

■ Orijinal Makale

İntrauterin Gelişme Kısıtlılığında Chitotriosidase Ölçümünün Tanısal Değeri

Diagnostic Value of Chitotriosidase Measurement in Intrauterine Growth Restriction

Mustafa Ulubay 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İntrauterin dönemde gelişme kısıtlılığı gösteren fetüsler ile gestasyonel haftasına göre küçük doğum ağırlığına sahip fetüsler arasında, fetal kordon kanı ve maternal serum kan chitotriosidase değerlerinin arasındaki farkların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İntrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüsler (IUGK) (n:15), yapısal olarak düşük doğum ağırlıklı fetüsler (SGA) (n:15) ve herhangi bir problemi olmayan doğum haftasına göre uygun doğum ağırlıklı fetüsler (AGA) (n:30) çalışmamıza dahil edilmiştir. Doğum sırasında fetal kordon kanı ve maternal serum kan örneklerinde chitotriosidase değerleri ölçülmüştür.

Bulgular: Özellikle intrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüslerin doğum sırasında alınan kordon kanlarında chitotriosidase değerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Fakat aynı ilişki maternal serum chitotriosidase ölçümlerinde gösterilememiştir. İstatistiksel analizlerde, kordon kanı chitotriosidase enzim değerlerinin intrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüslerde SGA ve AGA olan gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (p:0.0001).

Sonuç: Bir fetüsde intrauterin gelişme kısıtlılığı var ise fetal kordon kanında chitotriosidase değerinin yüksek bulunacağı fakat maternal kanda ise bu farkın gösterilemeyeceği ve SGA ve AGA fetüslerde ise chitotriosidase ölçümü arasında bir fark olmadığı ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Chitotriosidase; intrauterin gelişme geriliği; fetal

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the differences in fetal umbilical cord blood and maternal serum chitotriosidase values between fetuses with intrauterine growth restriction and fetuses with small birth weight according to gestational weeks.

Materials and Methods: Fetuses with intrauterine growth restriction (IUGR) (n:15), structurally small birth weight fetuses (SGA) (n:15), and appropriately sized fetuses for gestational age without any problems (AGA) (n:30) were included in our study. Chitotriosidase values were measured in fetal umbilical cord blood and maternal serum samples at the time of delivery.

Findings: It was found that the chitotriosidase value in umbilical cord blood samples taken at delivery was significantly higher in fetuses with intrauterine growth restriction, especially compared to the other groups. However, the same relationship could not be demonstrated in maternal serum chitotriosidase measurements. In statistical analyses, it was found that the chitotriosidase enzyme values in cord blood were significantly higher in fetuses with intrauterine growth restriction compared to the SGA and AGA groups (p:0.0001).

Conclusion: It has been revealed that if a fetus has intrauterine growth restriction, the chitotriosidase value in fetal umbilical cord blood will be high, but this difference cannot be demonstrated in maternal blood. It has also been shown that there is no difference in chitotriosidase measurement between SGA and AGA fetuses.

Keywords: Chitotriosidase; intrauterine fetal growth restriction; fetal

1. Giriş

İntrauterin gelişme kısıtlılığı, bir fetüsün genetik ve çevresel faktörler nedeniyle mevcut büyüme potansiyelinin altında büyümesi olarak adlandırılmaktadır. Fetal, plasental veya maternal faktörler ya da bunların kombinasyonları fetüsün intrauterin dönemde büyümesini etkilemektedir. Bu tanımlama, yapısal olarak küçük ve sağlıklı bebekleri tanımlamak için kullanılmamaktadır.(1)

Chitotriosidase, lizozomal depo hastalıklarında, gaucher hastalığında tanı koydurucu bir test olarak son günlerde kullanılmaktadır. Fungal enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar ve oksidatif stres gibi durumlarda monositlerin makrofajlara dönüşmesiyle yaklaşık bir hafta içinde serumda izlenebilmektedir.

