

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
SAPTANAN GEBELİKLERDE, PLASENTA
VE GÖBEK KORDONUNDA ÜROTENSİN II
EKSPRESYONUNUN HİSTOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL YÖNTEMLERLE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Raziye ALACA

UZMANLIK TEZİ

DANIŐMAN
Doç. Dr. Tuba DEMİRCİ

ERZURUM-2021

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 22.02.2019 tarih ve 1900061871 sayılı yazısı ile “İntrauterin Gelişme Geriliği Saptanan Gebeliklerde, Plasenta ve Göbek Kordonunda Ürotensin II Ekspresyonunun Histolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Araştırılması” konulu tezin Araştırma görevlisi Dr. Raziye ALACA tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Çalışma, Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 25.02.2019 tarih ve 2 no'lu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 22.04.2019 tarih ve 3 sayılı oturumun 33 no'lu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TEŞEKKÜR	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği	4
2.1.1. İUGG'nin Etiyolojisi	5
2.1.1.1. Maternal Nedenler	6
2.1.1.2. Plasental Nedenler	7
2.1.1.3. Fetal Nedenler.....	7
2.1.2. İUGG'de Antenatal Tanı	8
2.1.3. İUGG'de Histopatoloji	10
2.1.4. İUGG'nin Sonuçları	14
2.2. Placenta.....	14
2.2.1. