

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

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİNDE
ENDOJEN FAKTÖRLERİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERHAN DEMİRDAĞ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MERİH BAYRAM**

**ANKARA
TEMMUZ 2013**

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

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİNDE
ENDOJEN FAKTÖRLERİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERHAN DEMİRDAĞ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MERİH BAYRAM**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2010-136
proje koduyla desteklenmiştir.

**ANKARA
TEMMUZ 2013**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince içten ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin tüm aşamalarında desteğini gördüğüm hocam Sayın Prof.Dr.Merih Bayram'a, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkı ve emekleri bulunan tüm hocalarıma saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkıları nedeniyle İmmünoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof.Dr.Ümit Bağrıaçık'a ve immünoloji laboratuvarı teknisyenlerine teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince gece gündüz demeden, büyük bir keyifle birlikte çalıştığım kötü gün dostu asistan arkadaşlarıma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın tüm hemşire ve personellerine, beni büyüten, sabırla destekleyen anne ve babama ve her koşulda varlıklarıyla yanımda olan, bana güç veren eşime ve kızıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği.....	4
2.1.1. Tanımlamalar ve Standartlar	4
2.1.2. Etyoloji.....	11
2.1.2.1. Fetal faktörler.....	12
2.1.2.2. Maternal faktörler	15
2.1.2.3. Plasental faktörler	18
2.1.3. Klasifikasyon	19
2.1.3.1. Tip 1	20
2.1.3.2. Tip 2.....	22
2.1.3.3. Tip 3	23
2.1.4. Tanı	24
2.1.4.1. Uterus fundus yüksekliği	25
2.1.4.2. Sonografik ölçümler	25
2.1.4.3. Doppler Velosimetri	29
2.1.5. Önleme	32
2.1.6. Yönetim.....	33
2.1.7. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekelleri	37
2.2. Büyüme Faktörleri	37
2.2.1. Epidermal büyüme faktörü / Epidermal büyüme faktör reseptörü sinyal yolağı	38
2.2.2. Hücre Büyümesi ve Çoğalması Faktörleri	42

2.2.2.1. Hücre büyümesi	42
2.2.2.2. Hücre çoğalması	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. Hasta Seçimi	46
3.2. Materyallerin Toplanması.....	48
3.3. Kullanılan Yöntem.....	49
3.4. Verilerin Değerlendirmesi	53
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR.....	81
7. KAYNAKLAR	83
8. ÖZET	106
9. SUMMARY	108
10. ÖZGEÇMİŞ	110

KISALTMALAR

IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
SGA	: Small for gestational age
β -hCG	: β -human koryonik gonadotropin
PAPP-A	: Gebelikle ilişkili plazma protein-A
CMV	: Sitomegalovirüs
TTTS	: İkizden ikize transfüzyon sendromu
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
VKİ	: Vücut kitle indeksi
USG	: Ultrasonografi
CRL	: Baş popo mesafesi
BPD	: Biparietal çap
HC	: Baş çevresi
AC	: Karın çevresi
FL	: Femur uzunluğu
EFW	: Tahmini doğum ağırlığı
FBP	: Fetal biyofizik profil
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
BCAR1	: Breast cancer anti-estrogen resistance 1
CBL	: Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence
EPS8	: Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8
GRB2	: Growth factor receptor-bound protein 2
GAB1	: GRB2-associated binding protein 1
HBEGF	: Heparin-binding EGF-like growth factor
NCK2	: NCK adaptor protein 2
NUP62	: Nucleoporin 62kDa
RPS6KA5	: Ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 5
SHC1	: SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1
CCND1	: Cyclin D1

IL-2	: Interleukin 2
PDGFA	: Platelet-derived growth factor alpha polypeptide
PDGFB	: Platelet-derived growth factor beta polypeptide
PDGFRA	: Platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide
PPP2CA	: Protein phosphatase 2, catalytic subunit, alpha isozyme
RASA1	: RAS p21 protein activator (GTPase activating protein) 1
TP53	: Tumor protein p53
BCL2	: B-cell CLL/lymphoma 2
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
RAF1	: V-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1
TORCH	: Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes simpleks
OGL	: Oral glukoz yükleme testi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RT-PCR	: Reverse transcription polymerase chain reaction
PHLDA2	: Pleckstrin homology-like domain, family A, member 2
MEST	: Mesoderm Specific Transcript
IGF- II	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2
IGFBP1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1
AFP	: Alfa fetoprotein

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1.	Tekil canlı doğumu temel alan gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı (gr) persantilleri	8
Tablo 2.	Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri.....	55
Tablo 3.	IUGG grubundaki hastalarla kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri	62
Grafik 1.	IUGG 1'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation).....	56
Grafik 2.	IUGG 2'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation).....	57
Grafik 3.	IUGG 3'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation).....	58
Grafik 4.	IUGG 4'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation).....	59
Grafik 5.	IUGG 5'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation).....	60
Grafik 6.	IUGG 6'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation).....	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 1.	Gebelik yaşına göre küçük 1560 fetüste doğum ağırlığı persantili ile perinatal mortalite ve morbidite arasındaki ilişki	6
Şekil 2.	12 haftadan terme kadar olan gebelik sürecinde vücut ağırlığındaki artış yüzdesi	10
Şekil 3.	Fetal büyüme ve gelişme geriliğinin kompartmanlara göre sebepleri.....	11
Şekil 4.	Gerçek doğum ağırlığıyla, karın çevresi (AC) kullanılarak hesaplanan sonografik fetal ağırlığın ilişkisi.....	27
Şekil 5.	En derin vertikal amniyotik cep yöntemi ile belirlenen amniyotik sıvı volümünün, perinatal mortalite ile ilişkisi.....	29
Şekil 6.	Rezistans artışı ve protodiastolik çentiklenme ile birlikte uterin arter Doppler velosimetrisi.....	30
Şekil 7.	Normalden belirgin derecede anormale doğru giden fetal umblikal arter Doppler velosimetrisi	31
Şekil 8.	EGF sinyal yolağı	42
Şekil 9.	Kantitatif protein gen ekspresyonunun şematik gösterimi	50
Şekil 10.	Total RNA izolasyonu sonrasında cDNA elde edilmesinin ardından, PCR Array kullanılarak Real Time PCR cihazında ölçümün gerçekleştirilerek, data analizinin elde edilmesi	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) fetüsün kendi büyüme potansiyeline ulaşamaması olarak tanımlanır ve doğumda gestasyonel haftaya göre normalden daha düşük ağırlık ve vücut kitlesi ile karakterizedir (1). Düşük doğum ağırlığının, infantil mortalite ve morbiditeyle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Prematüre doğumun yanısıra IUGG, düşük doğum ağırlığının en önemli nedenlerinden biri olarak nitelendirilmektedir (2). IUGG, mortalite ve postnatal morbiditenin yanısıra, yaşayan çocuklarda sonrasında akut ve kronik pulmoner hastalıklar, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji ve prematür retinopatisi gibi komplikasyonlara eğilimi artırabilmektedir (3).

Fetüsün büyümesi, birbirini izleyen doku ve organ farklılaşması ve maturasyonu ile karakterizedir. Gelişimi, maddelerin maternal hazırlığı, ardından bu maddelerin plasental transferi belirler ve fetal büyüme potansiyeli genom tarafından yönetilir. Birçok faktörle ilişkili olduğu gösterilse de, normal fetal büyümeyi sağlayan başlıca hücresel ve moleküler mekanizmalar, iyi anlaşılammıştır (4). Fetal yaşamın erken dönemlerinde, temel belirleyici faktör fetal genomdur, fakat gebeliğin ilerleyen dönemlerinde çevresel, besinsel ve hormonal etkiler giderek artan öneme sahip olur (5). Fetal büyümeden sorumlu mekanizmalar genetik, nutrisyonel, plasental ve hormonal faktörleri kapsamaktadır. İlaç kullanımı, enfeksiyonlar gibi eksternal faktörlerle etkileşimle birlikte, yukarıda anlatılan faktörlerdeki değişimler yeterli olmayan fetal büyümeye yol açar (6).

İntrauterin gelişme geriliği'nin çoğu sebebi, maternal faktörler gibi primer olarak fetus, plasenta veya herikisini de etkileyen eksternal sebepler ve fetus veya plasentaya bağlı internal sebepler olarak alt bölümlere ayrılmıştır (7). Bu nedenle intrauterine çevrenin fetal büyüme ve gelişme sürecinde ana faktör olduğu söylenebilir (8). Fetal yaşam hızlı hücre çoğalması ve farklılaşma fazı ile karakterize bir dönem olup, bu sırada intrauterin çevreye zarar verecek bir faktör, hem doğum öncesi gelişimi, hem de erişkin hayatı boyunca devam edebilir yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri belirler (9).

İntrauterin gelişme geriliği etyopatogenezinin net olarak bilinmemesi dolayısıyla tedavisinin olmaması, engellenemeyen yüksek perinatal morbidite ve mortalite oranlarına ve yüksek sağlık gideri harcamalarına yol açmaktadır. IUGG saptanan, takiplerinin sıklığı nedeniyle çalışan bir gebenin iş kaybının yanı sıra, takibi yapan sağlık ekibinin harcadığı zaman ve yapılan tetkik giderlerinin toplamı ulusal ekonomiye yük oluşturmaktadır. Gelişme geriliği ile doğan yenidoğan için, giderlerin doğum sonrasında da devam etmesinin yanısıra, varolan yenidoğan üniteleri perinatal problemler nedeniyle artan talepleri karşılamakta güçlük çekmektedir. Gelişimi kısıtlı bebek sahibi olan aileler de hem gebelik boyunca, hem de doğum sonrası dönemde psikososyal sorunlar yaşamaktadır. Ayrıca neonatal dönemde perinatal asfiksi, serebral palsy, mekonyum aspirasyon sendromu, pulmoner hipertansiyon, nekrotizan enterokolit, bağışıklık sistemi bozuklukları gibi tedavileri sıkıntılı olan ve uzun süreçler alan hastalıkların ortaya çıkma riski artmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, intrauterin gelişme geriliği oluşturma potansiyeline sahip endojen faktörlerin etkisini tespit ederek, bu sayede moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasıdır. Bu amaçla; hücre büyümesi, hücre çoğalması ve epidermal büyüme faktör reseptör yolağında rol oynayan faktörlerin protein gen ekspresyonunda meydana gelen farklılıklar, plasenta düzeyinde incelenmiştir. Araştırma sonucunda ortaya çıkacak veriler, etyolojinin net olarak aydınlatılmasının yanısıra, perinatal izlemi daha iyi hale getirip, hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin uygulanmasına olanak vererek bu alanda özgün değer kazandıracaktır. Bu sayede, gebelik süresince ve doğum sonrası dönemde bu sorun için harcanan zaman ve giderlerin önüne geçileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

2.1.1. Tanımlamalar ve Standartlar

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG), fetusun potansiyel intrauterin tam büyüme sınırına ulaşamaması olarak tanımlanırsa da, gerçekte fetusun büyüme potansiyelini ölçebilecek gerçek bir yol yoktur. Fetus gestasyonel yaşa göre ağırlık eğrisi üzerinde 10. persantilin altında kaldığında IUGG olarak tanımlanır ve sıklıkla plasental yetersizlikle ilişkilidir (10). Hem büyüme spektrumunun alt ucunda bulunan normal fetusları, hem de ekstrensek (sigara gibi) ve intrensek genetik defektler (anöploidi gibi) gibi özel klinik durumlarda beklenen büyüme potansiyelini gösteremeyen fetusları kapsar. İntrauterin gelişme geriliği, gebeliklerin yaklaşık %5-10 kadarını etkilemektedir (11) ve perinatal mortalitenin ikinci ana nedenidir. Yüksek sıklıkla belirlenen prematüre doğum ve intrapartum asfiksinin yanında ölü doğumlar için yaklaşık %30 oranında hesaplanır. Ayrıca mekonyum aspirasyonu, metabolik ve hematolojik hastalıklar, kognitif disfonksiyon ve serebral palsi gibi neonatal komplikasyonlarla da ilişkilidir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, yetişkin hayatta yüksek insidansda koroner hastalıklar, arteryel hipertansiyon ve diyabet raporlanmıştır (12).

1963 yılında Lubchenco ve arkadaşları, gestasyonel yaş ile doğum kilosunu geniş serilerle karşılaştırarak, belirli gebelik haftasında olması gereken fetal boyutun normal değerlerini ortaya koymuşlardır ve herhangi bir gebelik

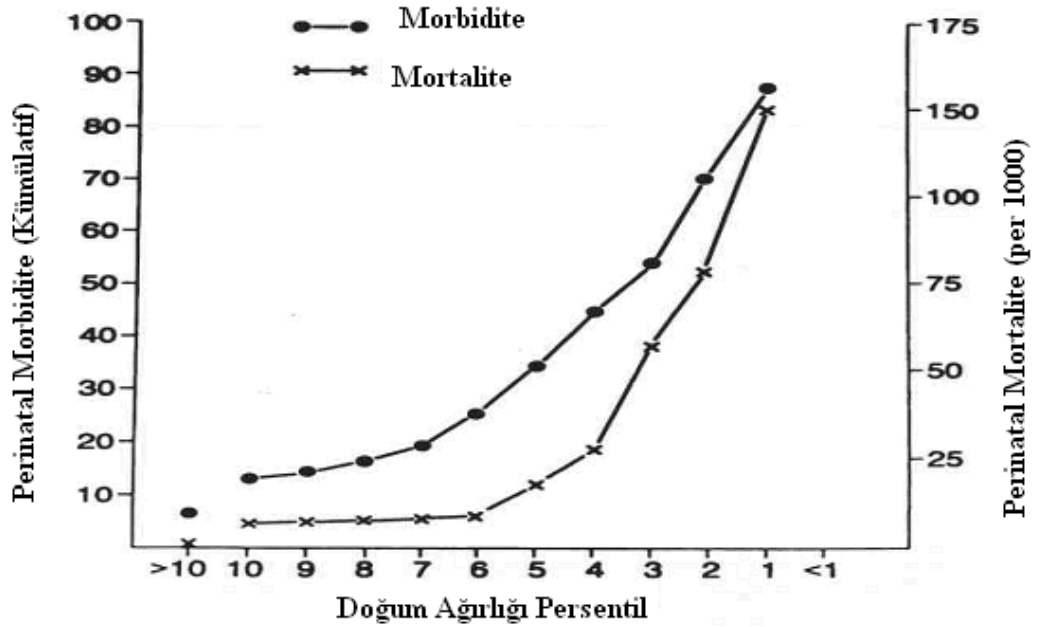
haftasındaki doğum ağırlığı 10. persantilin altındaysa mortalite ve morbiditede keskin bir artış tespit etmişlerdir (13).

1967 yılında Lubchenco ve Battaglia, gestasyonel yaşa göre kilosu 10.persantilden küçük olan bebekleri SGA (small for gestational age) olarak tanımlamışlardır. İnsidansını %10 olarak belirtmişler ve bu bebeklerin neonatal ölüm riskinde artış bulmuşlardır. Örneğin, 38 haftalık doğmuş ve gebelik yaşına göre küçük bir bebeğin neonatal mortalite oranı %1 iken, uygun doğum ağırlıklı bebekler de bu oran %0.2'dir (14). SGA, genelde IUGG ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır, fakat içerik olarak farklı durumları ifade eder. Gestasyonel yaş ve ağırlık gözönüne alınarak geliştirilmiş standart büyüme eğrilerine göre, 10 persantilin altında doğan her bebek SGA olarak tanımlanır. SGA olan fetus büyüme potansiyelini tamamlamıştır fakat IUGG olan fetus büyüme potansiyelini tamamlayamamıştır. Eğer fetusün büyüme eğrisi gestasyonel yaşa göre normal sınırlarda giderken, intrauterin bir sorun neticesinde büyümesi 10 persantilin altına düşerse, bu fetus IUGG olarak tanımlanır. SGA olan fetusün büyüme potansiyeli ise gebelik süresince genetik nedenlerden dolayı 10 persantilin altında seyreder.

1969 yılında Usher ve Mclean, fetal büyüme standartlarının gestasyonel yaşa göre ortalama bir ağırlık ile birlikte ± 2 standart sapma ile tanımlanan normal değerlere dayandırılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Bu tanıma göre IUGG sıklığı %10'dan %3'e düşmektedir (15). 1999 yılında McIntire ve arkadaşları 122.754 gebeliği inceledikleri çalışmalarında bu tanımın klinik olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (16).

1982 yılında Williams ve arkadaşları, 38-42.haftalar arasında 1500-2500 gram aralığında doğan bebeklerin, 10-90. persantil aralığında doğan bebeklerden 5-30 kat daha fazla perinatal morbidite ve mortaliteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. 1500 gram altındaki yenidoğanlarda risk katlanarak artmaktadır (17).

1995 yılında Manning, doğum ağırlığı 10.persantilden aşağı düştükçe, özellikle 3.persantilin altında, perinatal morbidite ve mortalitenin arttığını bildirmiştir (18) (Şekil 1).



Şekil 1. Gebelik yaşına göre küçük 1560 fetüste doğum ağırlığı persantili ile perinatal mortalite ve morbidite arasındaki ilişki

(Manning FA: Intrauterine growth retardation. In: Fetal Medicine. Principles and Practice. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317)

Fetal büyüme için doğum ağırlığına dayanan normal değerlere yönelik çok sayıda standart büyüme eğrisi tanımlanmasına rağmen, büyümenin etnik, cinsiyet,

sosyoekonomik çevre ve yükseklik gibi faktörlerden etkilendiği iyi bilinmektedir. Örneğin, yüksek irtifada yaşayan gebelerden doğan bebekler, deniz seviyesinde yaşayan gebelerden doğan bebeklerden küçüktür. Deniz seviyesindeki term bebekler ortalama 3400 gram, 1500 metre yüksektekiler 3200 gram ve 3000 metre yüksektekiler 2900 gramdırlar (19-22). Bu nedenlerden dolayı, büyüme eğrisi elde etmek için nasıl bir standart populasyon seçilmesi gerektiği net olarak aydınlatılamamıştır. Normal ve anormal insan fetusunun büyümesi hakkında bilinenlerin çoğu, gerçekte fetal büyümenin son noktası olan doğum ağırlığı standartlarına dayanmaktadır. Bu standartlar, *fetal büyüme hızını* yansıtmamaktadır. Aslında bu şekildeki doğum eğrileri, yalnızca tamamlanmamış büyümenin uç noktalarındaki risk altında olan büyümeyi yansıtmaktadır. Fetal büyüme oranı veya hızı seri sonografik antropometriyle hesaplanabilir. Büyüme hızındaki azalmanın perinatal mortaliteyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (23-24).

1996 yılında Alexander ve arkadaşları, tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantillerini göstermişlerdir (25) (Tablo 1).

Tablo 1. Tekil canlı doğumu temel alan gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı (gr) persantilleri

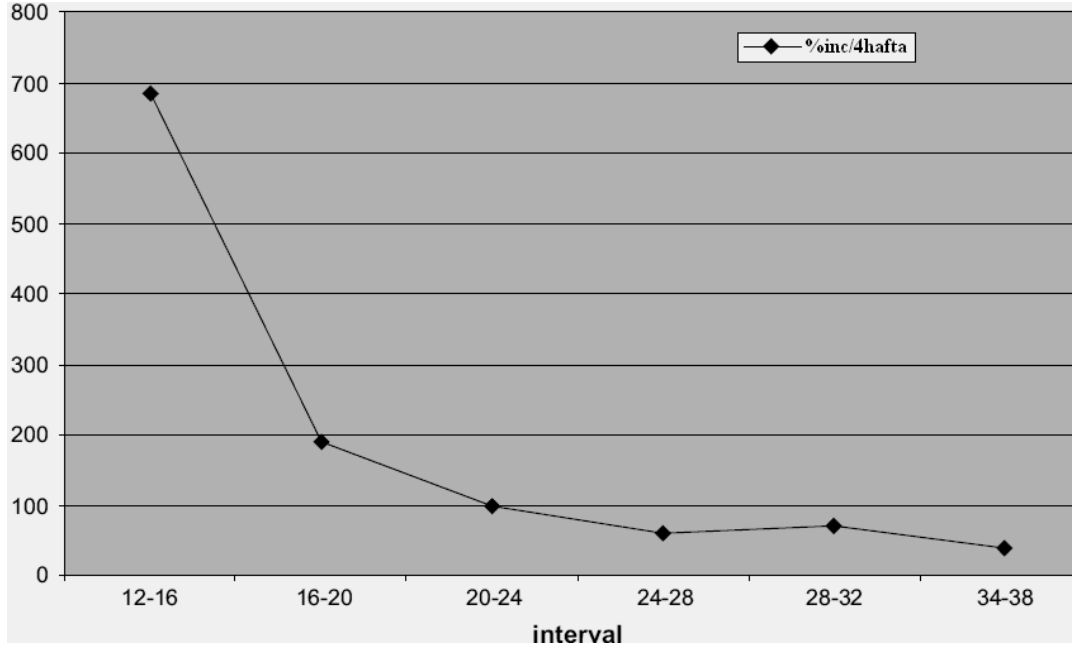
Yaş(hafta)	Persantil				
	5.	10.	50.	90.	95.
20	249	275	412	772	912
21	280	314	433	790	957
22	330	376	496	826	1023
23	385	440	582	882	1107
24	435	498	674	977	1223
25	480	558	779	1138	1397
26	529	625	899	1362	1640
27	591	702	1035	1635	1927
28	670	798	1196	1977	2237
29	772	925	1394	2361	2553
30	910	1085	1637	2710	2847
31	1088	1278	1918	2986	3108
32	1294	1495	2203	3200	3338
33	1513	1725	2458	3370	3536
34	1735	1950	2667	3502	3697
35	1950	2159	2831	3596	3812
36	2156	2354	2974	3668	3888
37	2357	2541	3117	3755	3956
38	2543	2714	3263	3867	4027
39	2685	2852	3400	3980	4107
40	2761	2929	3495	4060	4185
41	2777	2948	3527	4094	4217
42	2764	2935	3522	4098	4213
43	2741	2907	3505	4096	4178
44	2724	2885	3491	4096	4122

(Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol. 1996; 87:163)

İntrauterin gelişme geriliği insidansı anne yaşı, etnik köken, cinsiyet, yüksek irtifada yaşama, sosyokültürel düzey, parite gibi faktörlerden etkilenmektedir. Çok genç veya çok yaşlı annelerin bebekleri küçük olmaya meyillidir. Erkeklerde doğum kilosu daha azdır. Deniz seviyesinden yüksekte yaşayan gebeler, düşük oksijen basıncı nedeniyle doğum kilosu daha küçük bebek doğururlar. Asya ırkında doğum kilosu daha düşüktür. Sosyokültürel seviye düşükçe, yetersiz beslenme ile açıklanamayan düşük doğum ağırlığı vardır. İlk

kez doğum yapanların ve grandmultiparların bebekleri daha düşük ağırlıkta olma eğilimindedir (26).

1998 yılında Lin ve Santoloya-Forgas hücre büyümesini üç ardışık faza ayırmışlardır. İlk 16 haftada hiperplazinin başlangıç fazı gerçekleşir ve hücre sayısındaki hızlı artış ile karakterizedir. 32. haftaya kadar uzayan ikinci faz ise hem hücresel hiperplaziyi, hem de hipertrofiyi içerir. 32.haftadan sonra, fetal büyüme hücresel hipertrofi aracılığıyla olur ve bu faz sırasında yağ ve glikojen depolanması meydana gelir (27). Bu üç büyüme fazına karşılık gelen büyüme oranları 15.haftada 5gr/gün, 24.haftada 15-20 gr/gün, 34.haftada 30-35 gr/gün'dür (18). Normal fetal büyüme, doğrusal olmayan bir yol izlemektedir. Haftalık kilo kazanımı en fazla 3.trimesterde görülmesine rağmen, yüzde olarak düşünüldüğünde, en yüksek haftalık büyüme oranı gebeliğin erken dönemlerinde görülmektedir (28) (Şekil 2). Bu durum, organogenez oluşurken, konsepsiyondan 2.trimester ortasına kadar olan erken gebelik dönemindeki çok hızlı hücre bölünmesinin yansımasıdır. Daha sonrasında fetal büyüme, yeni hücre üretiminden daha çok doku ve organların maturasyonu ve hipertrofisinden dolayı artmaktadır.