Chitotriosidaz enzimi Nieman Pick (2) hastalığı GM-1 gangliosidos, lizozomal depo hastalıkları ve Krabbe Hastalığı (3) tanısında kullanılmaktadır. Bu enzimin malarya (4) gibi hematolojik sistemi etkileyen hastalıklarda da serumda yüksek olarak izlendiği çalışmalarda gösterilmiştir (5). Chitotriosidase enzim aktivitesini aterosklerotik damar hasarı olan hastalarda belirgin olarak artmış bir şekilde izlemektedir. Çünkü chitotriosidase aslında bir makrofaj aktivatörü olup makrofajların aktive olduğu her durumda ortaya çıkan bir belirteçtir (6). Fetal gelişme kısıtlılığında fetüste bir inflamatuvar yanıt oluştuğunu ve bunun da inflamatuvar belirteçler ile gösterilebileceğini düşünerek çalışmamızı oluşturduk. Çalışmamızda intrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüslerin sadece fetal kan dolaşım sistemlerinde bir değişiklik

olmayıp, ayrıca fetal immün sistemde de bir adaptasyon mekanizması oluşturduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak, chitotriosidase enziminin gerçekten plasental yetmezliğe ya da maternal sebepler nedeniyle fetüsün yeterince beslenemediği durumlarda oluşacak inflamatuvar yanıt nedeniyle fetal kan dolaşımında yükseleceğini ve plasental yataktan maternal kan dolaşımına geçeceği hipotezinde bulunduk. Eğer gerçekte fetüs yapısal olarak küçük ise inflamatuvar yanıt oluşturmayacak ve bu enzim aktiviteside yükselmeyecektir. Kısacası obstetrik takiplerde normalden küçük olarak değerlendirilen fetüslerin intrauterin gelişme kısıtlılığı mı yoksa konstisyonel olarak mı küçük kaldığının anlaşılması için maternal serum üzerinden tanı konulabileceği savı ile çalışmamızı gerçekleştirdik.

2. Materyal Metot

Bu çalışmaya GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 01.01.2008 ile 01.01.2009 tarihlerinde arasında takibi yapılan hastalar kabul edilmiştir. Çalışma için GATA Etik kurulundan izin alınmıştır. İntrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüsler (IUGK) (n:15), yapısal olarak düşük doğum ağırlıklı fetüsler (SGA) (n:15) ve herhangi bir problemi olmayan doğum haftasına göre uygun doğum ağırlıklı fetüsler (AGA) (n:30) çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan gebelerde kötü obstetrik hikaye, maternal veya fetal problem mevcut değildi. Takiplerinde çoğul gebelik, gestasyonel diabetes mellitus, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, erken membran rüptürü, anomalili bebek saptananlar ile takiplere gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca tam idrar analizinde proteinüri saptanan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Ultrasonografik tahmini doğum ağırlığının, 10.persentilin altında olması halinde kişiselleştirilmiş büyüme eğrileri kullanılarak 15 gün ara ile fetal biyometrik ölçümler ile fetal büyüme takip edildi. Fetal büyümenin olmadığı, amniyotik sıvının azaldığı, dopler ölçümlerinin ve fetal biyofizik profilin bozulduğu hastalar intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) olarak kabul edildi. Ultrasonografik tahmini doğum ağırlığı 10 persentilin altında olan, kişiselleştirilmiş büyüme eğrisinde lineer büyüme paterni gösteren, amniyotik mayisi normal sınırlarda, dopler akımları bozulmamış ve biyofizik profili iyi olan hastalar SGA olarak kabul edildi. Ultrasonografik tahmini doğum ağırlığı gestasyonel haftası ile uyumlu, amniyotik sıvısı normal sınırlarda, dopler akımları bozulmamış ve biyofizik profili iyi olan hastalar kontrol (AGA) grubu olarak alındı.

Hastalardan gebeliğin 32. haftasında kan numunesi alımı esnasında ve doğum sırasında kordon kanı alımı için yazılı olarak bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmıştır. Bilgilendirilmiş hasta onam formunu imzalamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplanarak, birinci trimestirde yapılan ultrasonografik ölçümlerle bulunan değerler karşılaştırıldı, uyumsuzluk durumunda ultrasonografik ölçümler esas alındı. Son adet tarihini bilmeyen hastalarda, erken dönemde yapılan ultrasonografi ile saptanan gebelik haftası dikkate alındı. Son adet tarihi bilinmeyen ve birinci trimestir erken ultrasonografi yapılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgularda; ultrasonografik olarak biparietal çap, femur uzunluğu ve abdominal çevre ve baş çevrelerinin ölçümleri kullanılarak tahmini fetal ağırlık saptandı. Tahmini doğum ağırlığı denklemi için Hadlock değerleri kullanıldı. Vakalar aynı anda amniyotik sıvı hacmi ve plasenta lokalizasyonu da değerlendirildi. Plasentanın servikal os ile ilişkisi halinde plasenta previa olarak kabul edilerek çalışma dışı olarak kabul edildi. Ultrasonografide amniyotik sıvıyı değerlendirmek için maksimum vertikal cep ölçümü yapıldı. İki cm ve üstündeki değerler normal, altındaki değerler oligohidramnios olarak değerlendirildi. Amniyotik sıvı cebi izlenmeyenler anhidramniyos olarak ve 8 cm üzerindeki değerler polihidramniyoz olarak değerlendirildi. Polihidramniyos tespit edilen vakalar çalışma dışı olarak belirlendi.

