ± 0.07 ve 32.9 ± 21.2 , üçüncü grupta 7.30 ± 0.10 ve 24.8 ± 10.4 , kontrol grubunda ise 7.34 ± 0.06 ve 23.2 ± 8.1 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Fetal akıbet değerlendirildiğinde, birinci gruptaki 17 hastanın 4'ü (% 23.5) Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yatırıldı. Bunlardan 2'si (% 11.8) postpartum birinci haftadan sonra eks oldu. 2 hasta (% 11.8) iki hafta süreyle YBÜ' de sonra iki ay süreyle Prematüre Servisinde (PMS) takip edildikten sonra taburcu edildi, 6 hasta (%35.2) PMS'de ort 27 gün takip edildikten sonra taburcu edildiler. 9 hasta (% 52.9) ise doğar doğmaz aileye verildi. İkinci grupta 17 hastadan 4'ü (% 23.5) ilk 48 saat içinde eks oldu. Bir hasta (% 5.9) on gün süreyle YBÜ'de sonra yirmidört gün süreyle PMS'de takip edildikten sonra taburcu edildi, 5 hasta (% 29.4) PMS'de ortalama otuziki gün takip edildikten sonra taburcu edildi. 7 hasta (% 41.1) ise doğar doğmaz aileye verildi. Üçüncü grupta 14 hastadan 3'ü (%21.4) ilk 48 saat içinde 2'si (% 14.3) 48-72 saat içinde eks oldu. 7 hasta (% 50) PMS'de ort 28 gün takip edildikten sonra taburcu edildi. 2 hasta (% 14.2) ise doğar doğmaz aileye verildi. Kontrol grubundaki 15 hastanın 8'i (%53.3) doğar doğmaz aileye verildi, 7'si (%46.7) PMS'de ortalama 19 gün takip edildikten sonra taburcu edildi. Doppler bulguları ağırlaştıkça fetal akıbetin de bozulduğu görüldü. Kontrol grubundaki tüm bebekler yaşamaktadır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

Gruplara göre anne TnI değerleri Tablo V'de verilmiştir.

Tablo V. Gruplara göre anne TnI değerleri (ng/ml)

Gruplar		1	2	3	4	Toplam
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Anne TnI	Normal	7 (41.2)	15 (92.9)	13 (88.2)	11 (73.3)	46 (73)
	Yüksek	10 (58.8)	2 (7.1)	1 (11.8)	4 (26.7)	17 (27)
	Toplam	17 (100)	17 (100)	14 (100)	15 (100)	63 (100)

X^2 : 13.5 p=0.004

Birinci grupta 10 (%58.8) hastada TnI düzeyleri yüksek bulunurken diğer gruplardan ikinci grupta 2 (%7.1), üçüncü grupta 1(%11.8) ve kontrol grubunda sadece 4 (%26.7) hastada TnI düzeyleri yüksek bulunmuştur. Dört grup arasında p=0.004 düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmada ise birinci grup diğer gruplardan p<0.05 düzeyinde farklı bulunmuştur.

Gruplara göre bebek TnI değerleri Tablo VI'da verilmiştir.

Tablo VI: Gruplara göre bebek TnI değerleri (ng/ml)

Gruplar		1	2	3	4	Toplam
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Bebek TnI	Normal	17 (100)	10 (58.8)	9 (64.3)	15 (100)	51 (81)
	Yüksek	-	7 (41.2)	5 (35.7)	-	12 (19)
	Toplam	17 (100)	17 (100)	14 (100)	15 (100)	63 (100)

X^2 : 15.4 p=0.001

Bebek TnI düzeyleri birinci grupta ve kontrol grubunda eşik değerin altında idi. TnI düzeyi yüksek olan bebek sayısı ikinci grupta 7 (%41.2) ve üçüncü grupta 5 (%35.7) idi. TnI düzeyi artmış olan bebek sayısı iki ve üçüncü grupta birinci grup ve kontrol grubuna göre önemli derecede yüksektir (p<0.05).

Gruplara göre anne ve bebek leptin değerleri Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII. Gruplara göre anne ve bebek leptin değerleri (ng/ml) [Median (min-max)]

	1 n:17	2 n:17	3 n:14	4 n:15	P
Anne leptin	35.7 (14.3-85.2)	22.9 (4.53-111.7)	44.5 (13.8-129.0)	10.0* (2.87-27.2)	0.00
Bebek leptin	6.0 (0.9-29.9)	7.2 (0.1-20.6)	6.3 (0.8-156)	4.8 (0.3-14.5)	0.53

* Diğer gruplara göre p<0.05 düzeyinde farklıdır.

Anne leptin değerleri açısından kontrol grubu her üç çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük seviyede bulunmuştur (p<0.001). Bebek leptin değerleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0.05).

Gruplara göre TnI değerlerinin preeklampsi ile ilişkisi tablo VIII'da verilmiştir.