Şekil 2. 12 haftadan terme kadar olan gebelik sürecinde vücut ağırlığındaki artış yüzdesi

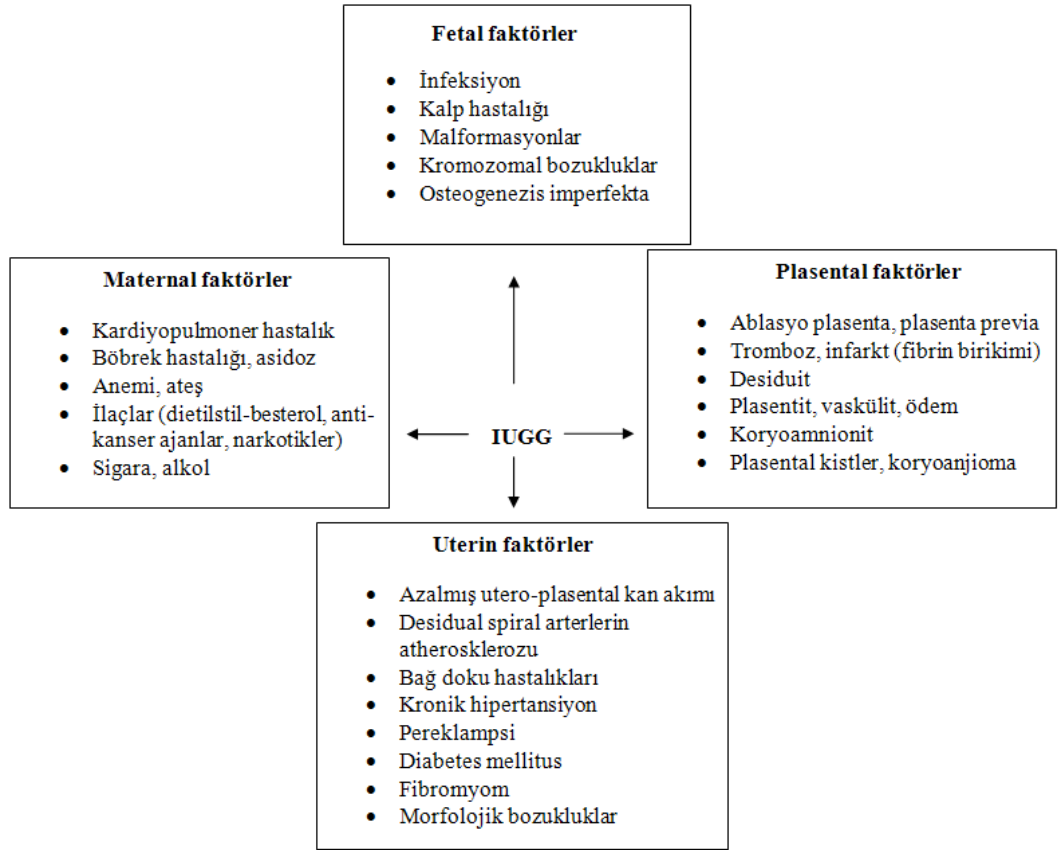
(Potter EL & Craig J (1972) Pathology of the Fetus and Infant. Year Book Medical Publishers, Chicago; Gruenwald P & Minh HN. Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. Am J Clin Pathol 34:247–253, 1960)

Fetal ve plasental büyüme, substrat varlığı ve endokrin veya parakrin iletişimin kombinasyonu ile düzenlenir. Glukoz ve aminoasitler, fetal pankreasdan insülin salınımını uyarır ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2'nin ardışık salınımı fetal büyüme ve farklılaşma için asıl uyarıcıyı sağlar (29). Leptin, fetal pankreatik büyümeyi ve transplasental aminoasit ve yağ transportunu uyarır. Dolayısıyla, fetal vücut yağ içeriği ve vücut oranlarının önemli bir modülatörü olabilir (30,31).

Fetal büyüme, fetusün genetik büyüme potansiyeli, plasentanın fetusün gelişimi için oksijen ve besin transfer etme yeteneği ve annenin bunları plasentaya

taşıma yeteneği gibi bileşenlere bağlıdır (32). Bu komponentleri etkileyecek bir patoloji, fetusün normal gelişimini kısıtlayarak IUGG gelişmesine yol açar.

İntrauterin gelişme geriliği nedenleri aşağıda şekil 3’de genel olarak gösterilmiştir (33).



Şekil 3. Fetal büyüme ve gelişme geriliğinin kompartmanlara göre sebepleri

(James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy: Management options. 3rd ed. Elsevier Saunders, 2006; p:242)

2.1.2. Etyoloji

İntrauterin gelişme geriliği etyolojisi multifaktöryeldir. Utero-plasental yetersizliğin sonucu olarak maternal ve fetal sebeplere bölünebilir ve etyolojik faktörlerin birbiriyle örtüşmesi nadir değildir (6).

2.1.2.1. Fetal faktörler

1. Kromozomal değişiklikler:

Trizomi 13, 18 ve 21 gelişme geriliğine, özellikle de erken ortaya çıkan IUGG'ne %5-20 kadar katkıda bulunur (27). Otozomal trizomili fetusların plasentalarının tersiyer villuslarında küçük musküler arterlerin sayıları azalmıştır (34). Fazla olan kromozom türüne bağlı olarak gelişme geriliği olabilir. Örneğin, trizomi 21'de gelişme geriliği genellikle hafiftir. Hem femur boynunda kısalık, hem de orta falanks hipoplazisi bu anöploidide sıklıkla artmıştır (35). Trizomi 18'de ise fetal büyüme hemen her zaman etkilenmiştir ve büyüme kısıtlılığı, 1.trimester gibi erken dönemlerde de saptanmıştır. Trizomi 21'den farklı olarak, trizomi 13 ve 18'de baş-popo mesafesinin beklenenden kısa olduğu saptanmıştır (36,37). 2.trimester boyunca uzun kemiklerin ölçümleri tipik olarak gebelik haftasına göre 3.persantilin altına düşer ve üst ekstremitelerde daha ağır olarak etkilenir (38). Visseral organ büyümesi de etkilenir (39). Trizomi 13 ve 22'li fetuslarda bir dereceye kadar gelişme geriliği vardır, fakat genellikle 18'de olduğu kadar ağır değildir (40). Plasentadaki trizomi 16 (ya da diğerleri) yamaları, yani plasentaya sınırlanmış mozaizm, daha önce açıklanamamış birçok büyüme kısıtlılığı olgusunun oluşumundan sorumlu olabilen plasental yetmezliğe neden olabilir (41,42).

Anöploidi riski olan gebeleri saptamak için yapılan ilk trimester tarama programları, karyotiple ilişkisiz olarak fetal büyüme kusitliliği riski olan gebelikleri rastlantısal olarak saptayabilirler. 2004 yılında Krantz ve arkadaşları, normal kromozom yapısına rağmen, serbest β -human koryonik gonadotropin (β -

hCG) ve gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) düzeylerinin aşırı düşük olduğu olgularda gelişme geriliği riskinin arttığını saptamışlardır (43). Benzer bulgular, birinci ve ikinci trimester risk değerlendirme (FASTER) çalışması araştırma konsorsiyumu tarafından yapılan, ikinci trimester dördü tarama programında da bildirilmiştir. Birden fazla belirteçte anormallik, tek belirteçten daha güçlü bir şekilde azalmış büyümeyle ilişkiliydi (44).

2. Genetik sendromlar:

İnsülin benzeri büyüme faktörü üretimini belirleyen mutasyonlar gibi gen mutasyonları gelişme geriliğine yol açabilir. İnsülin benzeri büyüme faktörü tip 1 reseptör gen mutasyonları pre ve postnatal gelişme geriliğinde belirlenmiştir (45). Osteogenezis imperfekta gibi birçok kalıtsal sendrom fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidir (35).

3. İntrauterin enfeksiyonlar:

Viral enfeksiyonlar plasentit, vasküler endotel lezyonları ve fetal viremi ile birlikte direk hücre çoğalmasında inhibisyonu, obliteratif anjiyopati, kromozom rüptürleri ve sitolize neden olabilir. Fetal enfeksiyonlar, gelişme geriliğinin %5-10 kadarında belirlenir. Özellikle de rubella, sitomegalovirüs (CMV), varisella zoster virüsü ve toksoplazma gondi enfeksiyonları IUGG'ne sebep olur (46).

CMV, doğrudan sitoliz, nekroz ve fonksiyonel hücrelerin kaybı ile ilişkilidir. Ardından mononükleer infiltrasyon, fibrozis ve kalsifikasyon oluşur. Virüslerle immünglobulinlerin yaptığı kompleksler, hasarı daha da ağırlaştırarak hücre yapısını bozar. CMV enfeksiyonlarına yaklaşık %40 oranında IUGG eşlik etmektedir (47-50). Rubella, küçük damarların endotelini yıkarak vasküler

yetmezliğe neden olur ayrıca hücre bölünmesini ve sayısını da azaltır. Konjenital rubella sendromu olan fetuslarda yaklaşık %60 oranında IUGG görülebilir (51-53). Toksoplazmozis, gelişme geriliğiyle ilişkili en fazla görülen protozoa enfeksiyonudur. Plasental villuslarda %20'lik bir toksoplazmozis hasarının olması, belirgin olarak düşük doğum ağırlığıyla sonuçlanmaktadır (54-58). Hepatit A ve B, preterm doğumla ilişkilidir, fakat fetal büyümeyi de etkileyebilir (59).

4. Çoğul gebelikler:

Gelişme geriliğinin önemli bir nedenidir. Bu gebeliklerin yaklaşık %15-30 kadarında gelişme geriliği olabilir ve ikizden ikize transfüzyon sendromunun (TTTS) etkilediği monokoryonik gebeliklerde sık görülür. 28-30.haftaya kadar çoğul gebeliklerdeki fetuslar, tekil gebeliklerdeki fetuslara benzer olarak büyürler, fakat bu dönemden sonra büyüme hızı %15-20 kadar azalır (60). Fetus sayısı arttıkça, örneğin; ikiz gebeliklere kıyasla, üçüz gebeliklerde, fetusun normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmaması sebebiyle daha sık IUGG görülür (61). Fetal redüksiyon sonrası ikize indirgenen gebelerde ise spontan ikiz gebeliklere kıyasla daha sık IUGG olduğu görülmüştür (62).

5. Doğuştan metabolizma bozuklukları:

Nadir olmasına rağmen, gelişme geriliği etyolojisine katılmaktadır (45).

2.1.2.2. Maternal faktörler

1. Klinik koşullar:

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının hepsinde, utero-plasental perfüzyonun azalmasına bağlı olarak gelişme geriliği 2-3 kat artar. Yetersiz trofoblastik invazyonun preeklampsi ve IUGG ile kuvvetli ilişkisi vardır (63). Preeklampsi, gelişme geriliğine neden olabilir ve eğer 37.haftadan önce görülürse, preeklampsinin ağırlığının bir belirtecidir (64-66). Ayrıca vaskülopatiyle birlikte olan insülin bağlı diabetes mellitus, siyanotik kardiyopatiler, restriktif pnömopatiler, ağır renal kondüsyonlar, otoimmün hastalıklar (kollajen hastalıkları, antifosfolipid antikor sendromu), herediter veya kazanılmış trombofili, hiperhomosistenemi ve ciddi anemi de gelişme geriliğine yol açabilir (67,68).

Kronik renal nefropatide altta yatan hipertansiyon ve gelişen damar hastalığı sonunda IUGG gelişir (69,70). Diabetli gebelerde, konjenital malformasyonlara veya ilerlemiş damar hastalığına bağlı IUGG gelişebilir. Gelişme geriliği olasılığı, diabete bağlı olan nefropati ve retinopati gelişimiyle, özellikle birlikte olduklarında artar (71). Maternal anemide çoğu zaman gelişme geriliği olmaz, fakat orak hücreli anemide arkuat arterlerde oluşan oraklaşma ve diğer kalıtsal anemilerde IUGG görülür (72-74). SLE (sistemik lupus eritematozus)'de ve kanda dolaşımda bulunan otoantikorlar ve lupus antikoagülanına bağlı plasental infarktüs ve intervillöz trombüsler oluşur ve gelişen plasental patoloji sonucunda IUGG gelişir. Antifosfolipid antikor sendromunda da benzer mekanizma vardır (75).

2. Nutrisyonel hastalıklar:

Gebelik öncesindeki kronik malnutrisyon, prematürite ve gelişme geriliğinin sonucu olarak yaklaşık %40 oranında düşük doğum ağırlığıyla ilişkilidir. Mortalite oranları yaşamın ilk 1 yılında 4 kat fazladır (76). Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan ve gebelik boyunca, özellikle 2.trimesterde yetersiz kilo alımı sonucunda IUGG olabilir (77,78). Yetersiz beslenen gebelerde, mikrobeseleyici desteği yararlı olabilir. Bu desteği alan gebelerden doğan bebeklerde, erken mortalite ve düşük doğum ağırlığı riskinin azaldığı gösterilmiştir (79). Açlığın fetal büyüme üzerindeki etkileri, en iyi 2.Dünya savaşında Alman işgali altındaki Hollanda'da izlenmiştir. Diyet alımı günlük 600 kkal ile sınırlandırılan gebelerin doğurdukları bebeklerde ortalama 250 gr kadar azalma olmuş, fakat mortalite oranları belirgin bir şekilde artmıştır (80). Fetal kurtarma hipotezine göre, eğer malnutrisyon gelişirse fetusda periferik insülin direnci oluşur ve besinlerde yeniden dağılım olur. Bunun sonucunda, glikoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği meydana gelir (81).

3. İlaç kullanımı:

Sigara kullanımı, gelişme geriliğinin dikkat çeken ve önlenabilir bir sebebidir. Karbonmonoksit maruziyeti, fetal hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin azaltır ve nikotin, maternal katekolaminlerin serbest kalmasını artırarak plasental perfüzyonu azaltır. Sigara kullanımı miktarı, gelişme geriliğinin derecesi ile direk ilişkilidir. Pasif içicilik, ilaç kullanımı (kokain, eroin ve diğerleri), alkol, teratojenik ilaçların dikkatsizce kullanımı (antikonvulzanlar,

warfarin, antineoplastik ajanlar ve folik asit antagonistleri), radyasyon maruziyeti, yüksek irtifada yaşamak da aynı derecede gelişme geriliği etyolojisinde yer almaktadır (82). Ayrıca, organ transplantasyonu için kullanılan antirejeksiyon immün süpresyon ilaçlarının, gelişme geriliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Son yıllarda, gebelik sırasındaki kafein kullanımı da büyüme kısıtlılığıyla ilişkili bulunmuştur. Azalmış büyümenin, kafein metabolizmasını yavaşlatan fenotipik bir enzimin ekspresyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (84).

4. Yapısal olarak küçük anneler:

Küçük annelerin tipik olarak küçük bebekleri vardır. Eğer anne gebeliğe başlarken 45 kg'ın altında ise, gebelik yaşına göre SGA bebek doğurma riski en az 2 kat artar (85). Ek olarak, annede IUGG olması gibi anneden geçen doğum ağırlığı üzerindeki nesiller arası etkiler, bebeğin IUGG olması için bir risk faktörüdür (86,87).

5. Diğer faktörler:

İrk/etnisite, stres, depresyon da IUGG nedeni olabilir (6). Ayrıca, infertilite öyküsü olan kadınlar, infertilite tedavisi uygulansın veya uygulanmasın gebe kaldıklarında, gebelik yaşına göre küçük bebeğe sahip olma riskleri artmıştır (88).

Son yıllarda, homosistein düzeylerini etkileyen folat metabolizma yolundaki SHMT1 (1420)T varyantının gelişme geriliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (89). Benzer olarak, MTHFR C677T'nin, büyüme kısıtlılığı için bir belirteç olabileceği saptanmıştır (90). Fakat kalıtımın rolünü doğrulamak için büyük çalışmalar gereklidir.

Gebedeki uterin myom veya uterusun morfolojik bozukluklarında da, plasentanın dolaşımının bozulmasına bağlı olarak IUGG gelişebilir.

2.1.2.3. Plasental faktörler

Plasenta, kompleks, kısa biyolojik ömrü olan, iki farklı organizmadan köken alan hücrelerden oluşan tek organdır. Besin ve gazların anneden fetuse transferinde ve fetal metabolizma ürünlerinin eliminasyonunda hayati öneme sahip bir organdır (91). Büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlarının sentez ve salınımında etkin olan bir endokrin organ gibi hareket etme kapasitesinin yanında, fetusu patojenlere karşı koruyan bir bariyer gibi fonksiyon görür (92). Plasentada anne ve fetal dolaşım arasındaki etkileşimler, uygun besin ve oksijen transferinde temeldir. Bu adaptasyonun, trofoblastik dalga migrasyonu olarak adlandırılan fizyolojik sürecin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin 6 ve 12.haftaları arasında, spiral arterlerin intradesidual segmentleri de dahil olmak üzere, sitotrofoblastlar desidual dokuları invaze eder. Endovasküler invazyonun spiral arterlerin intramyometrial bölümüne kadar ilerlerleyip musküler ve elastik bariyerin kaybedildiği (fibrin matriks ile yer değiştirilir) ikinci dalga 16 ve 18.haftalar arasında ortaya çıkar ve lokal vazokonstrüktör ajanlara düşük duyarlılığın yanında, akışa karşı dirençte bir azalma belirlenir (93,94).

Trofoblastik migrasyon sırasında, spiral arterlerin musküler ve elastik kısımlarının destrüksiyonu olmazsa yetersiz plasantasyon olur ve akıma karşı direncin arttığı bir bölge oluşur. Böylece, intervillöz alanın beslenmesi azalır ve vazokonstrüktör elementlerin daha fazla etki imkanı olur. Anormal plasantasyon,

spiral arteriollerin myometrial kısımlarına trofoblastik invazyonun olmadığı zaman ortaya çıkan durum olarak tanımlanır (95). Bu durum olduğunda, gelişme geriliği ve preeklampsi sıklığı artmaktadır. Bu azalmış utero-plasental perfüzyon, maternal vasküler hastalıklarla ilişkili olup, gelişme geriliğinde yaklaşık %25-30 olarak hesaplanır ve anomalili olmayan fetuslarda en sık görülen sebeptir (6).

Plasenta dekolmanı, plasenta previa, yaygın infarktüs, koryoanjioma, umblikal arter trombozu, marjinal yada velamentöz kordon insersiyonu gibi plasental patolojilerde de utero-plasental yetmezliğe bağlı olarak gelişme geriliği olabilir. Başka bir şekilde açılanamamış fetal gelişme geriliği ve görünürde plasentaları normal olan bazı gebelerde, normal büyümüş fetuslarla karşılaştırıldığında, utero-plasental kan akımı azalmıştır (96-98). Endotel disfonksiyonuyla birlikte anormal plasentasyon, fetal büyüme kısıtlılığına da neden olabilir (99).

Etyolojik faktörleri göstermek, neonatal morbidite ve mortalite açısından gelişme geriliği olan fetusun prognozunu belirlemek için önemlidir.

2.1.3. Klasifikasyon

Normal fetal büyüme, daha önceden belirlenmiş genetik büyüme potansiyeli ve fetus, plasenta ve annenin sağlığı arasındaki etkileşimin yansımasıdır. Normal fetal büyümede, gebeliğin ilk 16 haftasında hücre hiperplazisi fazı olur. 16 ve 32.haftalar arasında, aynı anda hiperplazi ve hücre hipertrofinin olduğu, hücrelerin hem sayısının hem de boyutunun arttığı faz gelişir. 32.haftadan sonra hücrelerin boyutunun çok hızlı bir şekilde arttığı selüler

hipertrofi dönemi olur (27). Normal fetal büyüme formunun bu paterni, gelişme geriliğinin klinik sınıflaması için temel oluşturmaktadır (6).

1977 yılında Campbell ve Thoms baş/abdomen çevresi oranını (HC/AC) kullanarak IUGG olan fetusleri tanımlamışlardır. Yaklaşık 500 normal fetusu inceledikten sonra HC / AC oranı normlarını oluşturmuşlar ve uteroplasental yetmezlik riski altında olan 31 fetusu, bu normları kullanarak değerlendirmişlerdir. HC /AC oranı %95'in üzerinde olan fetusların, %70'ini asimetric olarak tanımlamışlardır. Sonuç olarak fetusleri, *simetrik* veya orantılı küçük ve abdominal çevrenin orantısız küçük büyümesinden dolayı *asimetrik* olarak ayırt etmişlerdir (100).

Gelişme geriliği 3 tip olarak sınıflandırılır:

2.1.3.1. Tip 1

Simetrik veya düzenli gelişme geriliği, fetal büyümenin intrinsek potansiyelinin azalması olarak tanımlanır. Kafa ve abdomen boyutunun her ikisinde de orantılı bir azalma vardır. Bu durum ultrasonografik (USG) olarak fetal biyometri yapıldığında, biparietal çapın, kafa çevresinin, abdominal çevrenin ve ayrıca femur uzunluğunun azalmasıyla kanıtlanabilir. Bu fetusler, büyüme paternlerinin hücresele hiperplazi fazında, yani gebeliğin erken döneminde meydana gelen etyolojik bir sebepten etkilenir (6). Preeklampsi ve ilişkili uteroplasental yetmezliğe bağlı çoğu preterm bebeğin, çağdaş düşünceden farklı olarak simetrik büyüme bozukluğuna sahip olduğu saptanmıştır (101). Beyin gelişimi bu

tip gelişme geriliğinde kötü olduğu için, santral sinir sistemi anomalisi gelişme riski yüksek olmaktadır. Postnatal gelişim (catch up), bu bebeklerde daha kötüdür.

Bu tipin 2 subtipi vardır:

1. Normal küçük fetusler: Büyümedeki azalma 30-32.haftalardan önce olur ve bunlar ayrıca normal beslenmeyle birlikte simetrik veya orantılı harmonik (uyumlu) olarak da sınıflandırılır. Baş çevresi doğum kilosuna uyar, fakat gebelik yaşına uymaz. Bu neonataller, kesinlikle normaldir ve ayrıca konstitusyonel (yapısal) küçük fetuslar olarak bilinirler, gelişimlerinde 2-3 haftalık bir gecikme vardır ve genel olarak, gelişme geriliğinin bu tipi komplikasyonlarla ilişkili değildir (6).

2. Konjenital anomalili fetusler: Kromozomal veya genetik değişimlerle birlikte embriyonik veya fetal büyümede erken bir azalma olur. Genel olarak, bunlar ciddi erken gelişme geriliğine ilerler ve hayatta kalan fetuslarda kötü perinatal sonuçlarla birlikte nöronların sayısında azalma olur (6). Genel bir kural olarak, malformasyonların ağırlığı arttıkça, fetusun SGA olma olasılığı artmaktadır. Bu kural, özellikle kromozom anomalisi veya ciddi kardiyovasküler malformasyonu olan fetuslarda geçerlidir (35). 2 anomalide sıklık %20 iken, 9 anomalide sıklık %60'a kadar çıkmaktadır (102).1991 yılında Van Vugt ve arkadaşları, 13704 anomalili fetusda yaptıkları çalışmalarında, IUGG sıklığını bu fetuslarda %22 olarak tespit etmişlerdir (103).

2.1.3.2. Tip 2

Büyümede lineer bir değişim vardır ve gebeliğin geç döneminde (30-32. haftalardan sonra, hücrel hipertrofi fazında) ortaya çıkar. Bu fetuslar, **asimetrik veya non-harmonik (uyumlu olmayan)** olarak tanımlanır. Baş evresi ve uzunluk, gebelik yaşına ağırlıktan daha fazla uymaktadır ve fetuslar belirgin biçimde distroftiktir. Asimetrik geşişme geriliği olan fetuslar yalnızca azalmış abdominal volüm ve boyuta sahiptir. Abdominal evre anlamlı olarak azaltılmışken, biparietal ap (BPD) ve uzun kemikler, gestasyonel yaşa göre büyüme eğrisinde 10. persantilin üzerinde kalmıştır. Serebellum, gestasyonla korelasyonun doğru zamanlaması için önemli bir organdır ve fetus içinde boyutu neredeyse değişmeden bulunmaktadır. Bundan dolayı, gestasyonel yaşın tanısında büyük güvenilirlik sağlamaktadır. Organlardaki hücre sayısı sıklıkla normaldir, fakat özellikle akciğer ve böbreklerdeki düşük hücre kitlesi, daha ciddi hastalarda (3.persantilin altında) olabilir. Plasental yetersizlik, asimetrik geşişme geriliğinin primer etyolojik faktörüdür. Fetal hipoksemi ve asidemi, geşişme geriliğinin bu tipi ile ilişkilidir ve erişkin hayattaki kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (6)

Asimetrik büyüme kısıtlılığında, glukoz transferi ve karaciğer depolarının azalmasının sonucunda, hücre sayısı değil özellikle boyutu etkilenecektir ve fetusun karın çevresi, karaciğer boyutunun yansıması olarak azalacaktır. Bu tip somatik büyüme kısıtlılığının oksijen ve besinlerin beyne yönlennesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu durumda, beyin koruyucu etkinin sonucu olarak, normal beyin ve baş gelişimi devam eder. Normalde fetal beyin, rölatif

olarak büyük ve karaciğer küçüktür. Buna bağlı olarak, son 12 hafta boyunca genellikle yaklaşık 3:1 oranındaki beyin ağırlığının karaciğer ağırlığına olan oranı, ciddi büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde 5:1 veya daha fazla oranda artabilir (104). Asimetrik IUGG, tipik olarak kazanılmış plasental patolojinin sonucudur (32).