Renkli doppler ultrasonografi ile yapılan ölçümler Siemens ANTARES 2007 Renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. İncelemelerde 3.5 MHz konveks prob kullanıldı. Renkli dopler ultrasonografide umbilikal arter, uterin arter ve middle serebral arter ve ductus venosus'a ait akım paternleri değerlendirilerek dopler indeksleri ölçüldü. Bu damarlarda akımı değerlendirmek için; sistol / diastol (S/D)

oranı ölçüldü. Doppler ölçümleri, gebeler süpin ve hafif sola dönük pozisyonda gerçekleştirildi. Tüm Doppler indekslerinin ölçümü sırasında fetal solunum ya da hareketin olmamasına dikkat edildi. Elde edilen dalga formlarının en az beş kardiyak siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı. Ölçümler esnasında gebede uterin kontraksiyon olmamasına dikkat edildi. İliak damarların medialinde ve isthmus seviyesinde her iki uterin arter görüntüledikten sonra en az beş kalp siklusu elde edilerek uterin arter dopler ölçümleri yapıldı. Umbilikal arterden yapılan dopler incelemesi için öncelikle kordun yerleşiminde ve yapısına bakıldı. Ölçümler umbilikal kordun serbest ansından fetusa ve plasentaya uzak olacak şekilde yapıldı. Elde edilen dalga formlarının en az beş kalp siklusu boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçüm yapılarak ortalamaları hesaplandı. Fetal middle serebral arter ölçümlerinde ise Willis poligonuna ait vasküler yapılar, renkli kodlamanın yardımıyla tespit edildikten sonra, iki orta serebral arterden herhangi birisinden dopler indekslerinin ölçümü gerçekleştirildi. Duktus venosus dalgaları umbilikal vendeki çıkış yerinde incelendi ve atrial kasılma ile çakışan geç diastolde akımın olmaması yada ters dönmesi durumunda anormal kabul edildi. Renkli dopler ultrasonografi ile ölçümler yapıldıktan sonra ductus venosus parametrelerine göre en fazla 24 saat içerisinde doğum gerçekleştirildi.

Bebek doğduktan hemen sonra ilk solunumu yapmadan önce kordon klempe edildi. Göbekten yaklaşık 10 cm uzağa bir klemp koyuldu, ikinci klemp 25-30 cm uzağa konuldu. Anneye yakın olan klempin arkasından kordon kesilerek bebek alındı. Kalan izole kordon bölümünden umbilikal arter bulunarak chitotriosidase analizi için 2 cc kordon arter kanı alındı. Alınan kordon kanı 30 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm de 5 dakika santifruj edilerek serum kısmının ayrılması sağlandı. Serum kısmı tüplere konuldu ve numaralandırılarak GATA Biyokimya AD. Laboratuvarına -40 derecede saklanmak üzere gönderildi.

Çalışmada karşılaştırılan klinik parametreler, anne yaşı, gebelik sayısı, gebelik haftası, doğum şekli, yenidoğan ağırlığı, birinci dakika APGAR skoru, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış ihtiyacı, umbilikal arter dopler, uterin arter dopler, middle serebral arter dopler, ductus venosus dopler, endiastolik akım yokluğu, uterin arter çentiklenme (notch) değerlendirildi. Dopler parametresi olarak sistol-diastol oranı kullanıldı.

Serum chitotriosidase enzim aktivitesi ölçüm yöntemi, Guo Y (3) ve arkadaşlarının florimetrik yönteminden modifiye edilerek GATA Biyokimya AD. Laboratuvarında yapıldı.