Tablo VIII. Gruplara göre TnI (ng/ml) değerlerinin preeklampsi ile ilişkisi [Median (min-max)]

Gruplar		Anne TnI	Bebek TnI
Preeklampsi olmayanlarda	1 n:12	0.06 (0.0-26.3)	0.01** (0.0-0.01)
	2 n:11	0.01 (0.0-17.9)	0.09 (0.0-6.5)
	3 n:10	0.0 (0.0-7.8)	0.04 (0.0-42.5)
	4 n:15	0.0 (0.0-5.7)	0.01** (0.0-0.06)
		p>0.05	p<0.05
Preeklampsi olanlarda	1 n:5	0.21 (0.01-0.81)	0.01 (0.0-0.02)
	2 n:6	0.02 (0.0-0.09)	0.01 (0.0-5.7)
	3 n:4	0.02 (0.0-0.03)	0.01 (0.0-0.8)
	4 n:0	-	-
		p>0.05	p>0.05

** Bebek TnI açısından 3. gruba göre p<0.05 düzeyinde fark vardır.

Preeklampsi olmayanlarda bebek TnI düzeyleri açısından birinci grup ve kontrol grubu üçüncü gruba göre daha düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Anne TnI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Preeklampsi olanlarda ise anne ve bebek TnI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Gruplara göre leptin değerlerinin preeklampsi ile ilişkisi Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX. Gruplara göre leptin (ng/ml) değerlerinin preeklampsi ile ilişkisi
[Median (min-max)]

Gruplar		Anne leptin	Bebek leptin
Preeklampsi olmayanlarda	1 n:12	39.3* (19.2-67.4)	9.3 (2-29.9)
	2 n:11	18.4 (4.53-111.7)	7.6 (0.1-20.6)
	3 n:10	44.5* (21-129)	7.6 (0.8-156)
	4 n:15	10 (2.8-27.2)	4.8 (0.3-14.8)
		$p<0.05$	$p>0.05$
Preeklampsi olanlarda	1 n:5	30.6 (14.3-85.2)	1.7 (0.9-6.0)
	2 n:6	26.7 (20.4-46.3)	1.4 (0.7-14.7)
	3 n:4	49.2 (13.8-107.1)	5.8 (2.6-13.3)
	4 n:0	-	-
		$p>0.05$	$p>0.05$

* : Anne leptini açısından 4.gruba göre $p<0.05$ düzeyinde fark vardır.

Gruplara göre leptin değerlerinin preeklampsi ile ilişkisi incelendiğinde, preeklampsi olmayanlarda anne leptin düzeylerinde birinci ve üçüncü grup kontrol grubuna göre yüksek düzeydedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bebek leptin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Preeklampsi olanlarda ise anne ve bebek leptin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tüm gebe populasyonunda klinik karakteristikler ile leptin veya TnI düzeyi korelasyonları Tablo X’da verilmiştir.

Tablo X. Tüm gebe populasyonunda klinik karakteristikler ile leptin veya TnI düzeyi korelasyonları.

	r	p	n
Anne kilosu/ Anne leptin	0.48	0.00	63
Bebek ağırlığı/ Bebek leptin	0.18	0.14	63
Plasental ağırlık/ Bebek leptin	0.10	0.41	63
Bebek TnI/ Bebek leptin	0.21	0.09	63
Bebek TnI/ Apgar 1. dk	0.06	0.60	63
Bebek TnI/ Apgar 5.dk	0.15	0.90	63
Bebek TnI/ UA pH	0.13	0.27	63

Genel korelasyonda anne kilosu ile anne leptin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$). Bebek ağırlığı ve bebek leptin, plasental ağırlık ve bebek leptin, bebek TnI ve bebek leptin, bebek TnI ve 1. dk Apgar skoru, bebek TnI ve 5. dk Apgar skoru, bebek TnI ve UA pH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplara göre özel korelasyonlar tablo XI’da verilmiştir.

Tablo XI. Gruplara göre korelasyonlar

	1 n:17	2 n:17	3 n:14	4 n:15	
Anne kilosu X Anne leptin	0.51	0.45	0.14	0.20	r
	0.03	0.06	0.61	0.47	p
Bebek ağırlığı X Bebek leptin	0.68	0.10	-0.15	0.47	r
	0.00	0.68	0.95	0.07	p
Plasental ağırlık X Bebek leptin	0.64	-0.10	0.04	0.57	r
	0.00	0.69	0.87	0.03	p
Bebek TnI X Bebek leptin	0.00	0.16	0.62	-0.73	r
	0.98	0.53	0.01	0.79	p
Bebek TnI X Apgar 1. dk	0.14	0.59	0.72	0.27	r
	0.56	0.82	0.80	0.32	p
Bebek TnI X Apgar 5.dk	-0.01	0.32	-0.03	0.27	r
	0.94	0.90	0.91	0.32	p
Bebek TnI/ UA pH	-0.46	-0.01	0.04	0.71	r
	0.06	0.95	0.88	0.00	p

UA pH : Umbilikal arter pH

Birinci grupta, anne kilosu ile anne leptin değerleri arasında ve bebek ağırlığı ile bebek leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Plasental ağırlık ve bebek leptin değerleri arasında birinci ve üçüncü grupta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Bebek TnI ve bebek leptin değerleri arasında üçüncü grupta, bebek TnI ve UA pH değerleri arasında ise dördüncü grupta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Bebek TnI ile 1. dk Apgar skoru ve bebek TnI ile 5. dk Apgar skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Preeklampsi olmayanlarda gruplara göre korelasyonlar Tablo XII'de verilmiştir.