2000 yılında Dashe ve arkadaşları, 8722 ardışık tekil canlı doğumu inceledikleri çalışmalarında, sonografik olarak baş-abdomen çevresi asimetrisi büyüme kısıtlılığı olan fetusların yalnızca %20 kadarında gösterilmiş olsa da, bu fetuslarda intrapartum ve neonatal komplikasyon riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Normal büyüme gösteren fetuslarla karşılaştırıldıklarında, simetrik büyüme kısıtlılığının daha çok normal, genetik olarak belirlenmiş kısa boyu simgelerken, asimetrik büyüme kısıtlılığının ise anlamlı bir şekilde bozulmuş fetal büyümeyi işaret ettiği sonucuna varmışlardır (105).

2008 yılında Roza ve arkadaşları, yeni yürümeye başlayan 935 çocuğu izledikleri ve beyin koruyucu etki görüşünü sorguladıkları çalışmalarında, dolaşımın yeniden düzenlendiği (beyin koruyucu etki) bebeklerde davranış sorunlarının insidansının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (106).

2.1.3.3. Tip 3

Tip1 ve tip2 gelişme geriliği mekanizmalarıyla ilişkili olarak gelişir. Değişiklikler 2.trimester sırasında, yani hiperplazi ve hipertrofi fazında olur. Bundan dolayı, gebeliğin erken evresinde ortaya çıkar ve fetus semiharmonik büyüme gösterir ve hipotrofik dış görünüşü vardır. Etyoloji ve patogenezi, fetusu etkileyen toksik ajanlar (illegal veya tedavi için ilaç kullanımı ve toksinler)

yanında, embriyonik enfeksiyonlarla (rubella, CMV, toksoplazma ve diğerleri) ilişkilidir (6).

2.1.4. Tanı

Tanı, klinik veriler ve çalışmalar üzerinden uygulanır. İlk olarak, gelişme geriliğinin şüphesi ve kesinleştirilmesinde, gestasyonel yaşın belirlenmesi zorunludur. Özellikle erken gebelikte, ultrasonografik parametreler kullanarak gestasyonel yaşın belirlenebilmesindeki doğruluk daha iyi sağlanır. Baş-popo mesafesi (CRL=Crown-rump length), tıpkı 28.haftaya kadar biparietal çapta olduğu gibi, ilk trimesterde gebelik yaşının belirlenmesinde 5-7 günlük bir hata verebilir; diğer taraftan, temelde son adet tarihi günü ile bilgilendirilmiş mükemmel bir klinik öykü 14-28 günlük hata verebilir (107). Bu nedenle, tercihen ilk trimesterde, son adet tarihi temelinde, gestasyonel yaşın ultrasonografi yoluyla her zaman kesinleştirilmeye ihtiyacı vardır.

Klinik bilgiler arasında, dikkatli bir prenatal öykünün IUGG risk faktörlerini belirlemede önemli olduğu göze çarpmaktadır. Bunlar arasında, araya giren maternal olaylar, geçmiş obstetrik öykü (Gelişme geriliği ve/veya malformasyonlu düşük doğum ağırlıklı yenidoğan öyküsü) ve IUGG'ne dahil bir etyolojik faktöre maruziyet ile birlikte şimdiki öykü yer almaktadır (6). Gebelik yaşının erken belirlenmesi, maternal kilo alımına dikkat edilmesi ve gebelik boyunca uterin fundal büyümenin dikkatli ölçümü sayesinde, düşük riskli gebelerde birçok anormal fetal büyüme olgusu tanımlanabilir. Gelişme geriliği olan fetus doğurma öyküsü de dahil risk faktörleri, tekrarlama olasılığını

artırmaktadır. Tekrarlama oranının, spesifik olarak %20 olduğu düşünülmektedir (108). Risk faktörü olan gebelerde seri sonografik değerlendirme yapılmalıdır. Muayenelerin sıklığı endikasyonlara bağlı olsa da, erken dönemde yapılan başlangıç muayenesini izleyerek, 32 ila 34.haftalarda yada klinik olarak gereksinim duyulduğunda yapılacak ikinci bir muayene, birçok gelişme geriliği olgusunu saptayacaktır. Ancak kesin tanı, sıklıkla doğuma kadar konulamamaktadır (109).

2.1.4.1. Uterus fundus yüksekliği

Dikkatlice yapılmış seri fundus ölçümleri SGA fetusları belirlemek için basit, güvenilir, ucuz ve hata payı az bir tarama yöntemidir (110). Tarama yöntemi olarak, en belirgin dezavantajı kesin olmamasıdır (111). Bu yöntem, böyle bebeklerin yalnızca %40 kadarını doğru olarak saptayabilir (112). Bu nedenle, SGA fetuslar hem gözden kaçmakta, hem de gereğinden fazla tanı konulmaktadır. Yöntem olarak; santimetrelerce bölünmüş bir bant, simfizün üst kenarından, palpasyon ve perküsyon ile belirlenmiş uterus fundusunun abdominal eğriliği boyunca üst sınırına kadar uygulanır. 18 ve 30. haftalar arası, uterus fundus yüksekliğinin santimetre olarak ölçümü, gebelik haftasına karşılık gelir. Bu nedenle, ölçülen değer beklenen değerden 2 ila 3 cm farklıysa, uygunsuz fetal büyümeden kuşkulandırılabilir (113).

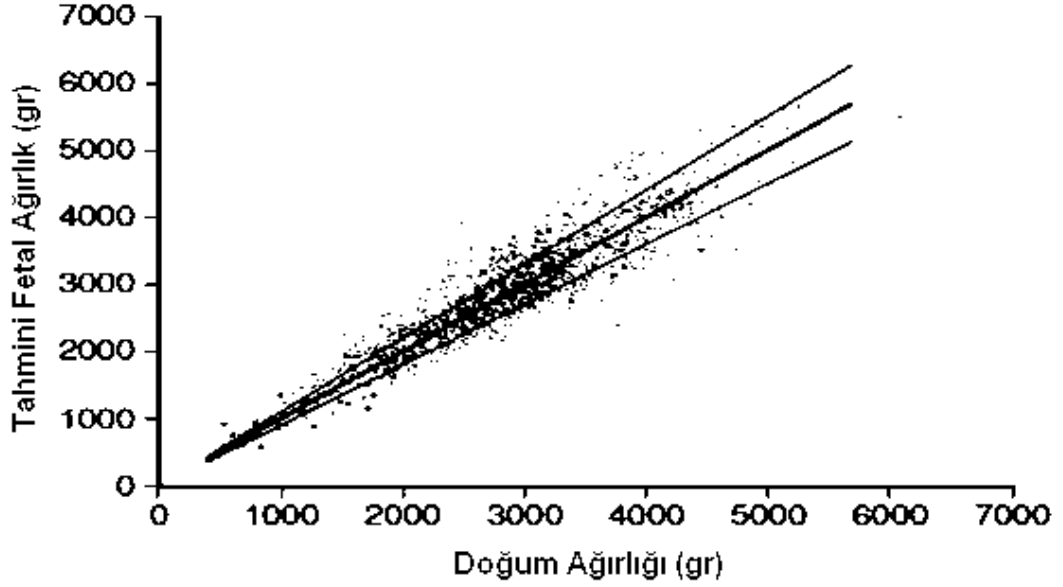
2.1.4.2. Sonografik ölçümler

IUGG şüphesi varlığında, USG tanımı kesinleştirme veya dışlamada kullanılmalıdır (114). Normal gebelik süresince, en az 3 kez USG incelemesi

önerilmektedir. İlk olarak, 11 ve 14.haftalar arasında toplam fetus sayısını saptamak, gestasyonel yaşı kesinleştirilmek ve bununla birlikte anöploidi taraması (embriyonik morfolojik analiz, ve nukhal saydamlık ölçümü) için yapılır. 2.trimesterin ortalarında (20-24.haftalar), ikinci test uygulanır. Bu dönemde, fetal büyümenin objektif morfolojik değerlendirilmesi, plasental lokasyon, amniotik sıvı miktarı ve servikal kanal değerlendirilmesi (transvaginal olarak) yapılır. 3.trimester başlarında (30-32.haftalar), fetal büyüme eğrisini tekrar kontrol etmek, ayrıca amniotik sıvı miktarı ve fetal canlılığı biyofizik parametreler (Hareket, solunum ve tonus) aracılığıyla gözlemlemek için USG yapılır (6).

Sonografiyle fetal büyüme kısıtlılığı tanısı koymak için en sık kullanılan yöntem, çok sayıda fetal biyometrik ölçümler kullanılarak fetal ağırlığın belirlenmesidir. Baş, karın ve femur boyutlarının kombinasyonuna, diğer biyometrik ölçümlerin ilavesinin çok az düzeltmeyle doğruluğu optimize ettiği gösterilmiştir (115). Bunlar ayrı ayrı dikkate alınmalıdır. Femur uzunluğu (FL) ölçümü, teknik olarak en kolay ve tekrarlanabilir ölçümdür. Biparietal çap (BPD) ve baş çevresi (HC) ölçümleri kesit planına bağlıdır ve kafatası üzerine uygulanan deformatif basınçlardan etkilenebilir. Karın çevresi (AC) ölçümü oldukça değişkendir, fakat gelişme geriliği olgularında sıklıkla anormaldir, çünkü çoğunlukla yumuşak dokudan oluşmaktadır.

Aşağıda **şekil 4**'de gerçek doğum ağırlığıyla karın çevresi (AC) kullanılarak hesaplanan sonografik fetal ağırlığın ilişkisi gösterilmektedir (16).



Şekil 4. Gerçek doğum ağırlığıyla, karın çevresi (AC) kullanılarak hesaplanan sonografik fetal ağırlığın ilişkisi

(McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al: Birthweight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med 340:1234, 1999)

Fetal ağırlığın USG kullanılarak değerlendirilmesi, IUGG etyolojisinin araştırılmasına bilgi sağlamasına ek olarak, tanısında ve izlemindeki en iyi testtir. AC, karaciğer boyutunu azalması, glikojen depolarının azaltılması ve abdominal bölgedeki yağ dokunun azalmasından dolayı IUGG mevcut olduğunda küçüktür. İzole olarak AC boyutu IUGG tespit edilmesinde en duyarlı ölçümdür (116,117). Gebelik yaşına göre normal sınırlar içinde bir karın çevresi güvenilir bir şekilde büyüme kısıtlılığını dışlarken, 5. persantilin altındaki bir ölçüm ise büyüme kısıtlılığı için oldukça anlamlıdır (118). AC'nin IUGG tespit edilmesinde spesifitesi (%89.8) ve negatif prediktif değeri (%90.7) tahmini fetal ağırlık değerinden daha fazladır (107). AC, HC, BPD ve FL ölçüm denklemlerinin kullanıldığı tahmini doğum ağırlığı (EFW) değerlendirmeleri, daha doğrudur

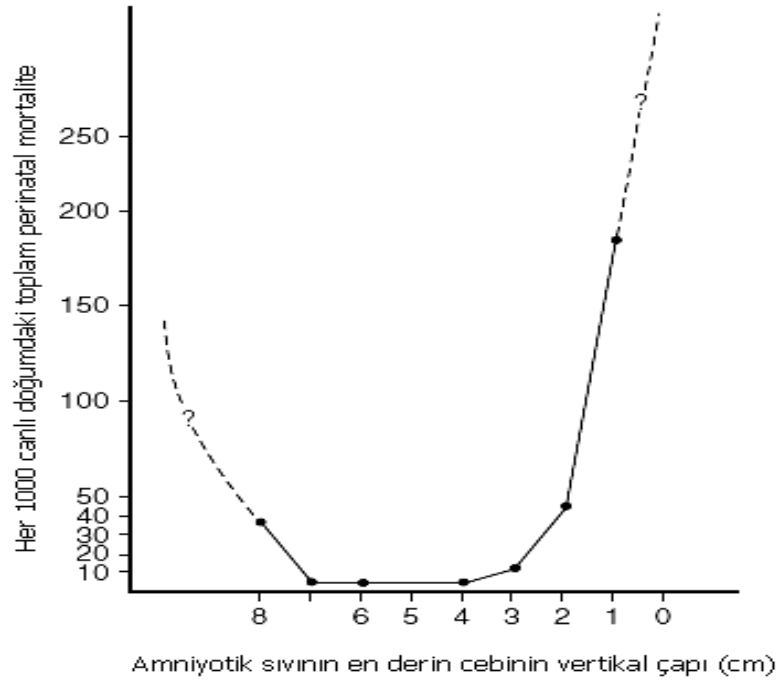
(119-122). Ayrıca, tanıda biyometrik oranlar da önemlidir. HC/AC oranı ve FL/AC oranı plasental yetersizlikle ilişkili ve asimetric tipte IUGG tespit edilmesinde daha doğrudur (123,124).

Antropometrik parametrelere ek olarak, USG, fetal biyofizik profil (FBP) aracılığıyla fetal canlılığı değerlendirebilme kapasitesine sahiptir. Hipoksi sonucunda biyofizik fetal aktivitedeki değişim sekansları, embriyogenez zamanındaki gelişim sırasına ters olarak ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı, fetal kalp hızı ilk kötüleşen parametredir ve ardından solunum, vücut hareketleri ve son olarak kas tonusu kötüleşir. Bunlar fetal canlılığın *akut belirteçleri* olarak düşünülmektedir. Fetal kan akımının, kronik hipoksemiye sekonder yeniden dağılımı sonucunda amniotik sıvıda progresif bir düşüş olur ve bu da fetal canlılığın *kronik belirtecidir* (6).

2008 yılında Verburg ve arkadaşları, 24.haftadan önce yapılan sonografinin (optimal olarak 10-12.haftalar) son adet tarihinden daha iyi bir gebelik yaşı tahmini sağladığını bulmuşlardır (125).

Duyarlılığına rağmen, IUGG belirlenmesinde kullanılan sonografi yalancı negatif sonuçlara sahiptir. Büyüme kısıtlılığı olan fetusların yaklaşık %30 kadarı USG ile saptanamamaktadır (105).

Patolojik fetal büyüme kısıtlılığı ile oligohidroamniyos arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (126). **Şekil 5'**de gösterildiği gibi, amniotik sıvı cebi küçüldükçe perinatal mortalite oranı artmaktadır (17). Oligohidroamniyos için olası bir açıklama, hipoksi ve azalmış böbrek kan akımının neden olduğu azalmış fetal idrar üretimidir (127).



Şekil 5. En derin vertikal amniyotik cep yöntemi ile belirlenen amniyotik sıvı volümünün, perinatal mortalite ile ilişkisi

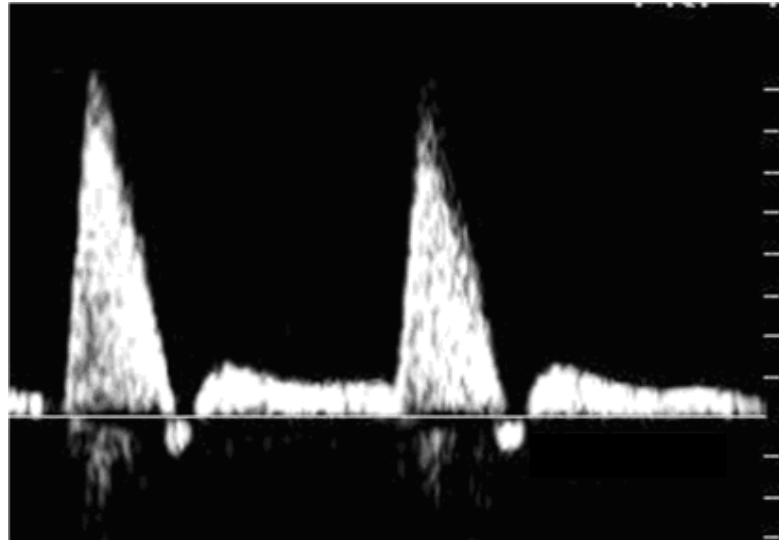
En büyük cep 2 cm'nin altına düştüğünde mortalite anlamlı olarak artar (Manning FA: Intrauterine growth retardation. In: Fetal Medicine. Principles and Practice. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317)

2.1.4.3. Doppler Velosimetri

IUGG tanısı ve yönetiminde büyük öneme sahip bir diğer yöntem Doppler velosimetrisidir. Doppler kullanımıyla, vakaların yaklaşık %40 kadarına uyan hipoksi riskindeki büyümesi kısıtlanmış fetuslar tespit edilebilir. Maternal (uterin arterler), fetal-plasental (umbilikal arterler), ve fetal (orta serebral arter, abdominal aorta, renal arterler, duktus venozus, transvers sinüs) sirkülasyonun Doppler ile non-invaziv olarak değerlendirilmesi, plasental yetersizliğin (IUGG'nin önemli bir sebebi) tespiti ve oksijen yetersizliğine cevap olarak ortaya çıkan fetal hemodinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde eşsiz bir olanak sağlamaktadır.

Ayrıca yapısal olarak küçük olup daha çok konservatif tedavinin benimseneceği hastalar ile besin eksikliği ve hipoksemi sonucunda gelişme geriliği olup, yoğun takibe ihtiyaç duyan fetuslar arasındaki ayırıcı tanıyı destekler. Ek olarak, anöploidi ve konjenital sendromlar gibi ilişkili olabilecek diğer etyolojik faktörlerin araştırılmasına yardım eder. Doppler kullanımıyla, hem perinatal mortalite, hem de iyatrojenik prematürite ve onun komplikasyonlarının anlamlı olarak azaldığıyla ilgili görüş birliği vardır (128).

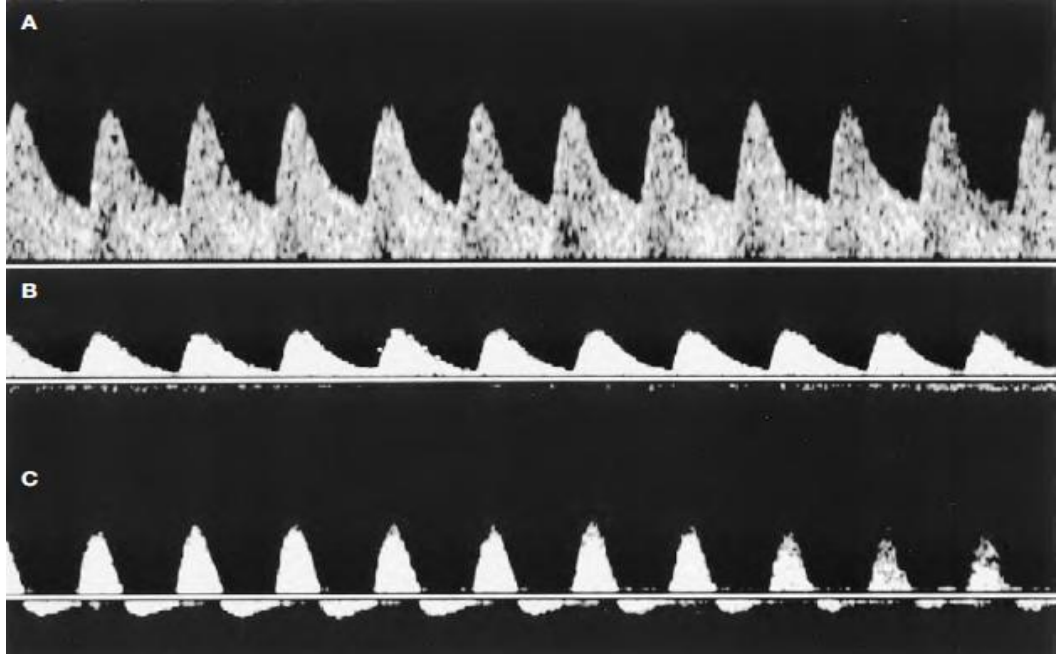
Uterin arter Doppler velosimetrisi, anormal plasentasyonun tanısında temel role sahiptir. Genellikle 2.trimester sırasında uygulanır ve sıklıkla IUGG ile ilişkili olan plasental yetersizlik ve preeklampsi gibi kondisyonlar, unilateral veya bilateral bulunan protodiastolik çentiklerle birlikte olan veya olmayan rezistans artışı sayesinde belirlenebilir (128) (Şekil 6).



Şekil 6. Rezistans artışı ve protodiastolik çentiklenme ile birlikte uterin arter Doppler velosimetrisi

(Botosis D, Vrachnis N, Christodoulakos G (2006) Doppler assessment of the intrauterine growth-restricted fetus. Ann N Y Acad Sci 1092:297–303)

Umbilikal arter değerlendirmesi plasental vasküler rezistansı yansıtır ve plasental yetersizlikle sıkı bir korelasyonu vardır. Normal şartlarda, umbilikal arter rezistansı gebelik ilerledikçe progresif olarak azalır, fakat plasental yetersizlik olursa farklı durumlar gözlenir (128). Diastol sonu akım kaybı veya ters akım ile karakterize olan anormal umbilikal arter Doppler velosimetrisi, benzersiz bir şekilde IUGG ile ilişkilidir. Bu durum, aşağıda şekil 7’de, normalden anormale doğru giden umbilikal arter Doppler velosimetrisi ile gösterilmiştir (129).



Şekil 7. Normalden belirgin derecede anormale doğru giden fetal umbilikal arter Doppler velosimetrisi

A. Sistolün dastole oranı normal olan velosimetre paterni. **B.** Plasental vasküler direncin arttığını gösteren, diastolik hızın sıfıra doğru yaklaştığı velosimetre paterni. **C.** Diastol boyunca arteryel akımın terse döndüğü (negatif S/D oranı) velosimetre paterni. Bu patern, fetal ölüme ilerleyecek kötü bir işarettir (Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 851).

Fetal büyüme kısıtlılığının yönetiminde, Doppler velosimetrisinin olanaklıysa nonstres test veya biyofizik profil ile kullanımı önerilmektedir (118).

Doppler akımındaki anormallikler, ciddi fetal büyüme kısıtlılığına karşın erken büyüme kısıtlılığını tanımlar ve fetal adaptasyondan yetmezliğe geçişi temsil eder. Plasenta nedenli büyüme kısıtlılığındaki *erken değişiklikler*, umbilikal ve orta serebral arterler gibi periferik damarlarda saptanır. Fakat *geç değişiklikler*, duktus venozus ve aortik ve pulmoner akımlardaki anormalliğin yanısıra, umbilikal arterde ters akımla karakterizedir (130).

2007 yılında Baschat ve arkadaşları, yenidoğan sonuçlarını öngörmede duktus venozus Doppler parametrelerinin primer kardiyovasküler faktör olduğunu bulmuşlardır. Bu geç değişikliklerin, kötü perinatal ve nörolojik sonucun majör nedeni olan myokardiyal bozulma ve asidemiye yansıttığı kabul edilmektedir (131).

2008 yılında Towers ve arkadaşları, Doppler anormalliklerinin 2 ilerleme paterni olduğunu saptamışlardır. Buna göre; ilk olarak, umbilikal ve orta serebral arterlerle sınırlı kalan *hafif plasental fonksiyon bozukluğu* olur. İkinci olarak ise, gebelik yaşına bağlı olarak, değişken aralıklarla periferik damarlardan duktus venozusa ilerleyen *progresif plasental fonksiyon bozukluğu* gelişir (132).

Bu araştırmacı gruplar, ilerleme paternlerinin bilinmesinin, sonraki fetal izlemin planlanması için önemli olduğunu vurgulamışlardır.

2.1.5. Önleme

Fetal gelişme geriliğinin önlenmesi ideal olarak; gebelik öncesi maternal tıbbi durumların, kullanılan ilaçların ve beslenmenin uygun hale getirilmesiyle başlar. Sigaranın bırakılması önemlidir. Sigaranın fetal büyümeyi doz bağımlı

olarak artırdığı iyi bilinmektedir (133). Erken gebelikte, gebelik tarihi doğru bir şekilde belirlenmelidir. Fetal büyüme kısıtlılığı riski olan gebelerde; örneğin, hipertansiyon veya IUGG öyküsü olanlarda, gebeliğin erken dönemlerinde düşük doz aspirin tedavisinin, gelişme geriliğini yalnızca %10 oranında azalttığı gösterilmiştir (108).

2.1.6. Yönetim

Fetusda gelişme geriliğinde kuşkulandığında, tanıyı doğrulamak, fetal koşulları değerlendirmek ve anomaliler yönünden incelemek gerekmektedir. Terme yakın büyüme kısıtlılığının yönetimi kolaydır, fakat sıklıkla gözden kaçırılır. Buna karşın, 34.haftadan önce büyüme kısıtlılığı kolay tanınsa da, yönetiminde sorunlar vardır. Yönetimi basitleştirebilen ölümcül bir anöploidinin saptanması için, kordosentez hızlı bir karyotip analizi sağlar (134). Bu durumda rutin kordon kanı örneklemesinin gerekli olduğunu gösteren yeterli veri yoktur (118).