Bu yöntemde, sentetik kitinaz substratı 4-metilumbeliferil-B-DN,N,N triasetilkitotrioz, plazma ile inkübe edilmektedir.

Kitotriozun, substratı hidrolizi sonucu oluşan 4 metilumbelliferonun alkali ortamda verdiği floresansın şiddeti florimetrede ölçülmektedir. Floresans şiddeti, plazma kitotriozidase aktivitesi ile doğru orantılıdır.

3. Bulgular

İstatistiksel analizler yapılırken, sürekli değişkenlerin analizi ortalama \pm standart sapma olarak ele alınmıştır. Ortalamaların normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Normal dağılıma uygun olan değişkenler arası fark için bağımsız örneklerde T-testi, uygun olmayanlar için Mann-Whitney U testi analizlerde kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değer kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programında yapılmıştır.

Intrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüsler (n:15), yapısal olarak düşük doğum ağırlıklı fetüsler (SGA) (n:15) ve herhangi bir problemi olmayan doğum haftasına göre uygun doğum ağırlıklı fetüsler (AGA) (n:30) çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu çalışmamızda özellikle intrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüslerin doğum sırasında alınan kordon kanlarında chitotriozidase enziminin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Fakat aynı ilişki maternal serum chitotriozidase ölçümlerinde gösterilememiştir. İstatistiksel analizlerde, kordon kanı chitotriozidase enzim değerlerinin intrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüslerde SGA ve AGA olan gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p:0.0001$). Sonuç olarak eğer bir fetüste intrauterin gelişme kısıtlılığı var ise fetal kordon kanında chitotriozidase enziminin yüksek bulunacağı fakat aynı bilginin ise maternal kanda elde edilemeyeceği ortaya çıkmıştır.

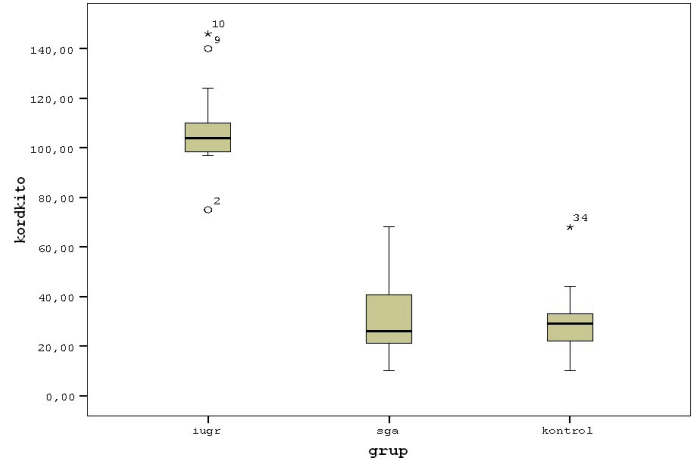
Kordon kanı chitotriozidaz enzim değerleri karşılaştırıldığında SGA ve AGA gruplarında arasında anlamlı fark izlenmemişken İUGK ile diğer gruplar arasında anlamlı fark olduğu izlenmiştir.

Maternal serum chitotriozidaz enzim değerleri karşılaştırıldığında SGA ve AGA ve İUGK gruplar arasında anlamlı izlenmemiştir. Ancak İUGK'li hastaların maternal kanlarında istatistiksel olarak anlamsız olsada değerler diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur.

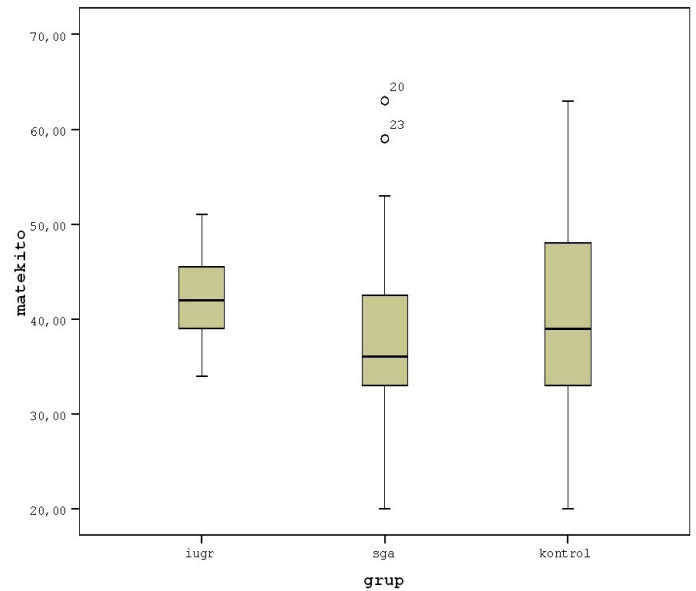
Tablo 1 incelendiğinde İUGK, SGA ve AGA gruplarının demografik özellikleri arasında belirgin bir fark olmadığı izlenmektedir.