Tablo XII. Preeklampsi olmayanlarda gruplara göre korelasyonlar

Preeklampsi olmayanlarda	1 n:12	2 n:11	3 n:10	4 n:15	
Anne kilosu/ Anne leptin	0.33	0.34	0.79	0.20	r
	0.29	0.30	0.82	0.47	p
Bebek ağırlığı/ Bebek leptin	0.51	0.73	0.30	0.47	r
	0.08	0.83	0.93	0.07	p
Plasental ağırlık/ Bebek leptin	0.38	-0.26	0.15	0.57	r
	0.22	0.44	0.67	0.39	p
Bebek TnI/ Bebek leptin	0.17	0.41	0.61	-0.73	r
	0.59	0.20	0.05	0.79	p
Bebek TnI/ Apgar 1. dk	0.32	-0.72	- 0.41	0.27	r
	0.30	0.83	0.91	0.32	p
Bebek TnI/ Apgar 5.dk	0.17	- 0.14	-0.25	0.27	r
	0.58	0.66	0.48	0.32	p
Bebek TnI/ UA pH	-0.19	-0.21	-0.22	0.54	r
	0.54	0.53	0.54	0.05	p

Preeklampsi olmayanlarda değerlendirilen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Preeklampsi olanlarda gruplara özel korelasyonlar Tablo XIII'de verilmiştir.

Tablo XIII. Preeklampsi olanlarda gruplara göre korelasyonlar

Preeklampsi olanlarda	1 n:5	2 n:6	3 n:4	
Anne kilosu/ Anne leptin	0.82	0.58	0.20	r
	0.08	0.91	0.80	p
Bebek ağırlığı/ Bebek leptin	0.50	-0.14	-0.80	r
	0.39	0.78	0.20	p
Plasental ağırlık/ Bebek leptin	0.70	-0.17	-0.80	r
	0.18	0.74	0.20	p
Bebek TnI/ Bebek leptin	0.21	-0.44	0.94	r
	0.73	0.38	0.05	p
Bebek TnI/ Apgar 1. dk	-0.15	-0.26	-0.88	r
	0.80	0.61	0.11	p
Bebek TnI/ Apgar 5.dk	-0.15	0.00	-0.03	r
	0.80	1.00	0.91	p
Bebek TnI/ UA pH	-0.64	0.32	0.63	r
	0.23	0.53	0.36	p

Değerlendirilen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

İUBG'de doppler değerlendirilirken amacımız, plasental disfonksiyona fetal cevabın değerlendirilmesi ve dopplerin fetal durum ve perinatal sonuçlar üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu nedenle uteroplazental dolaşım, uterin arterler ve UA ile değerlendirilirken fetal sistemik dolaşım ise MCA, DV ve UV ile değerlendirildi. Splenik arter, superior vena cava, karotid arterlerin analizi gibi diğer damarların değerlendirilmesi bazı ilave bilgiler sağlamaktadır. Fakat daha çok teknik karışıklığa neden olmaktadır (2). Bu nedenle bu çalışmada uterin arterler, UA, MCA, DV, UV'den oluşan beş damar değerlendirildi. Bunların BPS ile ilişkisi incelendi. Doğum kararı ise gestasyonel yaş, BPS ve doppler bulguları birlikte değerlendirilerek verildi.

Uterin arterlerde rezistans artışı, diastolik notch varlığı ile değerlendirildi. Bu bulgular şiddetli proteinürik preeklampsi ve şiddetli İUBG için %85 sensitiviteye sahiptir (58,59). Uterin arterler başarılı plasental invazyonun esas göstergesidir. Plasental infarktlar ve azalmış trofoblastik invazyon uterin arter akımını etkiler ve uterin arter akımında rezistans artar ve /veya diastolik notch görülür. Böylece maternal arterlerde plasental değerlendirme yapılabilir (33).

Arteriyel doppler dalga formları vasküler rezistansı, böylelikle kardiyak outputda azalmayı gösterir. En sık kullanılan arteriyel indeks S/D oranı, RI ve PI'dır. PI daha az ölçüm hatası verir, daha dar referans değere sahiptir. Bu nedenle bu çalışmada da PI kullanılmıştır. Bununla beraber arteriyel doppler, venöz dopplerle kardiyovasküler durum değerlendirilmediği zaman yetersiz kalır (36).

UA doppleri tarafından gösterilebilen plasental hasar derecesi fetal hasar ile direkt ilişkilidir. Anormal UA doppleri, yakın takip gerektiren patolojik İUBG'yi sadece rutin monitorizasyon gerektiren SGA'dan ayırmayı sağlar (27,60). UA akım dalga formları primer olarak vasküler villöz yapıyı yansıtır ve plasental fonksiyon testi olarak değerlendirilir. Fetal villöz damarlarda obliteratif kayıp kadar anormal vasküler tonus da UA doppler rezistansını artırır. Plasentanın %30'u etkilendiğinde diastol sonu akımda azalma, %60-70'i etkilendiğinde UA'da A/REDF görülmektedir (49). UA anormalliğinin derecesi kötü sonuçlar ile orantılı olmasına rağmen, kesin tanının konulması tek bu damarı kullanmakla mümkün değildir (61).