İlerleyici plasental yetersizliği geri döndürecek veya kesebilecek efektif bir terapötik müdahale henüz bulunmamaktadır. İntrauterin devamlılığın kilo alımını gerektirmesi ve prematürite veya ilişkili asideminin doğal risklerinden kaynaklanan ölüm veya çoklu organ hasarlarının olabilmesi dolayısıyla, dikkati artırmak ve uygun doğum zamanına karar vermek oldukça kompleks bir iştir (128). Bu karar; gestasyonel yaş, etyoloji, fetal canlılığın bozulma derecesi, tecrübe ve tercihen üçüncü basamak hastanede gerçekleştirilebilecek tedavi için uygun teknolojik kaynaklar temel alınarak verilmelidir.

Terme yakın büyüme kısıtlılığında, oligohidroamniyoz ile birlikte akut fetal distres işaretleri varsa, gestastonel yaş 36-37 hafta üzeri veya 34 haftadan sonra ise doğum endikasyonu vardır. Bu durumda maternal koşullar da tümüyle değerlendirilmeli ve olasılıkla gelişme geriliği ile ilişkili olabilecek, özellikle arteryel hipertansiyon gibi hastalıkların klinik tedavisi de amaçlanmalıdır (6). Doğumun hızlandırılması, terme yakın ve gelişme geriliği gösteren fetuslar için muhtemelen en iyisidir. Güven verici bir fetal kalp hızı paterni varsa, vajinal doğum denenebilir. Fakat bu fetusların bazıları, vajinal doğumu tolere edemez ve sezaryen gerekir. Tanıyla ilgili belirsizliklerde, fetal akciğer matürasyonundan emin olana kadar girişim yapılmamalıdır (135).

Anatomik olarak normal bir fetusta *34.haftadan önce bir büyüme kısıtlılığı saptanmışsa*, amniyotik sıvı hacmi ve fetal izlemler normal ise gözlem önerilir. Fetal büyüme devam ettiği ve fetal izlemler normal seyrettiği sürece, gebeliğin fetal matürite sağlanana kadar devam etmesine izin verilir. Bazı olgularda amniyosentez, akciğer matürasyonun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Oligohidroamniyoz gelişimi, fetal büyüme kısıtlılığını işaret etse de, amniyotik sıvı hacminin normal oluşunun büyüme kısıtlılığını dışlamayı önemli bir öneme sahiptir. Gelişme geriliğini öngörmede 2 hafta ara ile yapılan değerlendirmelerin, 4 ila 6 hafta ara ile yapılanlara göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (136). Durumu iyileştirecek spesifik bir tedavi yoktur. Örneğin, yatak istirahatinin büyümeyi hızlandıracağına dair kanıt olmamasına rağmen pek çok klinisyen bunu önermektedir. Besin desteği, plazma volüm ekspansiyonu, oksijen tedavisi, antihipertansif ilaçlar, heparin ve aspirinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (118).

Antenatal kortikosteroid tedavisi akciğer matüritesini hızlandırmak ve intrakranial hemorajileri azaltmak için düşünülmelidir. Ancak bu tedaviden kısa süre sonra, Doppler indeksleri gelişmiş olsa da, tedavinin geçici olduğu düşünülmeli ve gebeliğin sonlandırılması planlanmalıdır (6). Termden önce tanı konulan olgularda yönetim kararındaki esas nokta, izlem sonucunda fetal ölümün relatif riski ile, preterm doğumun riskleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine bağlıdır. Devam eden matürasyon ile birlikte güven veren fetal testler gözleme izin verebilse de, uzun dönem nörolojik sonuçlarla ilgili endişeler vardır (137,138).

Fetal iyilik halini değerlendiren çeşitli testlerin (nonstres test, biyofizik profil, umbilikal arter velosimetrisi), uzun dönem nörolojik defisit riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır (139). Spesifik olarak, büyüme kısıtlılığı olan fetusların 2.yıldaki nörolojik gelişimlerinin en iyi doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre öngörüldüğü gösterilmiştir (140).

2004 yılında Baschat tarafından yapılan ve doğum zamanının hesaplanmasında doppler velosimetrisinin katkısını değerlendirdiği derlemede, Doppler akımındaki seri değişikliklerin, büyüme kısıtlılığıyla komplike gebeliklerin yönetiminde yeni ve umut veren sınırlar gösterdiği belirtilmiştir (141).

Doppler incelemedeki diastolik akım kaybı veya ters akım, hiç şüphesiz ciddi plasental yetmezlik işaretleridir. Günümüzde diastolik akım kaybı tespit edildiğinde, gebeliğin sonlandırılmasının gerekmediği ile ilgili konsensus vardır.

Bu sayede, iyatrojenik prematürite ve onun komplikasyonları azalır. Fakat bu gebelikler, uygun doğum zamanı için çok iyi monitörize edilmelidir (6).

Doğum biçimi, fetal zararın şiddetine ve maternal klinik ve obstetrik şartlara bağlıdır. Yaşamla bağdaşmayan malformasyonlar varsa vajinal doğum seçilebilir. Diğer durumlarda bireysel olarak düşünülmelidir. IUGG olan fetusun yüksek hipoksi, asidoz, mekonyum aspirasyonu ve intrapartum ölüm riskiyle birlikte, utero-plasental akımdaki ani değişikliklere oldukça duyarlı olduğu düşünülmelidir. Ek olarak oligohidroamniyoz varlığında, eylem sırasında kordon basısına bağlı ciddi ve sık deselerasyonlar ortaya çıkabilir, bu nedenle bazı vakalarda amniyoinfüzyon uygulamanın yararlı olduğu literatürde belirtilmiştir (142). Yukarıda bahsedilenler ve diğer nedenlerden dolayı, fetal büyüme kısıtlılığında sezaryen insidansı artmıştır (143). IUGG kuşkusu olan gebeye eğer vaginal doğum tercih edilirse, sürekli kardiyotokografi ile dikkatli intrapartum monitörizasyon yapılmalıdır. Ekspulsiyon sırasında forceps kullanılacaksa, intrakranial hemoraji riskinden dolayı tedbirli olunmalıdır. Analjezikler, trankilizanlar ve sedatiflerden solunum depresyonu yapabilmeleri nedeniyle kaçınılmalıdır. Eylem öncesinde fetal asidoz kanıtı varsa veya dilatasyon periyodu sırasında kalın mekonyum tespit edilmişse yüksek masif aspirasyon riskinden dolayı acil sezaryen yapılmalıdır. Fakat serebral hemoraji sezaryen sırasında da olabileceği için fetal ekstraksiyon sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Doğum biçimi ne olursa olsun, ekspulsiyon evresinde spinal anestezi tercih edilmelidir ve postnatal hiperviskoziteden kaçınmak için kord acilen klemplenmelidir (6).

2.1.7. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekelleri

Gelişme geriliği olan fetusların hipoksik ve mekonyum aspirasyonlu doğma riski artmıştır. Bu yenidoğanlar, hipotermiye duyarlıdır ve hipoglisemi, polisitemi ve hiperviskozite gibi metabolik bozukluklar da olabilir. Doğum ağırlığının en düşük uçlarında daha çok olmak üzere motor ve diğer nörolojik yetersizlik riski de artmıştır (131,144). Bu bebeklerde, neonatal dönemde nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, periventriküler lökomalazi, intraventriküler hemoraji, konvülsiyon, asfiksi de görülebilirken, uzun dönemdeki gelişimleri, yüksek orandaki nörolojik bozukluk ve büyüme gecikmesiyle komplikedir. Uzun dönemde, serebral palsi, görme, konuşma, duyma, motor ve kognitif fonksiyonlarda bozulma görülebilir (6,145).

Büyümesi kısıtlı infantlardaki nörogelişimsel hasarın temel belirleyicilerinin, birbirinden bağımsız faktörler olan doğumdaki gestasyonel yaş, vücut boyutu, baş çevresi ve anormal umbilikal ve orta serebral arter Doppler akımlarının olduğu gösterilmiştir (140,146).

Postnatal dönemde, bu bebeklerdeki insülin fonksiyon değişikliklerine bağlı olarak hızlı aşırı büyüme olur. Bu da bu çocukların erişkin yaşamda tip 2 diyabet, obezite ve koroner kalp hastalıkları, hipertansiyona yakalanma riskini artırır (147-149).

2.2. Büyüme Faktörleri

Canlıda hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını, olgunlaşmasını stimüle ve regüle eden ve canlılıklarını korumasını sağlayan spesifik proteinlere

büyüme faktörleri denir. Büyüme faktörleri, otokrin ve parakrin mekanizmalar ile etkilerini lokal olarak gösterebildikleri gibi dolaşımında da bol miktarda bulunmaktadır (150). Ayrıca hücre göçünü uyarır veya inhibe ederler. Genellikle, protein ya da steroid hormon yapısında olup tipik olarak hücreler arası sinyal molekülleri olarak hareket ederler. Diğer faktörlerle birlikte iken eklenme, birlikte çalışma, etkiyi artırma veya ters etki yapma tarzında çalışabilirler. Aynı doku veya hücre üzerine değişik zaman ve/veya konsantrasyonda farklı etki gösterebilirken, değişik doku ve hücrelerde de farklı etki yapabilirler (151).

Büyüme faktörleri, genellikle polipeptit yapıda olduğundan yağdan çok suda çözünürler, bu nedenle plazma membranına diffüze olamadıkları için hücrelerle iletişimlerini hücre yüzeyindeki reseptörleri aracılığıyla sağlar (152).

Bunlardan başlıcaları, hücre bölünmesi ve/veya gelişmesini destekleyen *epidermal büyüme faktörü (EGF)* ve *hücre büyümesi ve çoğalmasını* destekleyen faktörlerdir.

2.2.1. Epidermal büyüme faktörü / Epidermal büyüme faktör reseptörü sinyal yolağı

Bu yolda başlıca; BCAR1 (Breast cancer anti-estrogen resistance 1), CBL (Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence), EGF (Epidermal growth factor), EGFR (Epidermal growth factor receptor), EPS8 (Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8), GRB2 (Growth factor receptor-bound protein 2), GAB1 (GRB2-associated binding protein 1), HBEGF (Heparin-binding EGF-like growth factor), NCK2 (NCK adaptor protein 2),

NUP62 (Nucleoporin 62kDa), RPS6KA5 (Ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 5), SHC1 (SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1) gibi, EGF ve EGFR aracılı sinyal transdüksiyonuyla ilişkili genler bulunmaktadır.

BCAR1 (Breast cancer anti-estrogen resistance 1): Migrasyon, kemotaksis, apoptozis inhibisyonu, hücre siklusunun ilerlemesi, hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre canlılığı, hücre motilitesi ve daha birçok değişik hücrenel sürece katılan bir gendir (153).

CBL (Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence): Hücre sinyalizasyonu ve bir post-translasyonel modifikasyon süreci olan protein ubiquitinizasyonunda etkili olan E3 ubiquitin protein ligazdır. Hücre çoğalmasının ve transkripsiyonun regülasyonunda, apoptozisin inhibisyonunda rol oynar (154).

EGF (Epidermal büyüme faktörü): Hücre büyümesini, proliferasyonunu ve farklılaşmasını stimüle eden bir büyüme faktörüdür. Etkisini hücre zarında bulunan kendi reseptörü EGFR (Epidermal büyüme faktör reseptörü)'ye bağlanarak gösterir (155). Bu protein mitojenik faktör olarak sayısız hücre tipine etki eder. Bu gendeki düzensizlikler, kanserin ilerlemesi ve büyümesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca fetusun büyüme ve gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Fetal hayatta etkili olarak; akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer, pankreas, böbrek kapsülü ve perikardium gibi dokuların oluşumunda yer alırken, tiroid, adrenal ve meme bezlerinin gelişimini stimüle eder (156).

EGFR (Epidermal büyüme faktör reseptörü): Ekstraselüler protein ligandlarından biri olan EGFR, EGF ailesi üyeleri için bir hücre yüzey reseptörüdür (157). İntraselüler protein kinazı aktive ederek MAPK, Akt, JNK sinyal yolları üzerinden DNA sentezine öncülük eder ve hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonu üzerinde etkili olur (156).

EPS8 (Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8): EGFR sinyal yolağının bir bölümünde fonksiyon göstermesine rağmen kesin rolü tanımlanamıştır. Diğer organizmalarda EPS8 ile yüksek benzerlikte bulunan proteinler büyüme faktörü aracılı aktin ve Ras sinyal transdüksiyonunda ve hücre motilitesinde görev alır (158).

GRB2 (Growth factor receptor-bound protein 2): Sinyal transdüksiyonu ve hücreler haberleşmeye katılan bir genidir. Bu gen tarafından kodlanan protein EGFR gibi reseptörleri bağlar. Bu gen hücreler transformasyon, hücre boyutunda artma, hücre canlılığında ve çoğalmada görev alır (159).

GAB1 (GRB2-associated binding protein 1): Bu genin kodladığı protein hücreler büyüme cevabında, hücre migrasyonun düzenlenmesinde, transformasyonda, oksidatif strese cevapta, epidermin gelişmesinde ve apoptozisde merkezi bir rol oynar (160).

HBEGF (Heparin-binding EGF-like growth factor): Bu genin kodladığı protein membran bağlantılı mitojenik ve kemotaktik bir glikoprotein olarak sentezlenir. Düz kas hücreleri ve fibroblastlardaki mitojeniteyi ve kemotaktik faktörleri etkiler (161). Hücre siklusu progresyonu, hücre canlılığı, adezyonunu etkiler ve hücreler migrasyona aracılık eder (162).

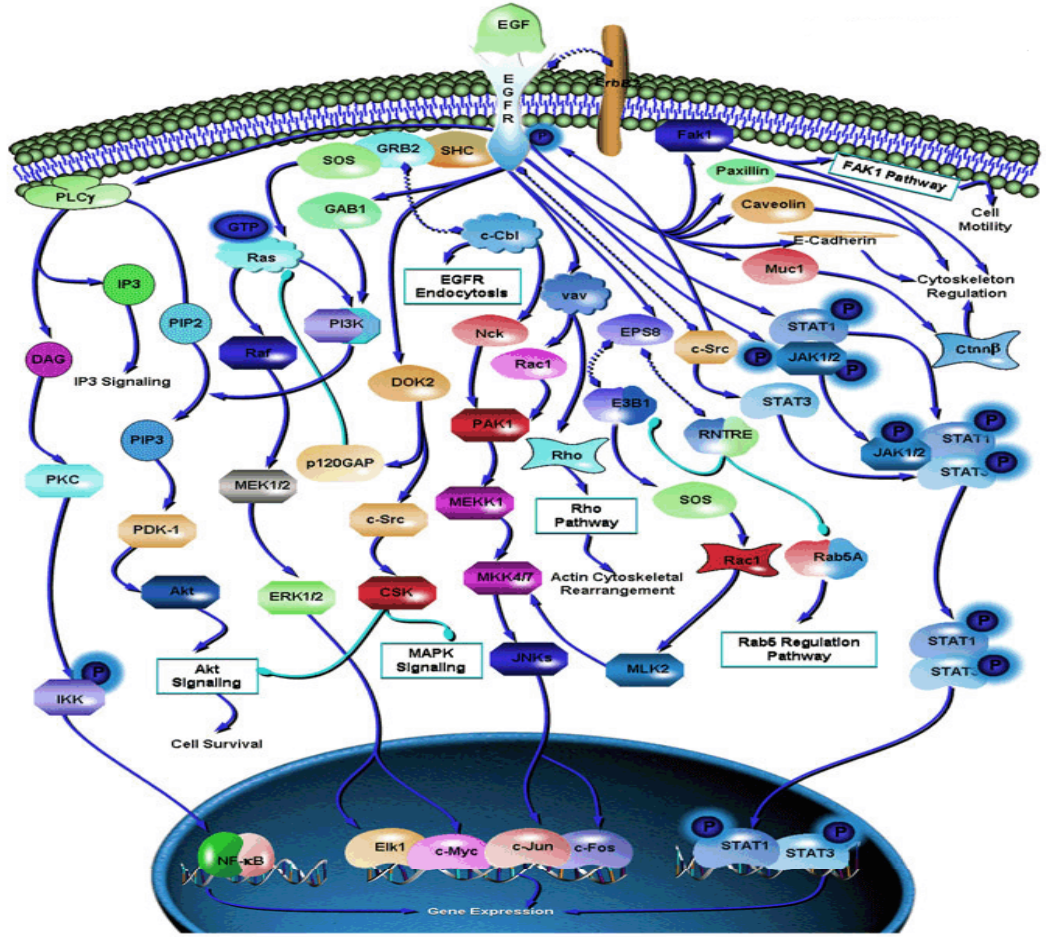
NCK2 (NCK adaptor protein 2): Bilinen bir katalitik fonksiyonu yoktur ancak çeşitli proteinleri bağlayarak ve kuvvetlendirerek, reseptör protein tirozin kinaz regülasyonuna katıldığı gösterilmiştir. Bu düzenleyici aktiviteler sayesinde, bu proteinin hücresel reorganizasyona katıldığı düşünülmektedir (163).

NUP62 (Nucleoporin 62kDa): Nükleer zarf ile ilişkili bir protein kompleksidir. Bu genin kodladığı protein nükleoporin üyesidir, nükleer porun merkezinde yer alır ve nükleer lokalizasyon sinyallerini içeren proteinlerin aktarımında etkilidir (164).

RPS6KA5 (Ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 5): MAPK (Mitogen-activated protein kinases) ailesi üyesi bir gendir. Proliferasyonu, gen ekspresyonunu, farklılaşmayı, mitozu, hücre yaşamını ve buna benzer olayları düzenlenmede görevlidir (165).

SHC1 (SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1): Bu gen büyüme faktörü aracılı sinyal transdüksiyonuyla hücresel proliferasyonda, hücre iskeleti organizasyonunda, hücre canlılığında, adezyonunda ve apoptozisin regülasyonunda etkilidir (166).

Epidermal büyüme faktörü (EGF) / Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) sinyal yolağı **Şekil 8'**de genel olarak gösterilmiştir.



Şekil 8. EGF sinyal yolağı

(http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=EGF_Pathway)

2.2.2. Hücre Büyümesi ve Çoğalması Faktörleri

2.2.2.1. Hücre büyümesi

Bu grupta; BCAR1 (Breast cancer anti-estrogen resistance 1), CCND1 (Cyclin D1), EGF (Epidermal growth factor), HBEGF (Heparin-binding EGF-like growth factor), IL2 (Interleukin 2), PDGF α (Platelet-derived growth factor alpha polypeptide), PDGF β (Platelet-derived growth factor beta polypeptide), PDGFRA (Platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide), PPP2CA (Protein

phosphatase 2, catalytic subunit, alpha isozyme), RASA1 (RAS p21 protein activator (GTPase activating protein) 1), SHC1 (SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1), TP53 (Tumor protein p53) gibi hücre büyümesiyle ilgili genler vardır.

CCND1 (Cyclin D1): Bu genin kodladığı protein hücre siklus düzenlenmesinde fonksiyon görür ve mitotik olayların koordinasyonuna katkıda bulunur. Bu genin aşırı ekspresyon artışı hücre siklus progresyonunda değişiklik yaparak, tümör oluşumuna katkıda bulunur (167).

IL2 (Interleukin 2): Bu genin proteini, T hücrelerinin efektif T hücrelerine dönüşümünde gerekli olan, büyüme, çoğalma ve farklılaşma regülasyonunda rolü olan sinyal molekülüdür (168).

PDGFA (Platelet-derived growth factor alpha polypeptide): PDGF ailesi üyesidir. Mezenkimal orijinli hücreler için mitojenik faktördür. Oligodendrosit gelişimi ve embriyonik gelişimde rolü vardır. Endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunda rol oynayan anjiogenetik bir faktördür. (169).

PDGFB (Platelet-derived growth factor beta polypeptide): PDGF ailesi üyesidir. Osteogenez, fibrozis ve doku rejenerasyonunda rolü vardır (170). Mezenkimal orijinli hücreler için mitojenik faktördür. Endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunda rol oynayan anjiogenetik bir faktördür (169).

PDGFRA (Platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide): Bu gen, platelet türevli büyüme faktörü (PDGF) ailesinin üyeleri

için bir hücre yüzeyi reseptör tirozin kinaz kodlar. Bu büyüme faktörleri mezenkimal kökenli hücreler için mitojeniktir (171).

PPP2CA (Protein phosphatase 2, catalytic subunit, alpha isozyme): Bu genin kodladığı protein hücre büyümesi ve bölünmesinin negatif kontrolüyle alakalıdır (172).

RASA1 (RAS p21 protein activator (GTPase activating protein) 1): Hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolünde görevlidir ve baskılanması tümör oluşumuna katkıda bulunur (173).

TP53 (Tumor protein p53): Bu genin proteini, hücre siklusunu regüle eden ve DNA onarımı yapan bir tümör süpresör fonksiyonu görür ve aynı zamanda apoptozis, genomik stabilite ve anjiogenezin inhibisyonunda rol almaktadır (174).

2.2.2.2. Hücre çoğalması

Bu grupta; BCAR1 (Breast cancer anti-estrogen resistance 1), BCL2 (B-cell CLL/lymphoma 2), EGF (Epidermal growth factor), EGFR (Epidermal growth factor receptor), EPS8 (Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8), GAB1 (GRB2-associated binding protein 1), HBEGF (Heparin-binding EGF-like growth factor), IL2 (Interleukin 2), NCK2 (NCK adaptor protein 2), NUP62 (Nucleoporin 62kDa), PDGFA (Platelet-derived growth factor alpha polypeptide), PDGFB (Platelet-derived growth factor beta polypeptide), PDGFRA (Platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide), PTEN (Phosphatase and tensin homolog), RAF1 (V-raf-1 murine leukemia viral

oncogene homolog 1), SHC1 (SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1), TP53 (Tumor protein p53) gibi hücre çoğalmasıyla ilgili genler bulunmaktadır.

BCL2 (B-cell CLL/lymphoma 2): Bu gen, hücre içi kalsiyum hemostazını koruyarak, antioksidan görevi görür ve kemoterapötik ajanlar, büyüme faktörü eksikliği, iyonizan radyasyon gibi faktörlerle uyarılan apoptozisin potent bir inhibitörüdür (175).

PTEN (Phosphatase and tensin homolog): Hücre siklus regülasyonunda, hücre büyümesi ve çok hızlı bölünmesinin önlenmesinde görev alan fosfataz ürünü sayesinde tümör süpresör görevi görür. Gerektiğinde, hücre bölünmesinin durdurulması ve programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) sebep olan kimyasal yolun bir parçası gibi davranır. Ayrıca bu genin kodladığı protein hücre migrasyonu ve hücrelerin adezyonunda rol oynar (176).

RAF1 (V-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1): MAPK (Mitogen-activated protein kinases) ailesi üyesi bir gendir. Hücre bölünmesi siklusu, hücre migrasyonu, apoptozisin inhibisyonu ve hücre farklılaşması ile ilgili gen ekspresyonlarının kontrolünde önemli bir rol oynar (177).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada, Ocak 2013 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine gebelik muayenesi için başvuran ve yapılan tetkikler sonrasında intrauterin gelişme geriliği tanısı konulan 6 hasta ve fetal gelişimleri normal olarak saptanan 6 kontrol olgusu değerlendirilmiştir.

Çalışma, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş ve 30.06.2009 tarih ve 402 sayı numarasıyla onay alınmıştır. Çalışma projesi, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından, 01/2010-136 proje koduyla desteklenmiştir. Etik kurul onayı alındıktan sonra, tüm hastalar çalışma hakkında aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Intrauterin gelişme geriliği tanısı, erken gebelik haftası ultrasonografisi ile hesaplanan gebelik haftasına göre, tahmini doğum kilosu %10 persantilin altında veya -2SD'nin altında olan fetuslara konuldu.

Çalışma grubuna; intrauterin gelişme geriliği tanısı konulan, ilk ultrasonografisi ve son adet tarihine göre 34-40 haftalık gebeliği olan, 18-35 yaş arasında olan, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalık, kalıtsal anemi ve bunlar gibi sistemik hastalığı olmayan, sigara, kafein, alkol, ilaç, uyuşturucu madde kullanmayan gebeler dahil

edildi. Fetal gelişimleri normal olarak tespit edilen ve yukarıda anlatılan diğer parametrelere uyan gebeler kontrol grubuna dahil edildi.