Şekil 1 incelendiğinde İUGK grubunun kordon kanı chitotriozidase enzim düzeyleri SGA ve AGA gruplarına göre anlamlı derecede farklılık göstermektedir. SGA ve AGA grupları arasında fark yoktur.

Şekil 2 incelendiğinde maternal serum chitotriozidase enzim düzeyleri arasında her üç grup için belirgin bir fark olmadığı izlenmektedir.



Şekil 1. Kordon kanı chitotriozidase düzeyleri



Şekil 2. Maternal serum chitotriozidase düzeyleri

4. Tartışma

Rutin obstetrik polikliniklerine başvuran hastaların değerlendirilmesinde gestasyonel haftasının 10 persentil altında büyüme eğrisi çizen, düşük doğum ağırlığı beklenen gebelerin takibi hem aileler için hemde obstetrisyenler için kafa karıştırıcı bir durumdur. Öncelikle fetüsün yapısal olarak mı, yoksa büyümesinin mi kısıtlanmış olmasından mı küçük olduğunun belirlenmesi önem taşımaktadır.

Kişiselleştirilmiş büyüme eğrilerinin kullanılması hem hasta açısından hemde obstetrisyen açısından sık muayene gerektiren, çok sayıda ileri düzey ultrasonografik ekipman kullanım ihtiyacı doğuran, maliyetli ve de can sıkıcı bir durumdur. Obstetrisyen bir yandan İUGK' nı dışlamaya çalışıp, gereksiz invaziv işlem ve tetkik sayısını azaltmaya çalışırken; bir yandan da gerçek İUGK vakalarını SGA'dan ayıklayarak perinatal mortalite ve morbiditeyi düşürmeye çalışmaktadır.

Tablo 1. İUGK, SGA ve AGA grubunun demografik özellikleri

	Grup	N	Ortalama	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Alt değer	Üst değer
Apgar	İUGK	15	6,0667	,88372	,22817	5,5773	6,5561
	SGA	15	8,8667	,63994	,16523	8,5123	9,2211
	AGA	30	8,8000	,71438	,13043	8,5332	9,0668
	TOT	60	8,1333	1,40781	,18175	7,7697	8,4970
Anne yaşı	İUGK	15	28,0000	4,91354	1,26867	25,2790	30,7210
	SGA	15	27,8667	5,37011	1,38656	24,8928	30,8405
	AGA	30	28,3667	4,88123	,89119	26,5440	30,1893
	TOT	60	28,1500	4,93285	,63683	26,8757	29,4243
Doğum Haftası	İUGK	15	34,2667	,88372	,22817	33,7773	34,7561
	SGA	15	37,5333	,83381	,21529	37,0716	37,9951
	AGA	30	37,6333	6,84550	1,24981	35,0772	40,1895
	TOT	60	36,7667	5,05014	,65197	35,4621	38,0713
Gravida	İUGK	15	1,6000	,73679	,19024	1,1920	2,0080
	SGA	15	2,0000	,92582	,23905	1,4873	2,5127
	AGA	30	1,5333	1,00801	,18404	1,1569	1,9097
	TOT	60	1,6667	,93277	,12042	1,4257	1,9076
Bebek Doğ Ağırlığı	İUGK	15	1576,0000	160,65936	41,48207	1487,0298	1664,9702
	SGA	15	2272,0000	123,24192	31,82093	2203,7509	2340,2491
	AGA	30	3254,3333	384,05893	70,11925	3110,9234	3397,7433
	TOT	60	2589,1667	770,55404	99,47810	2390,1115	2788,2219
Umbadop	İUGK	15	3,6800	,36292	,09371	3,4790	3,8810
	SGA	15	2,2467	,41725	,10773	2,0156	2,4777
	AGA	30	2,2833	,39574	,07225	2,1356	2,4311
	TOT	60	2,6233	,72681	,09383	2,4356	2,8111
Uteradop	İUGK	15	4,6667	,64328	,16609	4,3104	5,0229
	SGA	15	1,8667	,20237	,05225	1,7546	1,9787
	AGA	30	1,8867	,23742	,04335	1,7980	1,9753
	TOT	60	2,5767	1,27138	,16413	2,2482	2,9051
Mcad	İUGK	15	3,5600	,25298	,06532	3,4199	3,7001
	SGA	15	4,8400	,29952	,07734	4,6741	5,0059
	AGA	30	4,9267	,41848	,07640	4,7704	5,0829
	TOT	60	4,5633	,68196	,08804	4,3872	4,7395
Ductus	İUGK	15	3,8133	,33989	,08776	3,6251	4,0016
	SGA	15	1,6600	,23238	,06000	1,5313	1,7887
	AGA	30	1,7067	,21324	,03893	1,6270	1,7863
	TOT	60	2,2217	,96007	,12394	1,9737	2,4697