MCA serebral mikrosirkülasyonda azalmış rezistans göstererek sistemik dolaşıma cevabın anlaşılmasını sağlar. MCA rezistansı normalde gebelik boyunca yüksektir. Diastolik akımın artması, PI'da azalma plasental yetmezliğe cevap olarak sistemik fetal dolaşımdaki değişikliklerin başladığını gösterir (62,63). Bu başlangıçta güç farkedilebilir. Kardiyak output sistemik olarak yeniden dağılıma uğrar, MCA'da değişiklikler meydana gelir ve CPR azalır. CPR kardiyak redistribüsyonun erken ve sensitif bir göstergesidir. Sonra MCA'da diastolik velosite artar, BKE ortaya çıkar. BKE hipoksinin indüklediği serebrovasküler dilatasyona bağlıdır, plasental solunum fonksiyonunda bozulmayı gösterir (64). Bu kompanzatuvar değişiklikler genellikle basamak basamak olur ve yeterli kardiyak outputun sürmesine bağlıdır. İUBG terminal döneme girdiği zaman kardiyak fonksiyondaki azalma MCA akımında azalma ile sonuçlanır, bu da normalizasyon olarak adlandırılır (65). Bu dönemde amnion mayi indeksi azalır, kalp hızı reaktivitesi kaybolabilir (32,49). Hastalığın ilerlemesi ve dekompanzasyonun başlaması plasental kan akım rezistansında artış ve prekordial venöz doppler indeksleri (İVC, DV) artışı ile paraleldir. Bu aşamada UA AEDF karakteristiktir. Kronik fetal hipoksemi ile birlikte fetal solunum hareketleri kaybolur ve global fetal aktivite azalır (32).

Venöz doppler stresli fetal dolaşım hakkında önemli kardiyak bilgiler sağlar. Hangi venöz dalga formları ve hangi spesifik analizlerin en iyi bilgi sağladığı hala araştırılmaktadır (66).

Potansiyel hedefler UV, IVC, DV'dir. Henüz hepatik ven, vena kava superior, intrakranial ve pulmoner venlerin kardiyak bilgi sağladığı gösterilememiştir. DV en muhtemel seçenektir (67). IVC dalga formları ve onun indeksleri normal fetusta geniş bir çeşitlilik gösterir, bu nedenle asfiksi veya intrauterin ölüm için prediktif değeri zayıftır (68,69). UV intrauterin ölüm riskini göstermede çok spesifiktir. DV sağ atriyal retrograd puls dalgalarını direkt iletir, oksijenasyondaki değişikliklerden sorumludur. Fokal renkli doppler sinyali verdiği için 12. haftadan 40. haftaya kadar kolay görüntülenebilir. DV retrograd atriyal dalgaları tanıda kolaylık sağlayan en kolay yöntemdir ve perinatal mortalite, neonatal dolaşım kollapsı ve morbiditeyi önceden belirleyen en iyi doppler bulgusudur (49,67). DV dalga formunda bozulma BPS'nin bozulacağını önceden tahmin ettirir. BPS bozulduğu zaman doğum gerekir. Bu olaylar zinciri karmaşıktır ve yeni anlaşılmaya başlanmıştır (63). BPS'deki sıralama ise önce oligohidroamnioz ve nonreaktif NST sonra sırasıyla fetal solunum hareketlerinde kayıp, vücut hareketleri ve fetal tonus azalması şeklindedir (9,70). Asidemi açısından değerlendirildiğinde, kullanılan eşik değer (2 veya 3 SD) ve incelenen venlerin kombinasyonuna bağlı olarak asidemi tespit sensitivitesi %70-90, spesifitesi ise %70-80 arasında değişmektedir. BPS ≤ 4 olması pH < 7.20'nin altında olduğunu düşündürür, BPS ≤ 2 ise asidemi teşhis sensitivitesi %100'dür. Birden çok damar doppleri kombinasyonu ve BPS asit baz durumu ve kötü perinatal sonuçlar açısından birbirini tamamlayıcıdır (61).

Periferik doppler bulguları içerisinde fetal ölüm için en güçlü bulgu anormal venöz doppler parametreleridir. Bu parameterler DV RAF ve bifazik / trifazik umbilikal venöz pulsasyonlardır. İntrauterin ölüm oranının %25 olduğu preterm şiddetli İUBG'li popülasyonda bu doppler bulguları %65 sensitivite ve %95 spesifiteye sahiptir (49).

Baschat ve arkadaşlarının (35) 122 İUBG'li fetus ile yaptıkları çalışmada venöz doppler indeksleri değerlendirilmiş, IVC pik velosite indeksi sensitivitesi %76, DV ters akım spesifitesi %96 (en yüksek) bulunmuştur. Bu çalışmaya göre perinatal sonuçların tahmininde en iyi metod IVC, DV, UV'nin birlikte değerlendirilmesidir. Böylelikle İUBG'li yenidoğanların büyük bir bölümünde asit baz durumu doğru bir

şekilde önceden belirlenebilir.

Bilardo ve arkadaşlarının (71) 70 İUBG'li fetus ile yaptıkları çok merkezli prospektif çalışmalarında doppler parametreleri ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş, DV doppler analizinin, özellikle DV PI'nın perinatal sonuçlar açısından en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır. Bu ölçü doğum zamanının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Ancak gestasyonel yaş, sonuçları etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle bu hipotez çok merkezli, prospektif, randomize deneylerle test edilmelidir.

Bizim çalışmamızda venöz doppler indeksleri olarak UV'nin yüksek sensitivitesi ve DV'nin yüksek spesifitesi nedeniyle bu iki damar doppler bulguları kombine edildi. Her iki çalışma ile de uyumlu olarak venöz doppler bulguları bozuldukça perinatal mortalite oranlarının da arttığı görüldü.