Antenal ziyaret sırasında maternal serumdan TORCH antikörleri bakılarak, serolojik olarak intrauterin enfeksiyon düşündüren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, pregestasyonel diabet, otoimmün hastalıklar, kalıtsal anemi, preeklampsi gibi maternal vasküler hasara yol açarak utero-plasental perfüzyonu bozabilecek hastalıkları olanlar antenatal takipte tespit edilip, çalışma dışı bırakıldı. Tüm gebelere, 24-28.haftalarda önce 50 gramlık oral glukoz yükleme testi (OGL) yapıp, bu testte bozukluk saptandığında 100 gramlık oral glukoz toleran testi (OGTT) yapıldı veya risk grubunda olanlara direkt tanı testi olarak OGTT yapıldı. Bozulmuş glukoz toleransı veya gestasyonel diabet tanısı koyulan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca çoğul gebelikler, ultrasonografik olarak fetal anomalisi olanlar ve kromozom anomalisi olanlar da çalışma dışı bırakıldı. 34 haftanın altında olan gebeler, bu haftanın altında doğacak erken prematüre bebeklerde (hem prematüre, hem de IUGG olan bebekler), prematürite ve IUGG'ne neden olan faktörlerin birbirine geçişli olması nedeniyle, sadece IUGG'ne bağlı faktörleri sağlıklı çalışabilmek amacıyla çalışmaya dahil edilmemiştir.

Her iki grupta da hastaların antenatal takiplerinde, maternal yaş, maternal öykü, obstetrik öykü, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri (VKİ), IUGG'nin tespit edildiği hafta, USG takipleri (BPD, HC, AC, FL, tahmini fetal ağırlık ve persantilleri, amniyotik sıvı volümü) kaydedildi. Doğum sonrasında ise doğum haftası, doğum kilosu, boyu, cinsiyetleri, APGAR skorları kaydedildi. İlk

antenatal vizitteki gebelik kilosu ile doğum için başvurdukları gündeki gebelik kilosu arasındaki fark her iki grup için de hesaplanarak, gebelikteki toplam maternal kilo alımı bulundu.

Alınan örnekler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarında çalışıldı.

3.2. Materyallerin Toplanması

Çalışmadaki materyaller, daha önceden tanısı konan ve intrauterin gelişme geriliği olan 6 hasta ve daha önceden normal fetal gelişmesi olduğu belirlenen 6 kontrol olgusundan, doğum sonrasında, plasentanın da doğumunu takiben, plasentadan alınmıştır.

Plasentanın maternal ve fetal yüzleri ayırt edildikten sonra, 1 dakika içinde umbilikal kordon insersiyosunun yaklaşık 2 cm yanından, maternal ve fetal yüzler arasındaki plasentanın orta tabakasından, standart lokalizasyondan, koryonik doku diseke edilerek, makroskopik olarak makas veya bistüri yardımıyla yaklaşık 5mm³ doku örneği alındı. Bu şekilde örnek alınan bölgeye bağlı olarak ilişkilendirilebilecek, plasentadaki gen ekspresyonlarının fizyolojik farklılıklarının azaltılması planlandı. Örnekler; enfarktüs, hemoraji ve fibrin depositleri dışlanarak, normal olarak görülen bölgelerden alındı. İşlem sırasında kanama veya başka bir komplikasyon olmadı. Alınan örnek, ilk önce steril kaba konuldu ve 20 cc serum fizyolojik ile yıkanarak maternal kandan ve amniyotik sıvıdan arındırıldı. Bu işlem sonrasında, transport esnasında örnekteki genetik materyalin (RNA) bozunmasını önlemek amacıyla, içerisinde RNA later içeren steril saf

polipropilen 15 ml 17x120 mm boyutundaki vida kapaklı santrifüj tüpüne alındı. Tüpe alınan plasenta örneği, 15 dakika içerisinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Laboratuvarına teslim edildi.

Materyaller, immünoloji laboratuvarında, -86°C'deki soğutucuda dondurularak saklanmıştır. Ardından materyal toplama işlemi bitikten sonra, örneklerden RNA izolasyonu ve karakterizasyonu yapılmıştır. Sonrasında **Qiagen** firmasına ait **EGF/PDGF Signaling pathway PCR array human 12 test** aracılığıyla çalışılmıştır.

3.3. Kullanılan Yöntem

Alınan materyaller, **PCR array, Real time RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction)** yöntemiyle çalışılmıştır. Real time RT-PCR yönteminin; büyüme faktörleri gibi proteinlerin tamamının ekspresyon seviyesini, mRNA seviyesinde kantitatif olarak ölçebilen bir yöntem olması, ayrıca bu tür testlerin son yıllarda geliştirilerek, "**PCR Array**" kitleri halinde kullanıma uygun hale getirilmesi ve 96 veya 384 kuyulu plaklarda okuma yapabilen Real time PCR cihazları sayesinde, tek bir örnekte birçok farklı büyüme faktörü geninin ekspresyonun aynı anda saptanabilecek olması sebebiyle çalışmamızda bu yöntem tercih edilmiştir.

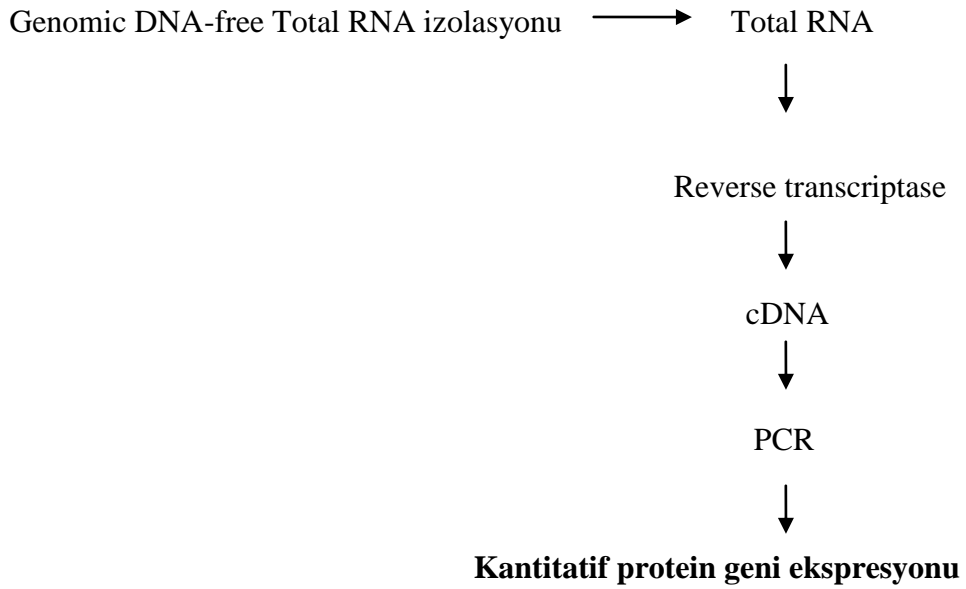
Çalışmada, plasentadan alınan örneklerden "Genomic DNA-free RNA isolation" kitleri yardımıyla izole edilen total RNA kullanılarak, RT reaksiyonuyla cDNA oluşturulmuş ve daha sonra, PCR kısmında da cDNA amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, intrauterin gelişme geriliğine yol açtığı

düşünülen hücre büyümesi, hücre çoğalması ve epidermal büyüme faktör reseptör yolağında rol oynayan protein genlerinin ekspresyonunda meydana gelen farklılıklar mRNA seviyesinde “fold increase” veya “fold decrease” şeklinde saptanmıştır. Bu sayede hücre büyümesi ve çoğalmasında görevli 23 farklı endojen faktörün etkisini aynı anda ortaya çıkarmak mümkün olmuştur.

Bu çalışmada, intrauterin gelişme geriliğine yol açan endojen faktör genlerinin ekspresyonları mRNA seviyesinde **Qiagen firmasına ait “Human EGF/PDGF Signaling pathway PCR array”** kitleri kullanılarak saptanmıştır.

Anlatılan çalışma mekanizması, **şekil 9**'da örnek doku üzerinden gösterilmiştir.

Örnek doku:



Şekil 9. Kantitatif protein gen ekspresyonunun şematik gösterimi

Çalışmada, total RNA izolasyonu için, hücre kültüründen total RNA izolasyon kitleri kullanıldı. İzolasyon aşağıdaki gibi yapıldı:

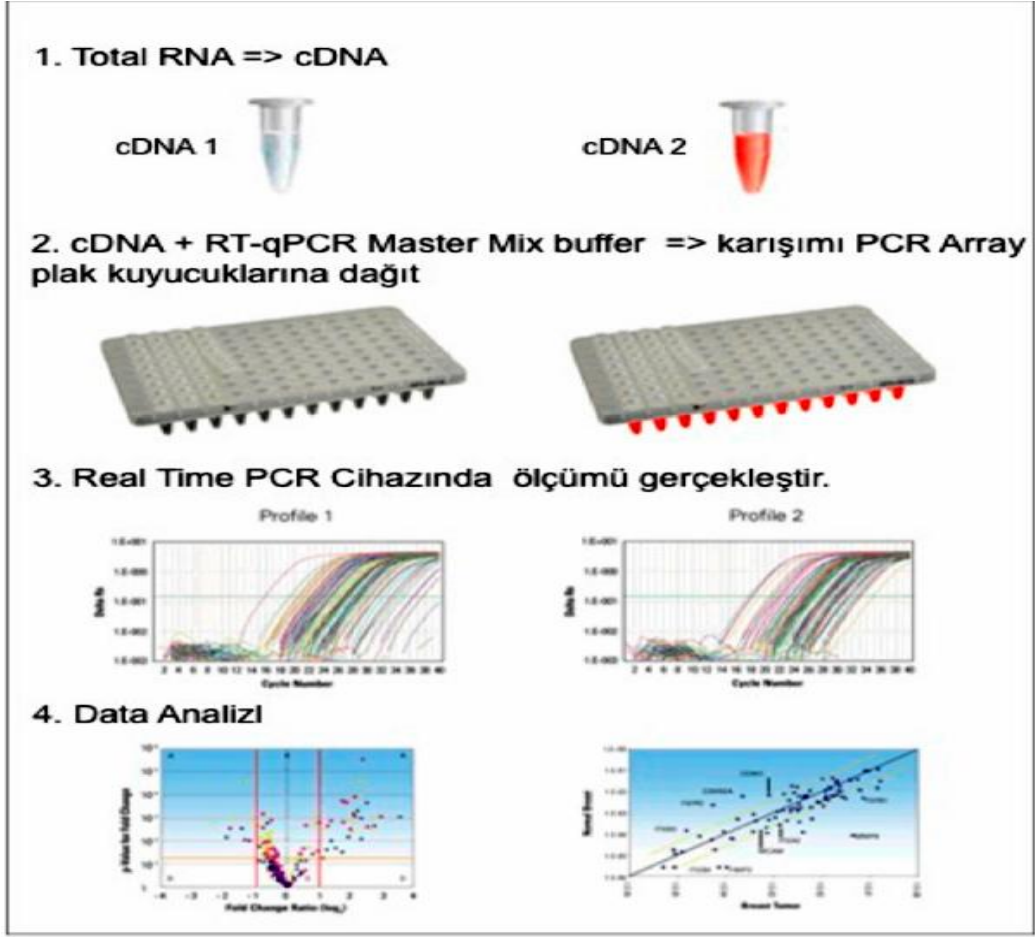
1. Hücreler ($1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$) kültür flasklarında üretildikten sonra, 1-2 ml tripsin ile 37°C de 5 dakika inkübe edildi.
2. İnkübe edilen hücreler, 5 dakika 300 xg hız ile santrifüj edilerek, pellet hazırlandı.
3. Pellet, 175-250 mikro litre liziz buffer ($+4^\circ\text{C}$ de soğutulmuş) içinde karıştırılarak, hücre lizizi sağlandı ve lizat 5 dakika buz üzerinde inkübe edildi.
4. Lizat, 2 dakika 300 xg hız da santrifüj edildi ve süpernatant atıldı.
5. Pellet üzerine, 600 mikrolitre inkübasyon tamponu (RTL buffer) ilave edilerek karıştırıldı.
6. Karışım üzerine, 480 mikrolitre saf etanol ilave edildi. Karışım spin kolonuna aktarıldı ve spin kolonu, 8000 xg hızda 15-30 saniye santrifüj edildi.
7. Spin kolonu, 500 mikrolitre yıkama tamponu ile yıkanarak, 15 saniye 8000 xg hızda santrifüj edildi.
8. Kolona, 30-50 mikrolitre elusion tamponu ilave edildi. Karıştırıldıktan sonra, 8000 xg hızda 15 saniye santrifüj edildi.
9. İzole edilen RNA görsel ve nicel olarak test edildi. Bu testlerde, %1 RNA jelinde görüntüsü incelenerek, bütünlüğü (18s ve 28s RNA) incelendi. Nicel olarak konsantrasyonu saptandı.

10. Buffer (10 mM Tris·Cl pH 7.0) ile 1/50 oranında dilüe edilen RNA, 260/280 nm’de okutuldu.

Örneklerden, yukarıda anlatılan adımlardan sonra izole edilen total RNA, ardından aşağıda anlatılan kısa bir enzimatik reaksiyonla cDNA’ya dönüştürüldü.

1. Bir (1 µg) total RNA, ters transkriptaz kokteyli (5x tampon, primer, RT enzim, dH₂O) ile karıştırıldı.
2. Karışım, 42 °C’de 15 dakika inkübe edildi.
3. Reaksiyon, 95 °C de 5 dakika inkübasyon ile durduruldu.
4. Sentezlenen cDNA, Sabioscience (Qiagen) PCR Array kokteyli (Syber Green floresan) ile karıştırıldı.
5. 96-kuyucuklu PCR array kitinin her bir kuyusuna 25 µl pipetlendi.
6. 96-kuyulu plak, Roche Light Cycler 480 cihazına yüklenilerek cihaz çalıştırıldı.
7. 40 amplifikasyon siklusu yapıldı.
8. Data analizi yapıldı.

Yukarıda anlatılan basamaklar, şekil 10’da örnek olarak gösterilmiştir.



Şekil 10. Total RNA izolasyonu sonrasında cDNA elde edilmesinin ardından, PCR Array kullanılarak Real Time PCR cihazında ölçümün gerçekleştirilerek, data analizinin elde edilmesi

(http://www.sabiosciences.com/rt_pcr_product/HTML/PAHS-040A.html)

3.4. Verilerin Değerlendirmesi

Her iki grubun karakteristik özellikleriyle ilgili tanımlayıcı analizler, SPSS for Windows 16.0 veri tabanı yardımıyla ortalama ve standart sapma hesaplanarak elde edildi. İstatistiksel analizde ise, 2 grup olması ve çalışmaya katılanların sayısının azlığından dolayı grupların karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlarda $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Human EGF / PDGF Signaling PCR Array kiti kullanılarak RT-PCR (Reverse transcriptase-Polymerase chain reaction) yöntemi ile elde edilen plasental gen verilerin analizi ise Sabioscience web sitesi adresindeki istatistik analiz portalı kullanılarak yapılmıştır. Bu portaldaki analizler, delta delta CT üzerinden yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Sonuçların, istatistiksel analizinden sonra klinik değerlendirmeleri yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada, Ocak 2013 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine gebelik muayenesi için başvuran ve yapılan tetkikler sonrasında intrauterin gelişme geriliği tanısı konulan 6 hasta ve fetal gelişimleri normal olarak saptanan 6 gebe kontrol olgusu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiş ve her iki grup arasındaki farklar p değeri olarak belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri

	IUGG (n=6)	Kontrol (n=6)	p değeri
Anne yaşı	26.50 ± 4.93	33.17 ± 1.94	0.026*
Parite	0.50 ± 0.83	1.00 ± 0.63	0.240
Gebelik öncesi VKİ (kg/m ²)	20.22 ± 2.75	25.22 ± 3.46	0.026*
Gebelik sonrası VKİ (kg/m ²)	24.90 ± 2.76	30.96 ± 2.51	0.009*
AFP (3.trimester tarama testi) (ng/ml)	59.2 ± 44.54	28.95 ± 4.71	0.015*
Doğum haftası	37.6 ± 1.98	38.4 ± 0.36	0.699
Apgar skoru (1.dk)	8.83 ± 0.98	8.83 ± 0.40	0.818
Apgar skoru (5.dk)	9.67 ± 0.51	9.83 ± 0.40	0.699
Çocuk kilosu (gr)	2193 ± 506	3323 ± 324	0.002*

*: p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

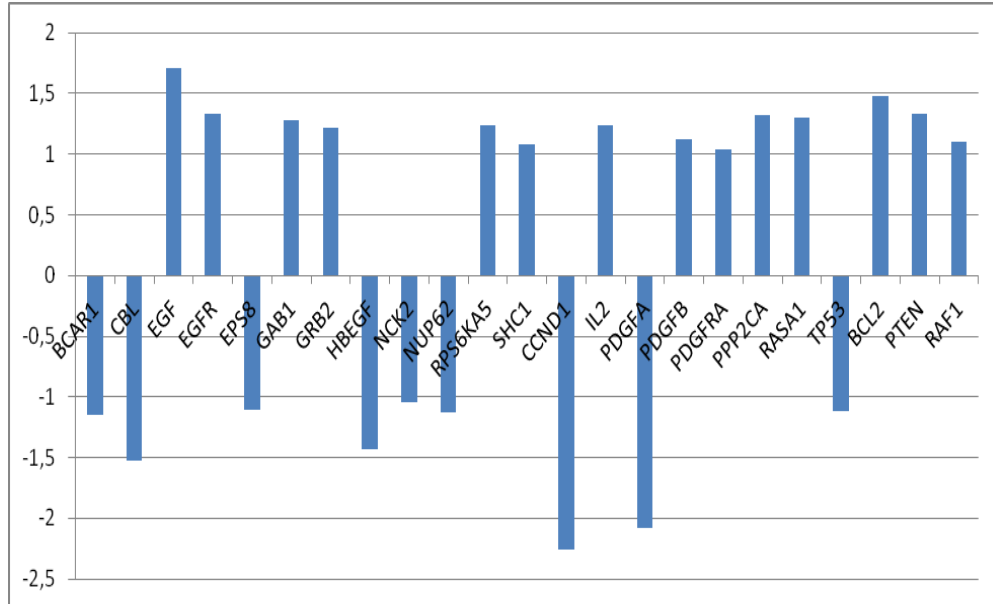
Her iki grup arasında anne yaşı, gebelik öncesi ve sonundaki VKİ'leri, 3.trimester tarama testinin parametrelerinden biri olan AFP düzeyi ve çocuk

kiloları açısından IUGG olan grup ile control grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$).

İntrauterin gelişme geriliği tanısı konularak çalışma grubuna dahil edilen hastalar 1'den 6'ya kadar rastgele numaralandırılmıştır.

Biz bu çalışmada IUGG'ne sebep olabilecek hücre büyümesi, hücre çoğalması ve epidermal büyüme faktör reseptör yolağında kullanılan 23 geni çalıştık. Bu genler; BCAR1, CBL, EGF, EGFR, EPS8, GAB1, GRB2, HBEGF, NCK2, NUP62, RPS6KA5, SHC1, CCND1, IL2, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PPP2CA, RASA1, TP53, BCL2, PTEN, RAF1'dir.

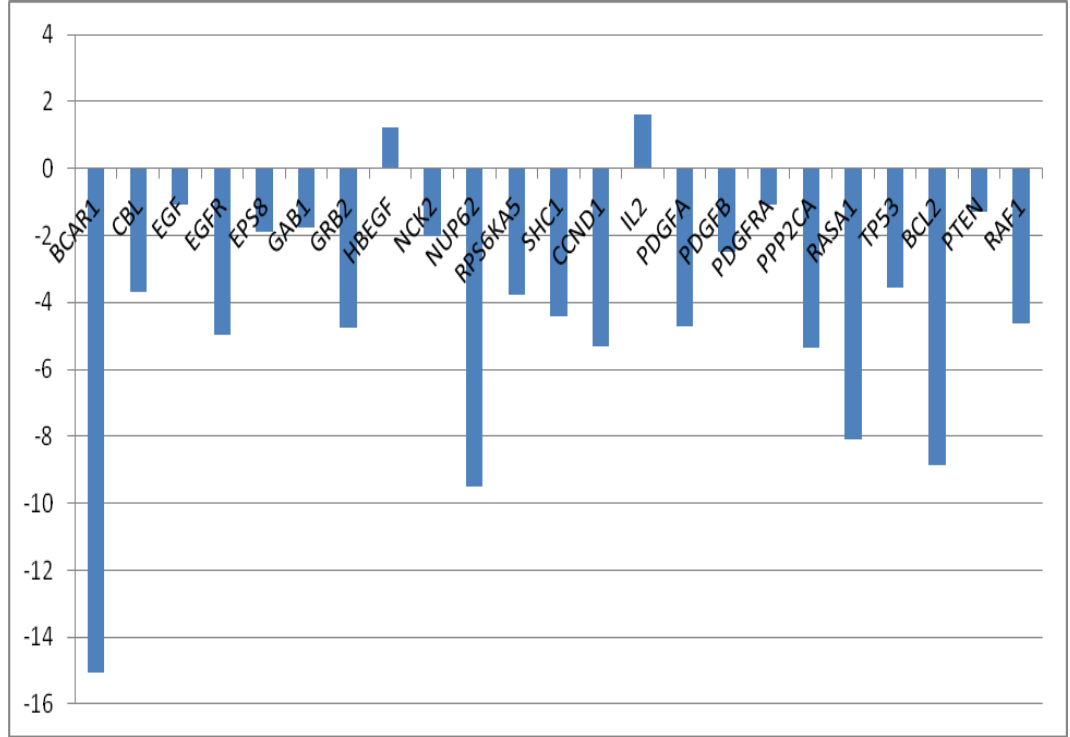
IUGG hastalarındaki protein gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation) artış veya azalış şeklinde gösterilmiştir (Grafik 1-6).



Grafik 1. IUGG 1'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

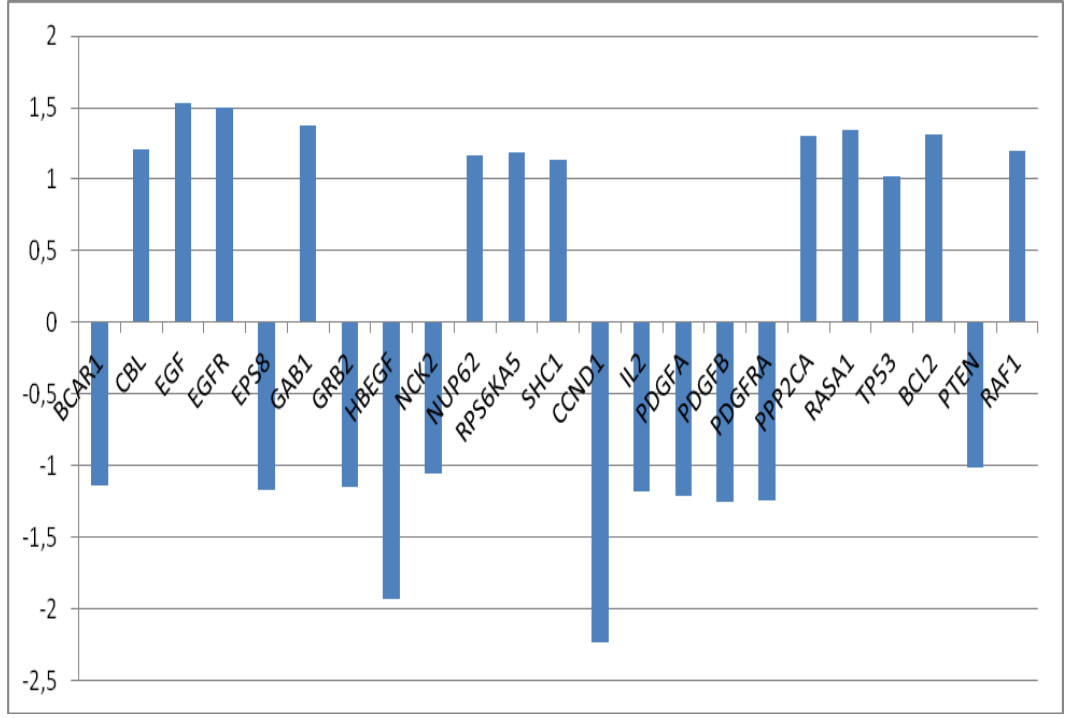
Grafik 1 incelendiğinde IUGG 1'de; EGF, EGFR, GAB1, GRB2, RPS6KA5, SHC1, IL2, PDGFB, PPP2CA, RASA1, BCL2, PTEN, RAF1

ekspresyonu artarken, BCAR1, CBL, EPS8, HBEGF, NCK2, NUP62, CCND1, PDGFA, TP53 ekspresyonu azalmıştır.