Apgar: APGAR skorlaması, Bebek Doğ Ağırlığı: Bebek doğum ağırlığı, umbadop: Umbilikal arter dopler S/D oranı, Uteradop: Uterin arter dopler S/D oranı, Mcad: Middle cerebral arter dopler S/D oranı, Ductus: Ductus venozus dopler S/D oranı, tot:toplam.

1963 yılında Lubchenco tarafından gestasyonel haftasına göre beklenen doğum ağırlığının 10 persentil altında doğan bebeklerdeki artmış mortaliteye dikkat çekmesiyle İUGK' nin önemi artmaya başlamıştır (7). Günümüzde yapılan bütün klasifikasyonlar ve tanımlamalar 10 persentil büyüme eğrisi altında kalan fetüslerin kötü prognoza sahip öngörüsü ile yapılmaktadır.

Halbuki, gestasyonel haftası ile uyumlu doğum ağırlığına sahip termde doğan bazı yenidoğanların İUGK benzeri bulgular ortaya koyması kafa karıştırıcıdır. Sonuç olarak ultrasonografik olarak belirlediğimiz ölçümler aslında her şey demek değildir. Elimizdeki biyometrik verilerin her zaman işe yaramayacağı açıktır. Maternal yada kordon kanında biyokimyasal belirteçlerin ultrasonografiye üstün olacaktır. Bizim çalışmamızda yenidoğan kordon kanında gösterdiğimiz belirteç İUGK tanısı ile SGA ayırımında belirgin bir fark göstermektedir. Örneğin yenidoğanın umbilikal kordon kanındaki chitotriosidase enzim değeri 75 mmol/dl üzerinde ise fetüsün İUGK olma olasılığı %90 güven aralığında spesivite ve sensivitesi %90'ın üzerindedir. Sonuç olarak tek bir ultrasonografik ölçüm her şey demek değildir.

Bizim çalışmamız teorik olarak gestasyonel haftasına göre küçük fetüslerin, İUGK ve SGA ayırımını yapmak amacıyla, erken dönemde maternal serum örneğinden alınan kan örneği ile fetal değerlendirme yapılması amacıyla dizayn edilmiştir. Literatürde benzer teori ile üretilmiş çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamız sonucunda İUGK olan fetüslerin kan dolaşımında gerçektede fetal hipoksik ortamın yarattığını düşündüğümüz makrofaj aktivasyonunun olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda İUGK olan grupta kordon kanında anlamlı derecede chitotriosidase aktivitesini yüksek olarak izledik. Bu da bize İUGK da fetüsde anlamlı derecede hipoksiye bağlı makrofaj aktivasyonu olduğunu göstermektedir.

Maternal kanda, İUGK olan grup ile AGA ve SGA gruplarına göre chitotriosidase aktivitesini yüksek bulmamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Plasentanin bariyer etkisi nedeniyle birçok maddeye bakteriye, ilaca ve antijenlere karşı geçirgen olmadığını bilinmektedir. 600 dalton büyüklük üzerindeki materyaller plasentadan geçememekte ve özelleştirilmiş mekanizmalar ile geçiş sağlanmaktadır (8). Chitotriosidase enzimi protein yapısında olması ve yaklaşık 60 kilodaltonluk bir büyüklükte olması da maternal kanda geçişi zorlaştırmış olabilir.