İUBG'de klinik yönetimin nasıl yapılacağı konusu hala net değildir. Bu konuda prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. İUBG'ye yaklaşımda arteriyel doppler bulgularını kapsayan sadece birkaç randomize çalışma vardır. Ancak bunların hiçbiri venöz dopplere göre yaklaşımı araştırmamıştır. Preterm İUBG'li fetuslarda doğum zamanını belirlemede venöz doppler ile ilgili randomize çalışmalar ise hala eksiktir.

Bu çalışmada ise doğum kararı sadece doppler bulgularına göre değil, gestasyonel yaş başta olmak üzere doppler ve BPS gözönüne alınarak verildi. 34. haftaya kadar steroid dozu tamamlandı. Fetal asidemi riski yüksek olan, intrauterin ölüm riski yüksek olan, venöz doppleri bozulmuş olan fetuslarda doğum planlandı. BPS<6, anhidroamnioz, fetal distress veya varyabilite kaybı varsa yine doğum kararı verildi. Doğum kararı verilirken gestasyonel yaş gözönünde bulunduruldu. Doğum şekli ise Baschat ve arkadaşlarının (33) çalışmalarında olduğu gibi obstetrik endikasyonlara göre belirlendi.

Leptinin hem fetal hem plasental üretimi gösterilmiştir fakat bu iki kompartmanın farklı dağılımından dolayı umbilikal leptin düzeylerini değerlendirmek zordur. İUBG'de leptin düzeyleri ile ilgili daha önceki çalışmalarda bazıları leptini düşük (40,42,72,73,74), bazıları yüksek bulmuşlardır (43). İUBG ve SGA'lı fetuslarda yağ dokusu önemli derecede daha azdır, bu sınırlı yağ dokusu nedeniyle umbilikal kord leptin düzeylerinin daha düşük olacağı öne sürülmektedir. Çetin ve

arkadaşları İUBG'li fetuslardaki kord kanı leptin düzeylerini 34. haftadan sonra normal fetuslara göre oldukça düşük rapor etmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda ortalama gebelik haftaları birinci grup ve kontrol grubunda 34 hafta, ikinci grupta 32 hafta, üçüncü grupta ise 30 hafta olduğu için bebek leptin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olabilir. Ayrıca 34. haftadan sonra leptin sentez ve sekresyonu gelişim ve yağ dokusu gelişimi ile korele olduğu için öncesinde leptin düzeyinde azalma gözlenmiyor olabilir. Tersine bazı çalışmalarda İUBG'li fetuslarda UA leptin düzeyleri yüksek rapor edilmiştir (43). Bunda fetal oksijenasyon ve asit baz düzeyi etkili olabilir. Çünkü fetal distress bulguları gösteren İUBG'li fetuslarda kilogram başına düşen leptin düzeyleri gestasyonel yaşına göre normal ağırlıkta olan fetuslara göre daha yüksek bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda ise kilogram başına düşen leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalışmaya alınan hiçbir fetusta asidoz bulguları büyümeden gebeliğin sonlandırılmasından kaynaklanmış olabilir veya gebelik haftasının 34. haftanın altında olmasına bağlı olabilir. Leptin salınımının fetal iyilik hali üzerindeki rolü ve farklı büyüme geriliği tiplerinde leptin salgılanma şekillerini değerlendirmek üzere çalışmalara ihtiyaç vardır.

Plasentanın gebelik boyunca leptinin esas kaynaklarından birisi olduğu gösterilmiştir (75). İUBG'li fetusa sahip annelerde serum seviyelerinin daha yüksek bulunmasını açıklamak zordur. İUBG ile komplike gebeliklerde hipoksinin ilk işareti plasental leptin üretiminde artış olabilir, bu da anne serum leptin düzeylerinde artış olarak yansiyabilir (39). Bizim çalışmamızda, her üç grupta da maternal leptin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu artış İUBG'de düşük ağırlıklı plasentanın kompanzatuvar olarak daha fazla leptin salgılamasından kaynaklanabilir, erken hipoksi veya intrinsik plasental mekanizmada artış nedeniyle olabilir. Ancak maternal serum leptin düzeylerinin fetal hipokside bir belirteç olarak kullanılabilmesi için de çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampsi ile komplike gebelikler aynı zamanda fetoplasental ünite de leptin değişiklikleri ile ilişkilidir. Preeklampitik hastalarda hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak anne serum leptin düzeyleri artmıştır, umbilikal kord leptin düzeyleri ise düşük tespit edilmektedir (76,77). Preeklampitik kadınların plasentalarındaki şiddetli vasküler değişiklikler hipoksik stres ile ilişkilidir ve plasentadan leptin salınımını

artırır (78). Sattar ve arkadaşları (79) preeklampsisi olanlarla olmayanlar arasında maternal leptin düzeyleri açısından önemli fark olmadığını göstermişlerdir.

Ronnaug ve arkadaşları (80) aynı gestasyonel yaş dikkate alındığında preeklampitik gebelerde umbilikal kord leptin seviyelerini normal gebelere göre daha yüksek bulmuşlardır. Oysa preeklampsisi İUBG riskini artırır. İUBG'li fetuslarda da kord leptin düzeylerinin daha düşük olması beklenmektedir. Ancak bizim çalışmamızda da bu düşüş izlenmemiştir.