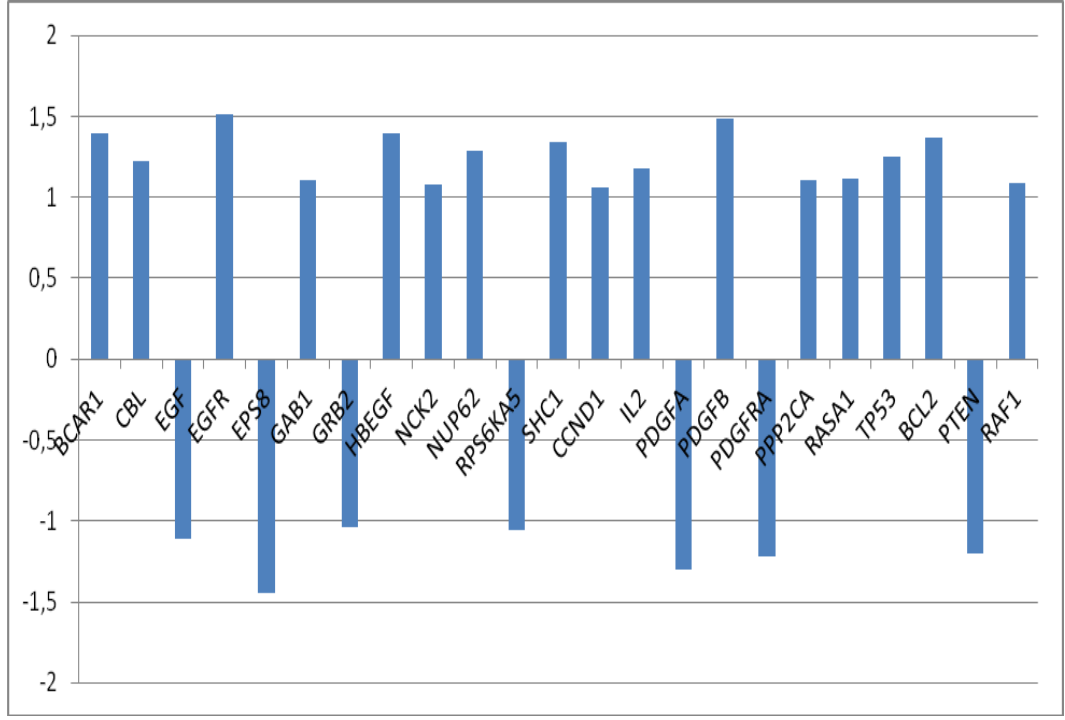
Grafik 2. IUGG 2'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

Grafik 2 incelendiğinde IUGG 2'de; HBEGF, IL2 ekspresyonu artarken, BCAR1, CBL, EGF, EGFR, EPS8, GAB1, GRB2, NCK2, NUP62, RPS6KA5, SHC1, CCND1, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PPP2CA, RASA1, TP53, BCL2, PTEN VE RAF1 azalmıştır.



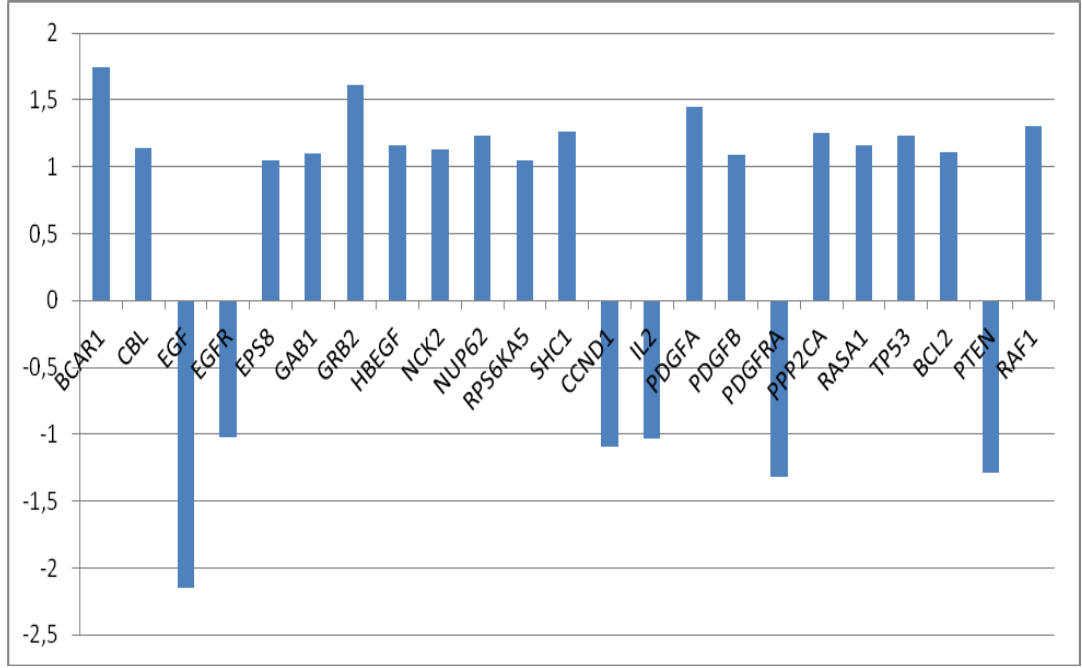
Grafik 3. IUGG 3'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

Grafik 3 incelendiğinde IUGG 3'de; CBL, EGF, EGFR, GAB1, NUP62, RPS6KA5, SHC1, PPP2CA, RASA1, TP53, BCL2, RAF1 ekspresyonu artarken, BCAR1, EPS8, GRB2, HBEGF, NCK2, CCND1, IL2, PDGFA, PDGFB, PDGFRA ve PTEN ekspresyonu azalmıştır.



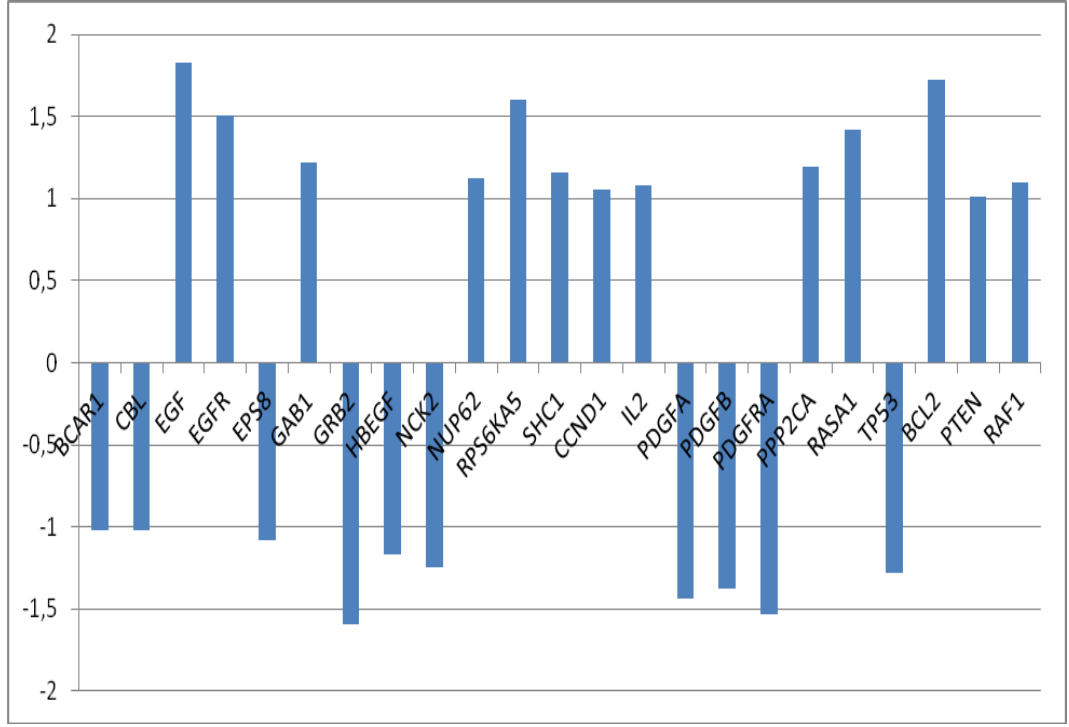
Grafik 4. IUGG 4'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

Grafik 4 incelendiğinde IUGG 4'de; BCAR1, CBL, EGFR, GAB1, HBEGF, NCK2, NUP62, SHC1, CCND1, IL2, PDGFB, PPP2CA, RASA1, TP53, BCL2, RAF1 ekspresyonu artarken, EGF, EPS8, GRB2, RPS6KA5, PDGFA, PDGFRA, VE PTEN ekspresyonu azalmıştır.



Grafik 5. IUGG 5'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

Grafik 5 incelendiğinde IUGG 5'de; BCAR1, CBL, EPS8, GAB1, GRB2, HBEGF, NCK2, NUP62, RPS6KA5, SHC1, PDGFA, PDGFB, PPP2CA, RASA1, TP53, BCL2, RAF1 ekspresyonu artarken, EGF, EGFR, CCND1, IL2, PDGFRA ve PTEN ekspresyonu azalmıştır.



Grafik 6. IUGG 6'deki gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

Grafik 6 incelendiğinde IUGG 6'da; EGF, EGFR, GAB1, NUP62, RPS6KA5, SHC1, CCND1, IL2, PPP2CA, RASA1, BCL2, PTEN, RAF1 ekspresyonu artarken, BCAR1, CBL, EPS8, GRB2, HBEGF, NCK2, PDGFA, PDGFB, PDGFRA ve TP53 ekspresyonu azalmıştır.

IUGG grubundaki hastalarda PCR yöntemiyle elde edilen protein gen ekspresyon farklılıklarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar p değerleri ile gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. IUGG grubundaki hastalarla kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri

	IUGG 1	IUGG 2	IUGG 3	IUGG 4	IUGG 5	IUGG 6
BCAR1	0.458	0.011*	0.486	0.342	0.075	0.696
CBL	0.028*	0.000*	0.168	0.114	0.293	0.765
EGF	0.266	0.556	0.458	0.499	0.121	0.162
EGFR	0.314	0.011*	0.192	0.104	0.707	0.095
EPS8	0.476	0.031*	0.369	0.059	0.897	0.533
GAB1	0.019*	0.007*	0.023*	0.344	0.465	0.030*
GRB2	0.209	0.004*	0.377	0.697	0.007*	0.026*
HBEGF	0.187	0.211	0.036*	0.139	0.583	0.441
NCK2	0.581	0.006*	0.599	0.455	0.279	0.053
NUP62	0.503	0.016*	0.963	0.634	0.773	0.967
RPS6KA5	0.478	0.013*	0.689	0.622	0.928	0.050
SHC1	0.773	0.005*	0.559	0.113	0.271	0.440
CCND1	0.002*	0.000*	0.000*	0.637	0.344	0.751
IL2	0.099	0.002*	0.070	0.206	0.702	0.603
PDGFA	0.022*	0.002*	0.279	0.165	0.052	0.116
PDGFB	0.443	0.004*	0.138	0.003*	0.598	0.053
PDGFRA	0.895	0.319	0.120	0.094	0.056	0.018*
PPP2CA	0.498	0.019*	0.632	0.991	0.696	0.750
RASA1	0.729	0.030*	0.723	0.856	0.926	0.502
TP53	0.295	0.001*	0.973	0.055	0.125	0.044*
BCL2	0.252	0.017*	0.607	0.434	0.976	0.068
PTEN	0.083	0.146	0.778	0.236	0.167	0.920
RAF1	0.785	0.006*	0.577	0.892	0.321	0.798

*: $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar incelendiğinde, gen ekspresyon farklılıkları açısından tablo 4'e göre p değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değer sunanlar şu şekildedir:

BCAR1 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

CBL geninin IUGG 1 ve 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

EGFR geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

EPS8 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

GAB1 geninin IUGG 1, 3 ve 6'daki ekspresyon artışının, IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

GRB2 geninin IUGG 5'deki ekspresyon artışının, IUGG 2 ve 6'daki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

HBEGF geninin IUGG 3'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

NCK2 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

NUP62 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

RPS6KA5 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

SHC1 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

CCND1 geninin IUGG 1, 2 ve 3'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

IL2 geninin IUGG 2'deki ekspresyon artışının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

PDGFA geninin IUGG 1 ve 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

PDGFB geninin IUGG 4'deki ekspresyon artışının, IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

PDGFRA geninin IUGG 6'daki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

PPP2CA geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

RASA 1 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

TP53 geninin IUGG 2 ve 6'daki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

BCL2 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

RAF1 geninin IUGG 2'deki ekspresyon azalmasının, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

EGF ve PTEN genlerinin IUGG hastalarındaki ekspresyon artışları ve azalışlarının kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Fetal büyüme, fetüsün genetik potansiyeli tarafından empoze edilen fetal besin ihtiyacı ve bu ihtiyacın maternal-plasental olarak karşılanması ile belirlenir (178). Bu nedenle intrauterin gelişme geriliği multifaktöryel orijine sahiptir. IUGG, fetal büyüme oranında patolojik bir azalma anlamına gelir ve perinatal mortalite riski IUGG ile bağlantılı olarak 6 ila 10 kat artar (51). IUGG olan yenidoğanlarda sadece hipoksi, asidoz ve perinatal ölüm riski değil, aynı zamanda erişkin hayatta gelişen tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları gibi metabolik ve kardiyovasküler sorunlar ve osteoporoz riski de artmıştır (179,180).

Gluckman ve arkadaşları, IUGG patogenezi dahil olduğu düşünülen plasental imprinted genlerin (Alelin parental orijinine göre ekprese olan genler) epigenetik (DNA metilasyonu veya histon modifikasyonları ile DNA dizilerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen anlatımında oluşan stabil ve kalıtsal değişimler) modifikasyonlarının, yukarıda anlatılan erişkin hayattaki hastalıkların intrauterin başlangıcını açıklayabileceğini bildirmişlerdir (180).

Plasental genotip / fenotip, fetal büyümeyi belirleyen en önemli faktörler arasında yer almaktadır. IUGG'nin, plasentanın mikrovillüs membranı üzerinde yer alan birçok transport proteininin azalmış ekspresyonuyla ilişkili olduğu bilinmektedir (181). Bu nedenle plasental gen ekspresyon profili bilgisi, anormal fetal büyümenin temelini anlamakta yardımcı olabilir. Plasentanın global gen ekspresyon profili, DNA mikroarray yöntemiyle değerlendirilebilir. Mikroarray

tekniki, multifaktöryel hastalıkların patogeneğinde rol alan genlerin tanımlanmasında güçlü bir yaklaşımdır. Bu teknikle, binlerce gen ekspresyon düzeyi değışiklikleri aynı anda incelenebilmektedir. İntrauterin gelişme geriliği plasentasının mikroarray analizini gösteren karşılaştırılabilir birkaç çalışma raporlanmasına rağmen, bu çalışmalar IUGG'ne sebep olabilecek potansiyel genlerin tanımlanmasında efektif değildir. Plasental gen ekspresyon profili ile ilgili yapılan birkaç çalışmada, hipoksi ve metabolizma ile ilişkili genlerin, IUGG plasentasında farklı şekilde eksprese olan gen gruplarıyla benzer olduğu raporlanmıştır (182-185). Bununla birlikte örneklerin alınma bölgelerindeki yanlış tutumdan dolayı, bu bulguların dikkatli yorumlanması gerekebilir (186-187). Bizim çalışmamızda, örnek alınan bölgeye bağlı olarak ilişkilendirilebilecek, plasentadaki gen ekspresyonlarının fizyolojik farklılıklarının azaltılarak minimuma indirilmesi amacıyla, umbilikal kordon insersiyosunun yaklaşık 2 cm yanından, maternal ve fetal yüzler arasındaki plasentanın orta tabakasından, koryonik doku diseke edilerek örnekler alınmıştır.

İntrauterin gelişme geriliğindeki gen ekspresyon profiliyle ilgili yapılan mikroarray çalışmalarının birçoğunda, spesifik olarak belirli gen grupları üzerinde durulmuştur. Mc Minn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, imprinted genlerin bozulmuş ekspresyonları üzerinde odaklanmışlar ve bu genlerden PHLDA2 (pleckstrin homology-like domain, family A, member 2) / MEST (Mesoderm Specific Transcript) oranını IUGG plasentalarında yüksek bulmuşlar ve bu imprinted genlerin IUGG'de disregüle olabileceğini ileri sürmüşlerdir (188). Ain ve arkadaşları, deksametazon ile indüklenen IUGG'de, IGF-II (İnsülin benzeri

büyüme faktörü 2) /Akt sinyal yolağında down-regülasyon bulmuşlar ve disregüle genlerin prolaktin ailesine ait olduğunu bildirmişlerdir (189). Vaiman ve arkadaşları ise, genlerin hipoksi ile modüle edildiğini raporlamıştır (190). Okamoto ve arkadaşları, diskordant dikoryonik ikiz IUGG plasentalarında yaptıkları çalışmalarında, sadece IGFBP1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1) ve follistatin benzeri 3 genlerinin up-regüle olduğunu bulmuşlardır (183). Bizim çalışmamızda ise, diğer çalışmalardan farklı olarak belirli gen grupları üzerinde odaklanılmamış, belirli bir neden bulunamayıp açıklanamayan intrauterin gelişme geriliği tanısı alan, tekil gebeliği olan hastaların plasentalarında, mikroarray tekniğiyle, hücre büyümesi, hücre çoğalması ve epidermal büyüme faktör reseptör yolağında rol oynayan protein genlerinin ekspresyonunda meydana gelen farklılıklar, mRNA seviyesinde artış veya azalış şeklinde belirlenmiştir.

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve onun reseptörü (EGFR)'nün hücre büyümesi, farklılaşması, anjiogenez ve apoptozisin inhibisyonunda kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. EGF, diğer birçok hücre ve dokuda olduğu gibi plasentada da büyüme ve farklılaşmayı stimüle etme özelliği olan multifonksiyonel bir peptittir (191). EGF, embriyonel implantasyon ve trofoblastik farklılaşmada önemlidir ve bu durum normal plasental fonksiyon için kritiktir (192). Bolnick ve arkadaşları; EGF'nin, reseptörü EGFR'ye bağlanıp aktive edince RAS sinyal yolağı ile büyüme ve gelişmeyi, MLK3 ile hücre farklılaşmasını sağlaması ve PKB α / AKT sinyal yolağı aracılığıyla da hücreyi apoptozisten koruması nedeniyle, bu yolaklardaki kayıp veya deaktivasyonun IUGG patogeneziyle

bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir (193). Bu çalışmadan farklı olarak, sonuçlarımıza göre EGF gen ekspresyon azalması IUGG için anlamlı değildir. Dissanayake ve arkadaşları, EGF geninde polimorfizm olduğunda, EGF'nin daha fazla eksprese olduğunu bulmuşlar ve bu durumun düşük doğum ağırlığı ve IUGG ile ilişkili olduğunu raporlamışlardır (194). Bizim çalışmamızda, EGF gen ekspresyon artışı da anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlarımız, literatürden farklı olarak EGF gen ekspresyon değişikliklerinin IUGG için önem ifade etmediğini göstermektedir. EGF'nin hücre büyümesi ve anjiogenezde rol oynadığı bilinmesine rağmen anlamlı değişiklik saptanmaması, IUGG temelinde sadece tek bir genin rol oynamadığını düşündürmektedir.

Gebelik boyunca EGFR ağırlıklı olarak, maternal kanla irtibatı sağlayan multifonksiyonel bir doku olan sinsityotrofoblastların apikal mikrovillus plazma membranı üzerinde eksprese edilir (195) ve sinsityotrofoblastlar materno-fetal değişimi destekler ve peptit ve steroid hormon sekrete eder (196). EGFR'nin trofoblastların gelişimi ve fonksiyonlarında primer rolü olduğunu literatür kuvvetli bir şekilde desteklemektedir (197). EGF ve onun membran bağımlı reseptörü EGFR, plasentada eksprese olur ve farklılaşmanın bütün evrelerinde bulunabilmektedir. Fakat, bu yolağın trofoblastlardaki sinyal aktivasyon olayları tam olarak anlaşılmağı değildir (198). Zhao yaptığı çalışmada, EGFR ekspresyon oranının IUGG plasentalarında anlamlı olarak yüksek bulmuş ve bu durumun belki de plasental displaziyle ilişkili olduğunu belirtmiş ve EGFR'nin infant büyümesinde ve IUGG'nin patolojik sürecinde önemli etkilerinin olabileceğini bildirmiştir (199). Bu çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda EGFR

ekspresyon artışı IUGG sürecinde anlamlı değildir. Bu durum, EGFR'nin plasental gelişimi artırmasındaki etkisi nedeniyle, gelişimi kısıtlı fetüslerin küçük plasentalarında ekspresyonlarının anlamlı düzeyde artmamış olmasıyla açıklanabilir. İlginç olarak literatür incelendiğinde, daha eski bazı çalışmalarda IUGG ile azalmış plasental EGFR ekspresyonu ve / veya aktivasyonunun ilişkili olabileceği raporlanmıştır (200-202). Bu çalışmalarla uyumlu olarak, EGFR ekspresyon azalması bizim çalışmamızda da anlamlı bulunmuştur. Buna göre, EGFR'nin hücre proliferasyonu üzerinde etkili olması, farklılaşmanın bütün evrelerinde bulunması, trofoblastların gelişimi ve fonksiyonlarında primer rolü olması nedeniyle ekspresyonundaki azalma, IUGG'de hücre proliferasyonun, trofoblastik gelişimin ve fonksiyonun bozulmasına sebep olduğu görülmektedir.

Düz kas hücreleri, fibroblastlar ve bağ doku hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonun güçlü uyarıcısı olan PDGF (platelet derived growth factor), bu etkilerinin yanında, embriyonik gelişim, hücre proliferasyonu, hücre migrasyonu, ve anjiogenezde de rol oynadığı bildirilmiştir (203-204). Heining ve arkadaşlarının yaptığı ve PDGF ve IUGG ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, PDGF-A ve PDGF-B düzeyinin normal hastalara göre IUGG olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (205). Bizim çalışmamızda ise, Heining ve arkadaşlarından farklı olarak, PDGFA gen ekspresyon azalması IUGG için anlamlı bulunmuştur. PDGF'nin hücre etkileri göz önüne alındığında, bu sonuç, IUGG'de anjiogenezin ve hücre gelişimin bozulmasında PDGFA'nın rolü olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, PDGFB ekspresyonu anlamlı olarak hem artmış, hem de azalmıştır. Bu sonuçlara göre literatürle uyumsuz olarak

PDGFB ekspresyon değişikliğinin IUGG'de rolü yoktur diyebiliriz. Bu alışmada, IUGG'de daha önce incelememiş olan PDGFRA gen ekspresyonu da incelenmiştir. Bu gen, PDGF ailesinin yeleri için bir hücre yüzeyi reseptör proteini kodlar ve bu faktörlerin mitojenik özellikleri vardır (171). Sonuçlarımızda, PDGFRA ekspresyon azalışının anlamlı olduğu tespit edilmiştir. PDGFRA etkisinin, PDGF fonksiyonları için önemli olması ve PDGF'nin proliferasyon, anjiogenez ve embriyonik gelişimdeki etkisi düşünüldüğünde, IUGG'de anjiogenez, büyüme ve gelişimin bozulmasının PDGFRA ekspresyon azalışı ile ilişkili olduğu görülmektedir. PDGFRA geni ve IUGG birlikte ilk kez incelenmiş olması nedeniyle bu sonuç değerlidir.

Antiapoptotik bir gen olarak bilinen BCL-2 (B-cell CLL/lymphoma 2) (206) ve IUGG ilişkisini değerlendiren çalışmalarda, bazı çelişkiler vardır. Barrio ve ardaşlarının yaptığı bir çalışmada, IUGG plasentalarında BCL-2 ekspresyonu azalmış olarak bulunurken (207), Agata ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise BCL-2 ekspresyonunda değişiklik olmadığı raporlanmıştır (208). Buffat ve arkadaşları tarafından hayvanlar üzerinde yapılan bir mikrarray gen analizi çalışmasında, IUGG plasentalarında BCL-2 ekspresyonu azalmış olarak bildirilmiştir (209). Yine yakın zamanda Brzsny'i ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, normal gebelik ile karşılaştırıldığında IUGG plasentalarında BCL-2 gen ekspresyonu anlamlı olarak azalmıştır (206). Bizim alışmamızda da, BCL2 ekspresyonunun azalması literatürle uyumlu olarak IUGG için anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç bize, BCL-2'nin antiapoptotik bir gen

olması nedeniyle, ekspresyonun azalmasının IUGG'de apoptozisi artırarak bu süreç için etkili olduğunu düşündürmektedir.