Preeklampsi daha çok plasentanin maternal yatağı sorumlu tutulmaktadır. Aynı şekilde Madazlı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada İUGK' lı gebelerde maternal kanda chitotriosidase aktivitesi ve kord kanında da chitotriosidase

aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak ise hem maternal hemde fetal makrofaj aktivasyonu düşünülebilir.

İUGK da ise, makrofaj aktivasyonun fetal makrofajlarda olduğunu yaptığımız çalışma ile gösterdik. Maternal kanda chitotriosidase aktivitesinin yüksek olmamasının nedeni olarak İUGK da maternal makrofaj aktivasyonun gerçekleşmediği söylenebilir.

Fetal gelişim için gerekli nutrisyenler ve kan akımı sağlanamadığında İUGK karşımıza çıkmaktadır. Bu da plasentanin gestasyonel haftasına göre küçük olmasına neden olmaktadır (9). Özellikle İUGK li fetüslerin plasetasının gestasyonel haftalarına göre 24 persentilin altında olduğu ortaya çıkmıştır (10). Bu nedenle maternal kanda chitotriosidase enzim aktivitesinin preeklamsidekine benzer şekilde yüksek çıkmaması da azalmış plasenta volümü nedeniyle olabilecektir. Çalışmamızda plasental değerlendirme yapılmamış olması nedeniyle bu konuyla ilgili verimiz yoktur.

Yaptığımız çalışma sonunda büyüme potansiyeli genetik olarak küçük olan (SGA) fetüslerin doğum sırasında alınan kordon chitotriozidaz enzim seviyelerinin normal doğum ağırlığı ile doğan bebekler ile karşılaştırıldığında arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Bu da bize SGA ve normal doğum ağırlıklı fetüsler ile İUGK olan fetüsler arasında makrofaj aktivasyonu açısından belirgin bir fark olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle kordon kanının kordosentez yolu ile doğum öncesinde alınarak İUGK veya SGA ayırımında kullanılıp kullanılmayacağı diğer bir çalışma projesinde değerlendirilmesinin de önü bu çalışma sayesinde açılmış olmuştur.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: MU; veri toplama: MU; sonuçların analizi ve yorumlanması: MU; araştırma metnini hazırlama: MU. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2009).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: MU; data collection: MU; analysis and interpretation of results: MU draft manuscript preparation: MU. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Gulhane Military Medical Academy Ethics Committee (Protocol no. 2009).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. McIntire DD; Bloom SL; Casey BM; Leveno KJ Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999 Apr 22;340(16):1234-8.
2. Brinkman, J., Wijburg, F. A, Hollak, C. E., Groener, J. E, Verhoek, M., Scheij, S., Aten, J., Boot, R. G. and Aerts, J. M. Plasma chitotriosidase and CCL18: early biochemical surrogate markers in type B Niemann- Pick disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 28, 13–20. (2005)
3. Guo, Y., He, W., Boer, A. M., Wevers, R. A., de Bruijn, A. M., Groener, J. E., Hollak, C. E., Aerts, J. M., Galjaard, H. and van Diggelen, O. P. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 18, 717–722. (1995)
4. Barone, R., Simporè J., Malaguarnera, L., Pignatelli, S. And Musumeci, S. Plasma chitotriosidase activity in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin. Chim. Acta* 331, 79–85. (2003)
5. Barone, R., Di Gregorio, F., Romeo, M. A., Schiliro, G. And Pavone, L. Plasma chitotriosidase activity in patients with β -thalassemia. *Blood Cells Mol. Dis.* 15, 1–8. (1999)
6. Di Rosa, M., Dell’Ombra, N., Zambito, A. M., Malaguarnera, M. Nicoletti, F. and Malaguarnera, L. Chitotriosidase and inflammatory mediator levels in Alzheimer’s disease and cerebrovascular dementia. *Eur. J. Neurosci.* 23, 2648–2656. (2006)
7. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
8. Syme, MR, Paxton, JW, Keelan, JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:487.
9. Salafia, CM. Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:740.
10. Heinonen, S, Taipale, P, Saarikoski, S. Weights of placentae from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta* 2001; 22:399.