Mc Carthy ve arkadaşları (76) 24 normal 24 preeklampitik gebe ile yaptıkları çalışmada preeklampitik gebelerde anne plazma leptin düzeylerini daha yüksek tespit etmişlerdir. Preeklampitik grupta anne leptini ile kord leptini arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmış, fakat normal gebelerde bu ilişki görülmemiştir. Preeklampsisi olanlarla normal gebeler arasında kord leptin düzeyleri açısından önemli fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da hem preeklampsisi olan hem de preeklampsisi olmayan grupta bu ilişki saptanmadı. Ayrıca preeklampitik gebelerde anne ve bebek leptini açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Bu durum preeklampside leptin salınımı kontrolünün bozulmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hendler ve arkadaşları da (81) preeklampitik hastalarda maternal leptin düzeylerini yüksek tespit etmişler, anne VKİ arttıkça anne leptin düzeylerinin de arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da anne VKİ ile anne leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Laml ve arkadaşları (82) 36 preeklampitik, 36 normal gebe ile çalışma yapmışlar, her iki grupta UV leptin düzeylerinin doğum ağırlığı ile pozitif korele olduğunu ve bu korelasyonun preeklampsiden bağımsız olduğunu saptamışlardır. Anne leptin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bebek ağırlığı ile bebek leptin düzeyleri açısından UA bozuk olan birinci grupta anlamlı ilişki saptanmış ancak diğer gruplar dikkate alındığında bu pozitif ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde anne leptin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu plasental kaynaklı leptinin anne kanına geçişinin olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Bebek TnI ile bebek leptin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde genel korelasyonlarda ilişki saptanmazken, gruplara özel korelasyonda venöz dopplerin bozuk olduğu grupta bebek TnI'i ile bebek leptin düzeyleri arasında pozitif

korelasyon saptanmıştır. Venöz doppleri bozuk olan fetuslarda hipoksi, plasental leptin salınımını uyarıyor olabilir, küçük plasenta kompanzatuvar olarak fazla leptin salgılıyor olabilir. Bu fetuslarda myokardial hasar nedeniyle TnI düzeyleri de arttığı için bebek TnI ile bebek leptini arasında pozitif korelasyon saptanıyor olabilir. Bu açıdan literatürde yapılmış herhangi bir çalışma yoktur.

Şiddetli plasental yetmezlik durumunda fetal arteriyel dolaşım yeniden dağılıma uğrayarak besin ve oksijen desteği daha vital organlara yönlendirilir. Bu durumda BKE ve kalp koruyucu etki görülür. Eğer umblikal venöz dolaşımında atrial pulsasyonlar oluşmuşsa bu durum fetal kompanzatuvar mekanizmaların kalbe yeterli besin ve oksijen desteğini sürdürmede başarısızlığa uğramasına ve böylece myokardial hücre hasarına sebep olur. Fetal myokardial hasar erken dönemde kord kanında troponinlerin artışı ile tespit edilebilir (34,83,84). Bazı çalışmalar fetal myokardial hasarın belirteci olarak troponin I'yı kullanmışlardır (34,84-86). Bununla birlikte umblikal kord hemolize çok yatkındır, bu da sonuçları etkileyebilir. Yapılan çalışmalar myokardial hasarı göstermek açısından TnI ile TnT arasında fark olmadığı sonucuna varmışlardır (45-47). Bizim çalışmamızda ise TnI kullanıldı.

Fetal venöz doppler trasesindeki değişiklikler fetal arteriyel redistribüsyon oluşuktan sonra myokardial yetmezlik ve artmış afterloada cevap olarak gelişir ve bu da fetal BPS değişiklikleri ile yakından ilişkilidir (87). UA A/REDF ve patolojik venöz doppler bulguları ile birlikte şiddetli plasental yetmezliğin benzer şekillerine rağmen neden bazı İUBG'li fetuslarda myokardial hasarın bulunup bazılarında bulunmadığı henüz açık değildir. Şiddetli İUBG'si olan fetusların çoğunda arteriyel ve venöz dopplerdeki bozulma BPS'deki bozulmadan önce gelir.

Kalp hasarı tespitinde umblikal TnT ve fetal hemodinamiyi eşzamanlı değerlendiren sadece birkaç çalışma vardır (48,83). Literatürde bu konuda TnI ile yapılmış hiç çalışma bulunmamaktadır.

Narin ve arkadaşları (88) yaptıkları çalışmalarında preeklampitik annelerin bebeklerinde hafif myokardial hasar ile ilişkili olarak kardiyak TnT düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise preeklampsisi olan vakalarda anne ve bebek troponini açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Literatürde İUBG'li fetusa sahip preeklampitik annelerde TnI ile ilgili yapılmış hiç çalışma bulunmamaktadır.

Stefanovic ve arkadaşları (89) fetal iyilik halini değerlendirmek amacıyla amnion sıvısında TnT düzeylerini değerlendirmişlerdir. Ancak amniosentez invazivdir, erken membran rüptürü veya iyatrojenik koryoamniyonit riskleri taşıdığı için rutin bir test olarak henüz kullanılamaz.