Apoptozisin intrinsek yolağında anahtar rol oynayan bir gen olan TP53 (Tumor protein p53)'ün (210), IUGG'de gözlenen değişmiş hücre döngüsündeki rolü açık değildir. Levy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, IUGG olan plasental lizatlarda (Hücre duvarı veya hücre zarının parçalanması ile açığa çıkan hücre içeriği) TP53 proteinini artmış olduğunu bulmuşlardır (211). Bununla birlikte Jeschke ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal çalışmada ise, IUGG plasentalarının terminal villüslerinde TP53'ün azalmış olduğu raporlanmıştır (212). Buffat ve arkadaşlarının daha önce yukarıda bahsedilen çalışmasında, IUGG plasentalarında TP53 ekspresyonu yüksek bulunmuştur (209).Yine yakın zamanda, Heazell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, normal gebelikler ile karşılaştırıldığında TP53'ün IUGG plasentalarında, mRNA ve protein düzeyinde anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (213). Bu genin ekspresyonunun, apoptozisin yaygın olmadığı ilk trimester villöz dokularında yüksek olduğunun raporlanması (214), gebelik boyunca TP53'ün rolünün değişken olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, IUGG ile komplike olan gebeliklerde TP53 ekspresyonunun yüksek olması, anormal intrauterin çevreye maruziyeti yansıtabilir ve plasentada oluşan farklı patolojik sorunlar için ortak bir yol temsil edebilir (213). Çalışmamızda, TP53 gen ekspresyonunda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımız genel literatürden farklı olarak, sadece Jeschke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya uymaktadır. TP53 ekspresyonunun apoptozisin yaygın olmadığı ilk trimester villöz dokularında

yüksek olduğu önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Çalışma grubunun 34 hafta ve üzerinde olması TP53 ekspresyon azalışını açıklayabilir. Ayrıca, TP53'ün hücre onarımında da önemli rolü olduğu bilinmektedir. Sonuçlarımıza göre, IUGG'de TP53 ekspresyonunun azalması, bu hastalarda hücre onarımının azaldığını göstermektedir.

Büyüme, çoğalma ve farklılaşma regülasyonunda rolü olan ve T hücrelerinden salınan IL-2 (Interleukin 2), bir sinyal molekülüdür (168). IL-2 ve IUGG ilişkisinin dolaylı olarak değerlendirildiği Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında, gelişme geriliği olan fetüslerin plasentalarında, IL-2'nin mRNA seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (215). Bizim çalışmamızda, IL-2 ekspresyonunda anlamlı artış saptanmıştır ve literatürle uyumludur. Buna göre, IL2'nin T hücrelerinden salındığının bilinmesi IUGG'de immün yanıtın arttığını göstermektedir.

Apoptozis inhibisyonu, hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre canlılığı, hücre motilitesi etkili bir gen olan BCAR1 (Breast cancer anti-estrogen resistance 1) (153), Sitras ve arkadaşları tarafından yapılan ve IUGG plasentalarında microarray tekniğiyle gen ekspresyon profillerini araştırdıkları çalışmada, IUGG plasentalarında ekspresyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur (216). Çalışmamızda, BCAR1 gen ekspresyonundaki azalmanın anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, Sitras ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur ve IUGG'deki büyüme kısıtlılığı ve apoptozisin artışında BCAR1 geninin de etkisi olduğunu göstermektedir.

Hücre siklus düzenlenmesinde fonksiyon gören CCND1 (Cyclin D1), mitotik olayların koordinasyonuna da katkıda bulunur (167). Yung ve arkadaşları tarafından yapılan ve IUGG plasentalarında translasyonun inhibisyonun da incelendiği bir çalışmada, bu plasentalarda hücre siklus düzenleyici proteinlerden biri olan CCND1 ekspresyonu düşük bulunmuştur (217). Bizim çalışmamızda da, CCND1 ekspresyon azalmasının anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, Yung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur ve hücre siklus düzenleyicisi olan CCND1'in ekspresyonunun azalmasının IUGG temelindeki moleküler mekanizmalarda önemli bir rolü olduğunu, ve bu süreçte hücre siklus düzenlenmesinin bozulduğunu, plasental translasyon ve mitozun azaldığını desteklemektedir.

Hücre sel haberleşmede, hücre boyutunda artma, hücre canlılığında rol oynayan GRB2 (Growth factor receptor-bound protein 2), hücre sel çoğalmada da görev alır (159). Eggermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GRB2'nin insulin sinyal transdüksiyonun mitojenik etkisinde rol oynadığı ve IUGG ile ilişkisinin olmadığı raporlanmıştır (218). Fakat bu çalışmada materyaller bizim çalışmamızdan farklı olarak kandan alınmıştır. Çalışmamızda, diğer çalışmadan farklı olarak plasental GRB2 ekspresyonu incelenmiştir ve hem artış hem de azalışta anlamlılık görülmüştür. Bu farklı sonuç, daha önceki çalışmada göz önüne alındığında GRB2'nin hücre çoğalmasında ve boyut artışında rolü olmasına rağmen IUGG sürecinde katkısı olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda bu genlerden başka daha önce IUGG ile ilişkisi incelenmemiş olan CBL (Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming

sequence), EPS8 (Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8), NCK2 (NCK adaptor protein 2), HBEGF (Heparin-binding EGF-like growth factor), NUP62 (Nucleoporin 62kDa), RPS6KA5 (Ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 5), PTEN (Phosphatase and tensin homolog), SHC1 (SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1), PPP2CA (Protein phosphatase 2, catalytic subunit, alpha isozyme), RASA1 (RAS p21 protein activator (GTPase activating protein) 1), RAF1 (V-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1), GAB1 (GRB2-associated binding protein 1) genlerinin ekspresyon farklılıklarına da bakılmıştır.

Hücre sinyalizasyonu, hücre çoğalması ve apoptozisin inhibisyonunda rol oynayan bir gen olan CBL (154)'nin ekspresyon azalışı anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç, büyüme kısıtlılığı ve apoptozisde CBL'nin ekspresyon azalışının da rolü olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamız, bu ilişkinin literatüre bakıldığında ilk ve oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

Epidermal büyüme faktör reseptörü sinyal yolağında fonksiyon gösteren EPS8 ve hücre motilitesinde görev alır (158). Bu genin ekspresyon azalışının anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu sonuç bize; EGFR'nin farklılaşmanın her evresinde etkisinin bulunması, trofoblastların gelişimi ve fonksiyonlarında önemli rolünün olması nedeniyle, EPS8 ekspresyonunda azalma olduğunda EGFR sinyal yolağının çalışması kısıtlandığını ve daha önce belirtilen EGFR ekspresyon azalmasıyla ilişkili IUGG'deki hücre proliferasyonunun, trofoblastik gelişimin ve fonksiyonun bozulmasına EPS8 ekspresyon azalmasının da katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu sonuç da literatüre bakıldığında ilk defa belirtilmektedir.

Hücre siklusu progresyonu, hücre canlılığı, adezyonunda etkili olan HBEGF, hücrel migrasyona da aracılık eder (162). HBEGF gen ekspresyon azalması bu çalışmada anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç bize; bu genin ekspresyonunun azalmasının, IUGG'de hücre siklus ilerleyişi ve hücre canlılığının bozulmasına katkıda bulunarak apoptozise eğilimi artırdığını göstermektedir. Literatür incelendiğinde bu ilişki ilk defa belirtilmektedir.

Proteinleri bağlayan ve kuvvetlendiren NCK2, reseptör protein tirozin kinaz regülasyonuna katılır ve bu düzenleyici aktiviteler sayesinde, hücrel reorganizasyonda rol oynar (163). Çalışmada, NCK2 gen ekspresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır. Bu sonuca göre, NCK2'deki azalma nedeniyle oluşan reseptör tirozin kinaz aktivasyon sorunu, sinyal iletimini bozulmasına yol açar. Bu durum IUGG'de hücrel organizasyonun bozulmasıyla ilişkilidir ve büyüme kısıtlılığına katkıda bulunur. Bu sonuç da çalışmalar incelendiğinde ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir.

Nükleer porun merkezinde yer alan NUP62 ve nükleer lokalizasyon sinyallerini içeren proteinlerin aktarımında etkilidir (164). NUP62 ekspresyon azalması anlamlı bulunmuştur. Buna göre, IUGG'deki sinyal iletim bozukluğunda, nükleer porlarda yer almasına bağlı olarak NUP62 gen ekspresyonunun azalması önemlidir. Bu sonuca göre, nükleer morfoloji ve matürasyonda sinyal içeren proteinlerin aktarımındaki eksiklikten dolayı oluşan değişim ve olgunlaşma yetersizliği IUGG hastalarındaki apoptozisi destekler niteliktedir. NUP62 ve IUGG'nin birlikte ilk kez incelenmiş olması nedeniyle bu sonuç değerlidir.

Proliferasyonu, farklılaşmayı, mitozu, hücre yaşamını düzenlenmede görevli bir gen olan RPS6KA5 (165), çalışmada gen ekspresyonunda anlamlı azalma göstermiştir. Gebeliğin ilerlemesi sırasında, plasental proliferasyon ve fonksiyon açısından yeterli olgunluğun olmasının fetal gelişim için önemli olması bilinen bir gerçektir. IUGG'de plasentaların küçük olduğu da bilinmektedir. Dolayısıyla, bu sonuç bize, RPS6KA5 genindeki azalmanın plasental mitozun, proliferasyonun azalmasına katkıda bulunduğunu ve hücre yaşamının azalmasına neden olarak apoptozise destek verdiğini göstermektedir. İlk defa bildirilmesi açısından sonuç önemlidir.

Büyüme faktörü aracılı sinyal transduksiyonuyla hücresel proliferasyonda, hücre iskeleti organizasyonunda, hücre canlılığında etkili olan SHC1, apoptozisin regülasyonunda da rol oynar (169). SHC1 gen ekspresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır. Bu sonuç, SHC1 ekspresyon azalmasının IUGG'deki proliferasyon bozukluğuna, hücre canlılığının azalmasına, apoptozise desteğini göstermesi açısından literatür incelendiğinde ilk kez belirtilmektedir.

Hücre migrasyonu, apoptozisin inhibisyonunda etkili olan RAF1, hücre farklılaşması ile ilgili gen ekspresyonlarının kontrolünde de önemli bir rol oynar (177). RAF1 ekspresyonunda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bu sonuca göre, RAF1 gen ekspresyon azalması IUGG'deki hücresel farklılaşma bozukluğuna katkıda bulunur ve apoptozisi artırmaktadır. Bu sonuç RAF1 ve IUGG ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır ve bu sonuç önemlidir.

Hücresel büyüme cevabında, hücre migrasyonun düzenlenmesinde, oksidatif strese cevapta etkili olan GAB1, apoptozisde de merkezi bir rol oynar

(160). Çalışmamızda, GAB1 ekspresyonunda hem artış hem de azalışta anlamlılık görülmüştür. Bu farklı sonuç, GAB1'in hücre sel büyüme cevabında, migrasyonda, apoptozisde rolü olmasına rağmen IUGG sürecine katkısı olmadığını göstermektedir.

Hücre büyümesi ve bölünmesinin negatif kontrolüyle alakalı bir gen olan PPP2CA (172), çalışmada gen ekspresyonunda anlamlı azalma göstermiştir. Bu genin etkisini hücre büyümesini inhibe ederek gösterdiği düşünüldüğünde, bu sonuca göre ekspresyonunun azalması, bu hastalardaki büyüme kısıtlılığıyla ilişkili değildir.

Hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolünde görevli olan RASA1, tümör süpresyonunda rol oynar (173). Çalışmada, bu genin ekspresyon azalması anlamlı bulunmuştur. Bu sonuca göre, RASA1 ekspresyonu azalmasının IUGG'deki apoptozise katkısı yoktur.

Hücre siklus regülasyonunda, hücre büyümesi ve çok hızlı bölünmesinin önlenmesinde görev alan fosfataz ürünü sayesinde PTEN apoptozisde etkili bir gen dir (176). PTEN gen ekspresyonu değişiklikleri çalışmada anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç, PTEN gen ekspresyon değişikliklerinin IUGG'deki apoptozise katkısının olmadığını göstermektedir.

Literatüre bakıldığında; Börzsönyi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, IUGG'nin 20 yaş altı ve 35 yaş üzerinde arttığı, gestasyonel kilo alımı ve gestasyonel VKİ değişiminin IUGG hastalarında anlamlı olarak azaldığı ve bu durumların IUGG'ni predikte edebileceği belirtilmiştir (206). Struwe ve arkadaşları ve Sitras ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise, doğum kiloları

IUGG olan gebelerde anlamlı olarak az olduğu raporlanmıştır (185,216). Jauniaux ve arkadaşları, Görbe ve arkadaşları ve Gagnon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, IUGG olan gebelerde AFP (alfa fetoprotein) düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (219-221).Bizim alışmamızda, hastaların karakteristik özellikleri incelendiğinde; IUGG grubunda anne yaşı ortalama 26.5, parite ortalama 0.5, gebelik ncesi VKİ ortalama 20.2 kg/m², gebelik sonundaki VKİ ortalama 24.9 kg/m², 3.trimester tarama testinin parametrelerinden biri olan AFP düzeyi ortalama 59.2 ng/ml, doğum haftası ortalama 37 hafta 6 gün, 1.dakika Apgar skoru ortalama 8.8, 5.dakika Apgar skoru ortalama 9.6, doğum kiloları ortalama 2193 gr bulunmuştur. IUGG'nin reproduktif dönemde u yaşlarda arttığının bilinmesi ve çalışma grubundaki hastalarda en dşuk yaşın 20, en yüksek yaşın 34 olması, test grubundaki hastaların IUGG tanısı almasının nedenlerinden biri olduğunu dşunmekteyiz. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre; anne yaşının az olması, gebelik öncesi ve sonundaki VKİ'lerinin az olması, AFP düzeyinin yüksek olması, ocuk kilolarının az olmasının, genel literatürle uyumlu olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0.05).

Bu çalışmada, intrauterin gelişme geriliği oluşturma potansiyeline sahip endojen faktörlerden hücre büyümesi, hücre çoğalması ve epidermal büyüme faktörü reseptörü sinyal yolağında rol oynayan faktörler, protein gen ekspresyonlarında meydana gelen farklılıklar açısından plasenta düzeyinde incelenmiştir. Bu sayede İUGG temelindeki moleküler mekanizmalar aydınlatılarak, hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin saptanmasına ve uygulanmasına olanak sağlamak amaçlanmıştır. Literatürde, IUGG ile ilgili

yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarda genel olarak belirli gen grupları üzerinde odaklanması nedeniyle, bu çalışmada büyüme ve gelişmede etkili olan ve ekspresyon farklılıkları gelişme geriliğine yol açabilecek olan genlerin profili daha geniş ölçüde çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol sayısının yüksek maliyet nedeniyle sınırlı sayıda kalmasının yaygın etkiyi sınırlayabileceği düşünülse de, biz bu çalışmada, protein genlerin ekspresyonlarında saptanan anlamlı değişikliklerin intrauterin gelişme geriliği etyopatogenezinin kesin olarak belirlenmesi yolunda atılmış ilk adımı oluşturduğunu, ayrıca anne yaşının, gebelik öncesi ve sonundaki vücut kitle indekslerinin ve 3.trimester tarama testinde belirlenen AFP düzeylerinin IUGG'ni predikte edebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma temel alınarak, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak olan yeni seriler ile rasyonel, kliniğe uygun, hedefe yönelik ve terapötik tedavi yöntemleri uygulanabilecektir.

Sonuç olarak, bu çalışma bize intrauterin gelişme geriliğinde apoptozisin arttığını, hücrel proliferasyon, plasental mitoz, trofoblastik gelişim ve fonksiyonu, hücrel sinyalizasyon, anjiogenez ve hücrel gelişimin bozulduğunu göstermektedir. Anlatılan süreçlerde yeni genlerin etkisi literatürde ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. Zaman içinde gelişecek gen teknolojileriyle bu problemin üstesinden gelinebileceği kanısındayız.

6. SONUÇLAR

1. İntrauterin gelişme geriliği olan gebelerde; anne yaşı, gebelik öncesi ve sonundaki vücut kitle indeksleri ve 3.trimester tarama testinde belirlenen AFP düzeyleri IUGG'ni predikte edebilir. Doğum haftası, parite ve Apgar skorları IUGG için anlamlı değildir.
2. İntrauterin gelişme geriliğinde apoptozis artmaktadır. Sonuçlar, bu sürece; BCL2, BCAR1, CBL, HBEGF, NUP62, RAF1, RPS6KA5 ve SHC1 genlerinin katkıda bulunduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde; CBL, HBEGF, NUP62, RAF1, RPS6KA5 ve SHC1 genlerinin IUGG'deki bu etkisi ilk kez bizim çalışmamızda belirtilmiştir.
3. İntrauterin gelişme geriliğinde hücrel proliferasyon ve plasental mitoz azalmaktadır. Sonuçlar, bu sürece; EGFR, PDGFRA, CBL, EPS8, SHC1, CCND1 ve RPS6KA5 genlerinin katkıda bulunduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde; CBL, EPS8, SHC1 ve RPS6KA5 genlerinin IUGG'deki bu etkisi ilk kez bizim çalışmamızda belirtilmiştir.
4. İntrauterin gelişme geriliğinde trofoblastik gelişim ve fonksiyonu azalmıştır. Sonuçlar, bu sürece; EGFR ve EPS8 katkıda bulunduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde; EPS8 geninin IUGG'deki bu etkisi ilk kez bizim çalışmamızda belirtilmiştir.

5. İntrauterin gelişme geriliğinde hücrel sinyalizasyon bozukluğu olur. Sonuçlar, bu sürece; CBL, NCK2, NUP62 genlerinin katkıda bulunduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde; CBL, NCK2, NUP62 genlerinin IUGG'deki bu etkisi ilk kez bizim çalışmamızda belirtilmiştir.
6. İntrauterin gelişme geriliğinde anjiogenez ve hücrel gelişim bozulur. Sonuçlar, bu sürece; PDGFA ve PDGFRA genlerinin katkıda bulunduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde; PDGFRA geninin IUGG'deki bu etkisi ilk kez bizim çalışmamızda belirtilmiştir.
7. İntrauterin gelişme geriliğinin yukarıda anlatılan sonuçlarıyla EGF, PDGFB, GRB2, PTEN, PPP2CA, RASA1 ve GAB1 genleri ilişkili olmadığı görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Committee on Practice Bulletins Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 20090-6920, USA. Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:85–96
2. Diderholm B. Perinatal energy metabolism with reference to IUGR & SGA: studies in pregnant women & newborn infants. *Indian J Med Res* 2009; 130:612–617
3. Garite TJ, Clark R & Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (2): 481–487
4. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. The McGraw-Hill Companies. 2010; p: 842
5. Holmes RP, Holly JMP, Soothill PW. A prospective study of maternal serum insulin- like growth factor-I in pregnancies with appropriately grown or growth restricted fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1273
6. Nardoza LM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286 (1):1-13
7. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, Taylor RS, Chan EH, Kenny LC, Baker PN, et al. SCOPE consortium. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010; 117:1599–1607
8. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000; 7:1218–1225

9. Dessì A, Ottonello G, Fanos V. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (S5):13-8
10. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2000; 95:1–12
11. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83:801–807
12. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993; 341:938–941
13. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth- weight data at 24 to 42 weeks gestation. *Pediatrics.* 1963; 793-800
14. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967; 71. 159-163
15. Usher R, Mclean F. Intrauterine growth of live born caucasian infants at sea level: standarts obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks gestation. *J Pediatr.* 1969; 74:901
16. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al. Birthweight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999; 340:1234
17. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, et al. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982; 59:624
18. Manning FA. Intrauterine growth retardation. *Fetal Medicine. Principles and Practice.* Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317
19. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 126:555

20. Ott W. Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168:710
21. Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, et al. Birthweight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. *Obstet Gynecol.* 1999; 93:943
22. Williams RL. Intrauterine growth curves. Intra- and international comparisons with different ethnic groups in California. *Prev Med.* 1975; 4:163
23. Owen P, Harrold AJ, Farrell T. Fetal size and growth velocity in the prediction of intrapartum cesarean section for fetal distress. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104:445
24. Owen P, Khan KS. Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth restriction in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105:536
25. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:163
26. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine Growth Restriction. *Practice Bulletin No:12, January, 2000*
27. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998; 92:1044
28. Potter EL & Craig J (1972) *Pathology of the Fetus and Infant.* Year Book Medical Publishers, Chicago; Gruenwald P & Minh HN. Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. *Am J Clin Pathol* 34:247–253, 1960
29. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, et al. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet Gynecol.* 1994; 84:88-95

30. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: Does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans.* 2001; 29:57-66
31. Jansson N, Greenwood SL, Johansson BR, et al. Leptin stimulates the activity of the system: A amino acid transporter in human placental villous fragments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1205-1211
32. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23 (6):751-64
33. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy: Management options. 3rd ed. Elsevier Saunders. 2006; p:242
34. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, et al. A quantitative analysis of placental vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75:59
35. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 847
36. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: The effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176 (5):976
37. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, et al. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn.* 1997; 17 (2):155
38. Droste S, Fitzsimmons J, Pascoe-Mason J, et al. Growth of linear parameters in trisomy 18 fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163:158
39. Droste S. Fetal growth in aneuploid conditions. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35:119
40. Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, et al. Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol.* 2009; 26 (2):135
41. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, et al. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet.* 1993; 52:8

42. Towner DR, Shaffer LG, Yang SP, et al. Confined placental mosaicism for trisomy 14 and maternal uniparental disomy in association with elevated second trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin and third trimester fetal growth restriction. *Prenat Diag.* 2001; 21: 395
43. Krantz D, Goetzl L, Simpson J, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:1452
44. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:260
45. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 2003; 349:2211–2222
46. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.* 1995; 22:375–385
47. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol.* 1993; 82:481-486
48. Eskild A, Jenum PA, Bruu AL. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84 (11):1035-41
49. Barton LL. Case 25-2003: congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2003; 349 (16):1575-6
50. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol.* 2000; 17 (3):131-5
51. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35:99

52. Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child*. 1972;47:571-577
53. Figueroa-Damian R, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-Garcia JL, Ahued-Ahued JR. The outcome of pregnancies complicated by rubella, 1990-1997 *Salud Publica Mex*. 1999; 41 (4):271-7
54. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia. Saunders. 1995, p 1
55. Kalanda BF, van Buuren S, Verhoeff FH, Brabin BJ. Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90 (2):F161-5
56. Baboonian C, Smith DA, Shapland D, Arno G, Zal B, Akiyu J, Kaski JC. Placental infection with *Chlamydia pneumoniae* and intrauterine growth restriction. *Cardiovasc Res*. 2003; 60 (1):165-9
57. Van Dongen AJ, Verboon-Maciolek MA, Weersink AJ, Schuurman R, Stoutenbeeck P. Fetal growth restriction and viral infection. *Prenat Diag*. 2004; 24 (7):576-7
58. Cot M, Deloron P. Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives. *Med Trop (Mars)*. 2003; 63 (4-5):369-80
59. Waterson AP. Viral infections (other than rubella) during pregnancy. *BMJ*. 1979; 2:564
60. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18:613-623
61. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191 (3):700-7

62. Audibert F, Saloman LJ, Frydman R. Selective fetocide reverses preeclampsia in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191 (2):477-80
63. Galan HL, Rigano S, Radaelli T, Cetin I, Bozzo M, Chyu J et al. Reduction subcutaneous mass, but not lean mass, in normal fetuses in Denver, Colorado. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185: 839–844
64. Gainer J, Alexander J, McIntire D, et al. Fetal growth velocity in women who develop superimposed preeclampsia. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Reno, Nevada, February 7–12, 2005
65. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000; 96:950
66. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180:207
67. Infant-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Ge'nin E, Guiguet M, Weinberg C et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med.* 2002; 347:19–25
68. McCowan LM, Craige S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in “idiopathic” small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:981–985
69. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163:453
70. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: General principles. *Am J Perinatol.* 2008; 25:385
71. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, et al. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199:278

72. Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F. Sickle cell disease and pregnancy: *Rev Prat.* 2004; 54 (14):1578-82
73. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104 (3):206
74. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2008; 111:927
75. Chang DM, Wu YL, Chu SJ, Lai JH. Prognostic factors and fetal outcomes of lupus pregnancy in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21 (6):798
76. Nathanielsz PW (1999) The Dutch hunger winter. In: *Life in the womb: the origin of health and disease.* Prometheus press, Ithaca
77. Rode L, Hegaard HK, Kjoergaard H, et al. Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:1309
78. Abrams B, Selvin S. Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol.* 1995; 86:163
79. Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial (SUMMIT) Study Group: Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: A double-blind cluster-randomized trial. *Lancet.* 2008; 371:215
80. Stein Z, Susser M, Saenger G, et al. In *Famine and Human Development: The Dutch Hunger Winter of 1944–1945.* New York, Oxford University Press, 1975
81. Stellato TA, Danziegr LH, Pharm D, et al. Fetal salvage with maternal TPN: the pregnant mother as her own control. *J Parenteral Enteral Nutr* 1988; 12:412–3
82. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health.* 1994; 84:1127–1131

83. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112:919
84. CARE Study Group: Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: A large prospective observational study. *BMJ.* 2008; 337:a2332
85. Simpson JW, Lawless RW, Mitchell AC. Responsibility of the obstetrician to the fetus, 2. Influence of prepregnancy weight and pregnancy weight gain on birth weight. *Obstet Gynecol.* 1975; 45:481
86. Emanuel I, Alberman HFE, Evans SJ. Intergenerational studies of human birthweight from the 1958 birth cohort, 1. Evidence for a multi-generational effect. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99:67
87. Klebanoff MA, Schulsinger C, Mednick BR, et al. Preterm and small-for-gestational-age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176:521
88. Zhu JL, Obel C, Bech BH, et al. Infertility, infertility treatment and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:1326
89. Engel SM, Olshan AF, Siega-Ruiz AM et al. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:1231
90. Stonek F, Hafner E, Philipp K, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:363
91. Khong TY, Pearce JM. The placenta in perinatal pathology. In: *Clinical perspectives.* Aspen, Rockville, 1987; pp 25–45
92. Regnault TL, Galan HL, Parker TA, Anthony RV (2002) Placental development in normal and compromised pregnancies—a review. *Placenta* 23 (Suppl A):S119–S129

93. Fleisher A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 154: 806–813
94. Carrera JM, Malafre' J, Otero F, Rubio R, Carrera M. Síndrome de mal adaptació'n circulatoria materna: bases etipopatoge'nicas y terape'uticas. In: Carrera JM (ed) *Doppler en obstetricia.* Masson-Salvat, Barcelona, 1992; pp 335–36
95. Robertson WB, Brosens I, Pijnenborg R, De Wolf F. The making of placental bed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1984; 18:255–266
96. Kotini A, Avgidou K, Koutlaki N, et al. Correlation between biomagnetic and Doppler findings of umbilical artery in fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2003; 23:325
97. Lunell NO, Nylund L. Uteroplacental blood flow. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35:108
98. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, et al. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:441
99. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:40
100. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84: 165
101. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, et al. Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks' gestation: Associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:1049
102. Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth

defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67 (9):617-24

103. Van Vugt JM, Kardorp VH, Van Zalen-sprock RM, Van Gejin HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 42:79-83
104. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 846
105. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, et al. Impact of asymmetric versus symmetric fetal growth restriction on pregnancy outcomes. SGI abstract. 2000; 96:321
106. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, et al. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol.* 2008; 168:1145
107. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49:295–307
108. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:904
109. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 849
110. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customized antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106:309
111. Jelks A, Cifuentes R, Ross MG. Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:892
112. Jensen OH, Larsen S. Evaluation of symphysis fundus measurements and weighing during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991; 70:13
113. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch J. Clinical measurements of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1983; 61:438

114. Harding K, Evans S, Newnham J. Screening for the small fetus: a study of the relative efficacies of ultrasound biometry and symphysiofundal height. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995; 35:160–164
115. Platz E, Newman R: Diagnosis of IUGR: Traditional biometry. *Semin Perinatol.* 2008; 32:140
116. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4:34–48
117. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol.* 1992; 80:1030–1038
118. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterin growth restriction. *Practise Bulletin No.12*, January 2000b
119. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evolution of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142:47–54
120. Ott WJ, Doyle S, Flamm S, Wittman J. Accurate ultrasonic estimation of fetal weight: prospective analysis of new ultrasonic formulas. *Am J Perinatol.* 1986; 3:307–310
121. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Bors-Koefoed R, Nochimson DJ. Fetal weight estimation formulas with head, abdominal, femur, and thigh circumference measurements. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157:410–414
122. Hadlock FP (1986) Evolution of fetal weight estimation procedures. In: Deter RL (ed) *Quantitative obstetrical ultrasonography.* Wiley Medical, New York
123. Divon MY, Guidetti DA, Braverman JJ, Oberlander E, Lanfer O, Merkatz IR. Intrauterine growth retardation: a prospective study of the diagnostic value of real-time sonography combined with umbilical artery flow velocimetry. *Obstet Gynecol.* 1988; 72:611–614

124. Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M. Predictive value of the femur length to abdominal circumference ratio in diagnosis of intrauterine growth retardation. *Isr J Med.* 1991; 27:131–133
125. Verburg BO, Steegers EAP, Ridder M, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: Longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31:388
126. Peipert JF, Donnerfeld AE. Oligohydramnios: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991; 46:325
127. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, et al. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162:387
128. Botosis D, Vrachnis N, Christodoulakos G. Doppler assessment of the intrauterine growth-restricted fetus. *Ann N Y Acad.* 2006; 1092:297–303
129. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 850-851
130. Pardi G, Cetin I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:1088
131. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:253
132. Towers C, Carr M. Antenatal fetal surveillance in pregnancies complicated by fetal gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:686.e1
133. American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion No. 316, October 2005e
134. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008; 32:274
135. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 852

136. Owen P, Maharaj S, Khan KS, et al. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001; 97:499
137. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy, 2. The association with morphology at birth. *Early Hum Dev.* 1992; 28:91
138. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al, GRIT study group: Infant well-being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): Multicentred randomized controlled trial. *Lancet.* 2004; 364:483
139. American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal macrosomia. Practice Bulletin No. 22, November 2000a
140. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: Relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33 (1):44
141. 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
142. Butt FT, Ahmed B. The role of antepartum transabdominal amnioinfusion in the management of oligohydramnios in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24:453–457
143. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 853
144. Nelson KB, Grether JK. Cerebral palsy in low-birthweight infants: Etiology and strategies for prevention. *Men Ret Dev Dis Res Rev.* 1997; 3:112
145. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208 (2):130.e1-6

146. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 501-14
147. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001; 60:5–20
148. Morrison JL, Duffield JA, Muhlhausler BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:669–677
149. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol.* 2010; 34:207–210
150. Alexandrides TK, Moses AC, Smith RJ. Developmental expression of receptors for insulin, insulin like growth factor 1 (IGF-1) and IGF –2 in rat skeletal muscle. *Endocrinol.* 1989;124:1064-1076
151. McKay I, Leigh I. *Growth Factors: A Practical Approach.* IRL press, 1993
152. Alison MR, Sarraf CE. Liver cell death: patterns and mechanisms. *Gut.* 1994; 35 (5):577-81
153. Kim W, Kook S, Kim DJ, Teodorof C, Song WK. The 31-kDa caspase-generated cleavage product of p130cas functions as a transcriptional repressor of E2A in apoptotic cells. *J Biol Chem.* 2004;279: 8333–8342
154. Naramura M, Nadeau S, Mohapatra B, Ahmad G, Mukhopadhyay C, Sattler M, et al. Mutant Cbl proteins as oncogenic drivers in myeloproliferative disorders. *Oncotarget.* 2011; 2 (3): 245–250
155. Carpenter G, and Cohen S. "Epidermal growth factor". *J. Biol. Chem.* 1990; 265 (14): 7709–7712
156. Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H. "A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling". *Mol Syst Biol.* 2005;1:2005.0010

157. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59 (2 Suppl): 21–6
158. Wong WT, Carlomagno F, Druck T, Barletta C, Croce CM, Huebner K, et al. Evolutionary conservation of the EPS8 gene and its mapping to human chromosome 12q23-q24. *Oncogene.* 1994; 9 (10): 3057–61
159. Lowenstein EJ, Daly RJ, Batzer AG, Li W, Margolis B, Lammers R, et al. The SH2 and SH3 domain-containing protein GRB2 links receptor tyrosine kinases to ras signaling. 1992. *Cell* 70 (3): 431–42
160. Holgado-Madruga M, Emlet DR, Moscatello DK, Godwin AK, Wong AJ. A Grb2-associated docking protein in EGF- and insulin-receptor signalling. *Nature.* 1996; 379 (6565): 560–4
161. Raab G, Klagsbrun M. Heparin-binding EGF-like growth factor. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997; 1333 (3): 179–99
162. Hospital V, Prat A. Nardilysin, a basic residues specific metallopeptidase that mediates cell migration and proliferation. *Protein Pept. Lett.* 2004; 11 (5): 501–8.
163. Liu J, Li M, Ran X, Fan JS, Song J. Structural insight into the binding diversity between the human Nck2 SH3 domains and proline-rich proteins. *Biochemistry.* 2006;45 (23): 7171–84
164. Carmo-Fonseca M, Kern H, Hurt EC. Human nucleoporin p62 and the essential yeast nuclear pore protein NSP1 show sequence homology and a similar domain organization. *Eur. J. Cell Biol.* 1991; 55 (1): 17–30
165. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr. Rev.* 2001; 22 (2): 153–83
166. Pelicci G, Lanfrancone L, Grignani F, McGlade J, Cavallo F, Forni G. A novel transforming protein (SHC) with an SH2 domain is implicated in mitogenic signal transduction. *Cell.* 1992;70 (1):93-104

167. Motokura T, Bloom T, Kim HG, Juppner H, Ruderman JV, Kronenberg HM, et al. A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene. *Nature*. 1991; 350 (6318): 512–5
168. Cantrell DA, Smith KA. The interleukin-2 T-cell system: a new cell growth model. *Science*. 1984;224 (4655): 1312–6
169. Zhang JB, Sun HC, Jia WD, Zhuang PY, Qian YB, Zhu XD, et al. Up-regulation of platelet-derived growth factor-A is responsible for the failure of re-initiated interferon alpha treatment in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2012;12:439
170. Greco A, Fusetti L, Villa R, Sozzi G, Minoletti F, Mauri P, Pierotti MA. Transforming activity of the chimeric sequence formed by the fusion of collagen gene COL1A1 and the platelet derived growth factor b-chain gene in dermatofibrosarcoma protuberans. *Oncogene*. 1998; 17 (10): 1313-1319
171. Rupp, E; Siegbahn A, Rönstrand L, Wernstedt C, Claesson-Welsh L, Heldin C H. A unique autophosphorylation site in the platelet-derived growth factor alpha receptor from a heterodimeric receptor complex. *Eur. J. Biochem*. 1994; 225 (1): 29–41
172. Jones TA, Barker HM, da Cruz e Silva EF, Mayer-Jaekel RE, Hemmings BA, Spurr NK, et al. Localization of the genes encoding the catalytic subunits of protein phosphatase 2A to human chromosome bands 5q23→q31 and 8p12→p11.2, respectively. *Cytogenet Cell Genet*. 1993; 63 (1): 35–41
173. Sun D, Yu F, Ma Y, Zhao R, Chen X, Zhu J, et al. MicroRNA-31 activates the RAS pathway and functions as an oncogenic MicroRNA in human colorectal cancer by repressing RAS p21 GTPase activating protein 1 (RASA1). *J Biol Chem*. 2013; 288 (13):9508-18
174. Mraz M, Malinova K, Kotaskova J, Pavlova S, Tichy B, Malcikova J, et al. MiR-34a, miR-29c and miR-17-5p are downregulated in CLL patients with

TP53 abnormalities. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2009; 23 (6):1159–63

175. Chaber R, Fiszler-Maliszewska L, Noworolska-Sauren D, Kwasnicka J, Wrobel G, Chybicka A. The BCL-2 protein in precursor B acute lymphoblastic leukemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35 (3):180-7
176. Chu EC, Tarnawski AS. PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10 (10): 235–41
177. Catling AD, Schaeffer HJ, Reuter CW, Reddy GR, Weber MJ. A proline-rich sequence unique to MEK1 and MEK2 is required for raf binding and regulates MEK function. *Mol. Cell. Biol.* 1995; 15 (10): 5214–25
178. Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction-genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9 (5):371-378
179. Barker, D.J. The fetal origins of hypertension. *Journal of Hypertension.* 1996; Supplement, 14, S117–S120
180. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359 (1):61-73
181. Sibley CP, Turner MA, Cetin I, et al. Placental phenotypes of intrauterine growth. *Pediatr Res.* 2005; 58 (5):827-832
182. Roh CR, Budhreja V, Kim HS, Nelson DM, Sadovsky Y. Microarray-based identification of differentially expressed genes in hypoxic term human trophoblasts and in placental villi of pregnancies with growth restricted fetuses. *Placenta.* 2005; 26:319-328.
183. Okamoto A, Endo H, Kalionis B, Shinya M, Saito M, Nikaido T, Tanaka T: IGFBP1 and Follistatin-like 3 genes are significantly up-regulated in expression profiles of the IUGR placenta. *Placenta.* 2006; 27:317-321

184. McCarthy C, Cotter FE, McElwaine S, Twomey A, Mooney EE, Ryan F, Vaughan J. Altered gene expression patterns in intrauterine growth restriction: potential role of hypoxia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196:70.e1-6
185. Struwe E, Berzl G, Schild R, Blessing H, Drexel L, Hauck B, Tzschoppe A, Weidinger M, Sachs M, Scheler C, Schleussner E, Dötsch J. Microarray analysis of placental tissue in intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol.* 2010; 72:241-247.
186. Wyatt SM, Kraus FT, Roh CR, Elchalal U, Nelson DM, Sadovsky Y. The correlation between sampling site and gene expression in the term human placenta. *Placenta.* 2005; 26:372-379
187. Tzschoppe AA, Struwe E, Dörr HG, Goecke TW, Beckmann MW, Schild RL, Dötsch J. Differences in gene expression dependent on sampling site in placental tissue of fetuses with intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2010; 31:178-185
188. McMinn J, Wei M, Schupf N, Cusmai J, Johnson EB, Smith AC, et al. Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2006; 27:540–549
189. Ain R, Canham LN, Soares MJ. Dexamethasone-induced intrauterine growth restriction impacts the placental prolactin family, insulin-like growth factor-II and the Akt signaling pathway. *J Endocrinol.* 2005; 185:253–263
190. Vaiman D, Mondon F, Garces-Duran A, Mignot TM, Robert B, Rebourcet R, et al. Hypoxia-activated genes from early placenta are elevated in preeclampsia, but not in intra-uterine growth retardation. *BMC Genomics.* 2005; 6:111
191. Amemiya K, Kurachi H, Adachi H, Morishige KI, Adachi K, Imai T, Miyake A.. Involvement of epidermal growth factor (EGF)/EGF receptor

autocrine and paracrine mechanism in human trophoblast cells: functional differentiation in vitro. *J Endocrinol.* 1994;143 (2):291-301

192. Das C, Kumar VS, Gupta S, Kumar S. Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells. *J Reprod Immunol.* 2002; 53 (1-2):257-68
193. Bolnick J, Albitar L, Laidler LL, Abdullah R, Leslie KK. Blocking Epidermal Growth Factor Receptor Signaling in HTR-8/SVneo First Trimester Trophoblast Cells Results in Dephosphorylation of PKB α /AKT and Induces Apoptosis. *Obstetrics & Gynecology International.* 2011; Vol. 2011, p1
194. Dissanayake, V. H., C. Tower, A. Broderick, L. J. Stocker, H. R. Seneviratne et al. Polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with birthweight in Sinhalese and white Western Europeans. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13: 425–429
195. Rao, Ch. V., N. Ramani, N. Chegini, B. K. Stadig, F. R. Carman, P. G. Woost, G. S. Schultz, and C. L. Cook. Topography of human placental receptor for epidermal growth factor. *J. Biol. Chem.* 1985; 260:1705-1710
196. Contractor SF. Metabolic and enzymatic activity of human trophoblast. In *Biology of Trophoblast.* 1983; 235-281
197. Peters TJ, Chapman BM, Wolfe MW, Soares MJ. Placental lactogen-I gene activation in differentiating trophoblast cells: extrinsic and intrinsic regulation involving mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Endocrinol.* 2000; 165 (2):443-56
198. Faxén M, Nasiell J, Blanck A, Nisell H, Lunell NO. Altered mRNA expression pattern of placental epidermal growth factor receptor (EGFR) in pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol.* 1998;15 (1):9-13
199. Zhao H. Analyses of pathological changes and EGFR expressions in IUGR placentas. *Journal of Shandong Medical Collage.* 2010-02

200. Fujita Y, Kurachi H, Morishige K, Amemiya K, Terakawa N, Miyake A, Tanizawa O. Decrease in epidermal growth factor receptor and its messenger ribonucleic acid levels in intrauterine growth-retarded and diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72 (6):1340-5
201. Fondacci C, Alsat E, Gabriel R, Blot P, Nessmann C et al. Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth retardation. *J. Clin. Invest.* 1994; 93:1149–1155
202. Gabriel R., Alsat E, Evain-Brion D. Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 1238–1243
203. Hannink M, Donoghue DJ. Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 989 (1):1-10
204. PDGF Pathways. Retrieved 2007-11-17
205. Heinig J, Wilhelm S, Müller H, Briese V, Bittorf T, Brock J. Determination of cytokine mRNA-expression in term human placenta of patients with gestational hypertension, intrauterine growth retardation and gestational diabetes mellitus using polymerase chain reaction. *Zentralbl Gynakol.* 2000;122 (8):413-8
206. Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J Jr, Szentpéteri I, Rab A, Joó JG. The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl-2 and Bax gene expression in human placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26 (4):347-50
207. Barrio E, Calvo MT, Romo A, Alvarez R, Gutierrez JI, Naval J, Ferrandez Longas A. Intrauterine growth retardation: study of placental apoptosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17 Suppl 3:451–456
208. Agata KB, Anita S, Urszula KK, Agnieszka NK, Grzegorz B. Expression of caspase-3, Bax nad Bcl-2 in placentas from pregnancies complicated by

- treated and non-treated fetal growth restriction. *Ginekol Pol.* 2009; 80:652–656
209. Buffat C, Mondon F, Rigourd V, Boubred F, Bessières B, Fayol L, Feuerstein JM, Gannerre M, Jammes H, Rebourcet R, Miralles F, Courbières B, Basire A, Dignat-Georges F, Carbonne B, Simeoni U, Vaiman D. A hierarchical analysis of transcriptome alterations in intrauterine growth restriction (IUGR) reveals common pathophysiological pathways in mammals. *J Pathol.* 2007; 213 (3):337-46
 210. Maltzman W, Czyzyk L. UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Mol Cell Biol.* 1984; 4 (9):1689–1694
 211. Levy R et al. Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186 (5): 1056–1061
 212. Jeschke U et al. Expression of the proliferation marker Ki-67 and of p53 tumor protein in trophoblastic tissue of preeclamptic, HELLP, and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Int J Gynecol Pathol.* 2006; 25 (4):354–360
 213. Heazell AE, Sharp AN, Baker PN, Crocker IP. Intra-uterine growth restriction is associated with increased apoptosis and altered expression of proteins in the p53 pathway in villous trophoblast. *Apoptosis.* 2011; 16 (2):135-44
 214. Quenby S et al. Oncogene and tumour suppressor gene products during trophoblast differentiation in the first trimester. *Mol Hum Reprod.* 1998; 4 (5):477–481
 215. Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun.* 2003; 71 (9):5163-8

216. Sitras V, Paulssen R, Leirvik J, Vårtun A, Acharya G. Placental gene expression profile in intrauterine growth restriction due to placental insufficiency. *Reprod Sci.* 2009; 16 (7):701-11
217. Yung HW, Calabrese S, Hynx D, Hemmings BA, Cetin I, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Evidence of placental translation inhibition and endoplasmic reticulum stress in the etiology of human intrauterine growth restriction. *Am J Pathol.* 2008; 173 (2):451-62
218. Eggermann T, Kloos P, Mergenthaler S, Eggermann K, Dobos M, Ranke M, Wollmann H. IRS1 and GRB2 as members of the IGF signal transduction pathway are not associated with intrauterine growth retardation and Silver-Russell syndrome. *Clin Genet.* 2001; 59 (5):371-3
219. Jauniaux E, Gulbis B, Tunkel S, Ramsay B, Campbell S, Meuris S. Maternal serum testing for alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn.* 1996;16 (12):1129-35
220. Görbe E, Rigó J Jr, Marton T, Köhalmi B, Csabay L, Csapó Z. Maternal floor infarct", simultaneous manifestation of intrauterine fetal retardation and high maternal AFP level. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1999;203 (5):218-20
221. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30 (10):918-49

8. ÖZET

İntrauterin Gelişme Geriliğinde Endojen Faktörlerin Rolü

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG), fetusun kendi büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır ve gebeliklerin %5-10 kadarını etkilemektedir. Multifaktöryel orijinlidir ve yüksek perinatal morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Çalışmanın amacı, hücre büyümesi, hücre çoğalması ve epidermal büyüme faktör reseptör yolağında rol oynayan faktörlerin IUGG'ne etkisini, plasental düzeyde mikroarray tekniğiyle tespit ederek moleküler mekanizmaları aydınlatmaktır.

Çalışmada, Ocak-Haziran 2013 tarihleri arasında GÜTF Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve IUGG tanısı koyulan 6 hasta ve fetal gelişimleri normal olan 6 kontrol olgusu değerlendirilmiştir.

Bulgulara göre, IUGG olan gebelerde, kontrol grubuna göre anne yaşının, gebelik öncesi ve sonundaki VKİ'lerinin, çocuk kilolarının az olması, AFP düzeyinin fazla olması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Çalışma grubundaki genlerden; PDGFA, PDGFRA, TP53, CCND1, HBEGF, CBL, EGFR, BCAR1, BCL2, EPS8, NCK2, NUP62, RPS6KA5, SHC1, PPP2CA, RASA1 ve RAF1 'in genlerinin ekspresyon azalmaları, IL2'nin ekspresyonunun artması, kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). PDGFB, GRB2, GAB 1 genlerinin ekspresyonlarında hem artış, hem de azalışları anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuçlara göre; IUGG'de apoptozisin arttığı, hücresel proliferasyon, plasental mitoz, trofoblastik gelişim ve fonksiyon, sinyalizasyon, anjiogenez ve

hücresel gelişimin bozulduğu görülmektedir. CBL, HBEGF, NUP62, RAF1, RPS6KA5 ve SHC1 genlerinin apoptozise, CBL, EPS8, SHC1 ve RPS6KA5 genlerinin plasental mitoz bozukluğuna, EPS8 geninin trofoblastik gelişim ve fonksiyon bozukluğuna, CBL, NCK2 ve NUP62 genlerinin sinyalizasyon bozukluğuna, PDGFRA geninin anjiogenez ve hücresel gelişim bozukluğuna olan katkısı ilk kez bu çalışmada belirtilmiştir. Bu sonuçların literatüre önemli katkıları olacağını düşünmekteyiz. Çalışmanın sonuçları; anne yaşının, gebelik öncesi ve sonundaki vücut kitle indekslerinin ve maternal AFP düzeylerinin de IUGG'ni predikte edebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İntrauterin gelişme geriliği, plasental gen ekspresyonu, microarray

9. SUMMARY

The role of endogenous factors in intrauterine growth restriction

Intrauterine growth restriction (IUGR) is defined as a failure to access to the growth potential of the fetus and it affects 5-10% of pregnancies. Its origin is multifactorial and associated with high perinatal mortality and morbidity. The aim of this study is to identify the molecular mechanisms of the factors that play role in cell growth, cell proliferation and EGFR receptor pathway by using the microarray technique.

In this study, evaluated 6 IUGR and 6 control patients with normal fetal development who referred to department of obstetrics and gynecology of Gazi University hospital between January-June and 2013.

As result of this study, maternal age, pregestastional BMI and BMI at the end of pregnancy, birth weight were significantly less and AFP level was higher compared to controls ($p < 0.05$). In the study population, PDGFA, PDGFRA, TP53, CCND1, HBEGF, CBL, EGFR, BCAR1, BCL2, EPS8, NCK2, NUP62, RPS6KA5, SHC1, PPP2CA, RASA1 ve RAF genes showed significant decrease in expression, however, IL2 gene expression significantly increased compared to controls ($p < 0.05$). The expression of PDGFB, GRB2, GAB 1 genes was both significantly increased and decreased ($p < 0.05$).

In conclusion; apoptosis enhances, as well as cell proliferation, plasental mitosis, trofoblastic development and function, signalization, anjogenesis and cell growth deteriorated in IUGR. Our study is the first examination that indicates CBL, HBEGF, NUP62, RAF1, RPS6KA5 ve SHC1 genes contribute apoptosis;

CBL, EPS8, SHC1 ve RPS6KA5 genes contribute impairment in placentar mitosis; EPS8 gene contributes deterioration in trofoblastic development and function; CBL, NCK2 ve NUP62 genes contribute signalization disorder and PDGFRA gene contributes impairment in angiogenesis and cell development.

We suggest that these findings will be important additions to the literature. The results of our study shows that maternal age, pregestastional BMI and BMI at the end of pregnancy, birth weight and maternal AFP may predict IUGR.

Keywords: Intrauterin growth restriction, placental gene exspression, microarray

10. ÖZGEÇMİŞ

ADI/SOYADI : ERHAN DEMİRDAĞ

DOĞUM TARİHİ : 03.04.1981

DOĞUM YERİ : ÇARŞAMBA / SAMSUN

İLKOKUL : ÇARŞAMBA ŞEHİT NURİ PAMİR İLKOKULU (1987-1992)

ORTAOKUL : ÇARŞAMBA ANADOLU LİSESİ (1992-1996)
İNGİLİZCE HAZIRLIK (1992-1993)

LİSE : ÇARŞAMBA ANADOLU LİSESİ (1996-1997) SAMSUN
ANADOLU LİSESİ (1997-1999)

ÜNİVERSİTE : GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2000-2007)
İNGİLİZCE HAZIRLIK (2000-2001)

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR : TOKAT TURHAL 4 NOLU İSMAİL KIRGÖZ
SAĞLIK OCAĞI (2008 KASIM-2008 ARALIK)
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.B.D
(2008 HAZİRAN-....)