Makikallio ve arkadaşlarının (48) çalışmalarında anormal venöz dönüş varlığında myokardial hücre hasarının göstergesi olarak neonatal troponin T düzeylerinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda venöz doppleri bozuk olan grubun yanısıra UA A/REDF olan grupta da bebek TnI düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. TnI düzeylerindeki bu artış dopplerde UA A/REDF veya venöz doppleri bozuk olan hastaların geç kardiyovasküler peryotda olduğunu düşündürmektedir. Kardiyak disfonksiyon İUBG'nin geç bulgusudur. TnI düzeylerindeki artış kardiyak disfonksiyona myokardial hasarın neden olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber myokardial hasarın kesin zamanı bilinmemektedir. Eğer noninvaziv bir yöntem olan doppler ile myokardial hasarın kesin zamanı tespit edilebilirse, bu fetuslar myokardial hasar oluşmadan doğurtularak oluşabilecek problemlerin önlenebileceğini düşünmekteyiz. Anne TnI düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark izlenmedi. Bu durum kardiyak troponinin ne fetustan anneye ne de anneden fetusa geçmediğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda da yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Gruplar arasında yaş, gravida, parite, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$)
2. Doğumda gebelik haftası üçüncü grupta, birinci grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklıydı ($p<0.05$). Doppler bulguları bozuldukça doğumdaki gebelik yaşı da azalmaktadır. Venöz doppleri bozuk olan grupta doğumdaki gebelik haftası en düşük bulunmuştur.
3. Doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı üçüncü grupta, birinci grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklıydı ($p<0.05$). Venöz doppleri bozuk olan grupta doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı en düşük bulunmuştur.
4. Preeklampsi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
5. Doğum şekli yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tüm İUBG gruplarında C/S oranı kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
6. Apgar skorları, UA pH, UA pO₂ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
7. Neonatal ölüm oranları doppler bulguları bozuldukça artmaktadır. Venöz doppleri bozuk olan grupta bu oran en yüksek bulundu (% 35.7).
8. Umbilikal kord TnI düzeyleri ikinci ve üçüncü grupta, birinci grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Buna göre umbilikal arter dopplerinde diastolde akım kaybı veya ters akım olan fetuslar ile venöz doppler bulguları bozuk olan fetusların geç kardiyovasküler dönemde olduğunu düşünmekteyiz.
9. Umbilikal kord leptin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
10. Anne leptin düzeyleri her üç çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

11. Preeklampsi olan hastalarda anne ve bebek leptin düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
12. Preeklampsi olan hastalarda anne ve bebek troponin I düzeyleri açısından da anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
13. Preeklampsi olmayanlarda bebek TnI düzeyleri birinci grup ve kontrol grubunda, üçüncü gruba göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu ($p<0.05$).
14. Preeklampsi olmayanlarda anne leptin düzeyi birinci ve üçüncü gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p<0.05$).
15. Genel korelasyonlarda anne kilosu ile anne leptin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).
16. Gruplara göre özel korelasyonlar değerlendirildiğinde, birinci grupta, anne kilosu ile anne leptin değerleri arasında ve bebek ağırlığı ile bebek leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$).
17. Venöz doppleri bozuk olan grupta bebek TnI ile bebek leptin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).
18. Plasental ağırlık ve bebek leptin değerleri arasında birinci ve üçüncü grupta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$).
19. Bebek TnI ve UA pH değerleri arasında dördüncü grupta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$).

KAYNAKLAR

1. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: Implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 617-627.
2. Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing : which doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 147-157.
3. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, et al. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 535-543.
4. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, et al. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res*. 2000; 48: 646-651.
5. Engin Y, Üstün Y, Kurtay G. Cardiac TnI levels in umbilical cord blood. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 239-241.
6. Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, et al. Cardiac TnT in cord blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F34-37.

7. Resnik R. Intrauterin growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490-96.
8. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterin growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 643-648.
9. Resnik R, Creasy RK. Intrauterin growth restriction. In: Creasy Resnik (eds) *Maternal-Fetal Medicine* (5 nd ed) , WB Saunders Company, United States of America 2004, pp. 495-512.
10. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, et al. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-555.
11. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In Remington JS, Klein JO (eds), *Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (3nd ed) Philadelphia, WB Saunders, 1990.
12. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, et al. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1094-1099.
13. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, et al. Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 361-367.
14. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, et al. Severely impaired fetal growth is preceded by maternal hemodynamic maladaptation in very early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 693-697.
15. Virgi SK. The relationship between alcohol consumption during pregnancy and infant birthweight. An epidemiologic study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 303-308.
16. Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:166-176.
17. Lackman F, Capewell V, Gagnon R, et al. Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 674-682.
18. Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placenta from small for gestational age infants revisited. *Placenta* 2001; 22: 399-404.

19. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, et al. Intrauterin growth restriction in infants of less than 32 weeks' gestation: Associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1049-1057.
20. Levy R, Smith SD, Yusuf K, et al. Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1056-1061.
21. Krebs C, Macara LM, Leiser R, et al. Intrauterin growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1534-1542.
22. Salafia CM, Pezzullo JC, Minior VK, et al. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 830-836.
23. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001;153: 332-337.
24. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 950-955.
25. Baschat AA, Towbin J, Bowles NE, et al. Is adenovirus a fetal patojen? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 758-763.
26. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I.The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 245-249.
27. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 154-158.
28. Weiner CP, Robinson D. The sonographic diagnosis of intrauterin growth retardation using the postnatal ponderal index and the crown heel length as standards of diagnosis. *Am J Perinatol* 1989; 6: 380-383.
29. Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology* (3nd ed). W.B. Saunders Company, 1994.
30. Harman CR, Baschat AA. Arterial and venous Dopplers in IUGR. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 931-946.

31. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 271-286.
32. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004; 111: 1031-41.
33. Baschat AA, Harman CR. Antenatal assessment of the growth restricted fetus. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 2001; 13: 161-168.
34. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu JJ, et al. Subclinical myokardial injury in small-for-gestational-age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 385-390.
35. Baschat AA, Güclü S, Kush ML, et al. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 277-284.
36. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81: 877-887.
37. Baschat AA, Galan HL, Bhides A, et al. Doppler and biophysical assesment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 41-47.
38. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30: 113-118.
39. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, et al. Augmentated placental production of leptin in preeclampsia: Possible involvement of placenta hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3225-3229.
40. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, et al. Prenatal leptin production: Evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2409-2413.
41. Widdowson EM, Southgate DAT, Hey EN. Nutrition and metabolism of the fetus and the newborn. In: *Nutrition of the fetus and infant*: Visser HKA, ed. The Hague, The Netherlands: Martinus-Nijhoff 1979: 169-177.
42. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, et al. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: Effect of intruterin growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1243-1246.

43. Shekawat PS, Garland JS, Shivpuri C, et al. Neonatal cord blood leptin: Its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 1998; 43: 338-343.
44. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, et al. Cardiac TnI measurement with the Access immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem* 1998; 44: 52-60.
45. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, et al. Prognostic role of TnT versus TnI in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-1410.
46. Lestin M, Hergert M, Lestin HG, et al. Evaluation of the chemiluminescence immunoassays for the measurement of TnI, myoglobin and CK-MB using the IMMULITE system in comparison to other measuring systems. *Clin Lab* 2002; 48: 211-221.
47. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, et al. Comparison of cardiac TnT and I and CK MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 764-769.
48. Makikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, et al. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac TnT levels. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 726-731.
49. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin in Perinatol* 2004; 28: 67-80.
50. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al. Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters. *J Clin Ultrasound* 1983; 11: 313-316.
- 51- Villar Jose, Carroli G, Wojdyla D et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921-931.
- 52- Egbor M, Ansari T, Morris N et al. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? *Placenta* 2006; 27: 727-734.

53. Steel SA, Pearce JM, Chamberlain G. Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation as a screening test for severe pre-eclampsia with intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988; 28: 279-287.
54. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I et al. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 407-413.
55. Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona RL et al. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 39-44.
56. Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1213-1218.
57. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP et al. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 240-244.
58. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 7-12.
59. Aquilina J, Barnett A, Thompson O et al. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 163-170.
60. Ott WJ. Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. *Am J Perinatol* 2002; 19: 133-137.
61. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 111-118.
62. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 140-146.

63. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571-577.
64. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP et al. Longitudinal changes of arterial and venous Doppler in fetuses with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 103.
65. Takahashi Y, Kawabata I, Tamaya T. Characterization of growth-restricted fetuses with breakdown of the brain-sparing effect diagnosed by spectral Doppler. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 122-126.
66. Harman CR, Baschat AA, Gembruch U. Venous Doppler in IUGR. Which vessel? Which parameter? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: S3.
67. Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001; 25: 11-20.
68. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate-small-for-gestational –age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1271-1280.
69. Rizzo G, Arduini D, Caforio L, et al. Effects of sampling sites on inferior vena cava flow velocity waveforms. *J Matern Fetal Invest* 1992; 2: 153-156.
70. Harman CR, Baschat AA, Gembruch U, et al. OLigohydramnios and hemodynamic deterioration are related, in compromised fetuses with IUGR. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: S104.
71. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 119-125.
72. Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3328-3330.
73. Lea RG, Howe D, Hannah LT, et al. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retardated pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 763-769.
74. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentration in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 177-183.

75. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-1033.
76. McCarthy JF, Misra DN, Roberts JM. Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 731-736.
77. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Steer PJ, et al. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2033-2036.
78. Kingdom JC. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. *BJOG* 1999; 106: 1328-1329.
79. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, et al. Leptin levels in pregnancy: Marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 278-283.
80. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Umbilical cord plasma leptin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 427-432.
81. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 979-983.
82. Laml T, Preyer O, Hartmann BW, et al. Decreased maternal serum leptin in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 89-93.
83. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Hodgman JE, et al. Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full-term neonates. *Biol Neonate* 2005; 88: 19-23.
84. Turker G, Babaoglu K, Gokalp AS, et al. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. *Biol Neonate* 2004; 86: 131-137.
85. Turker G, Babaoglu K, Duman C, et al. The effect of blood gas and Apgar score on cord blood cardiac troponin I. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 315-319.
86. Araujo K, da Silva J, Sanudo A, et al. Plasma concentrations of cardiac troponin I in newborn infants. *Clin Chem* 2004; 50: 1717-1718.

87. Hecher K, Campbell S, Doyle P, et al. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation: arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995; 91: 129-138.
88. Narin N, Cetin N, Kilic H, et al. Diagnostic value of troponin T in neonates of mild preeclamptic mothers. *Biol Neonate* 1999; 75: 137-142.
89. Stefanovic V, Loukovaara M. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia. *Croat Med J.* 2005; 46: 801-807.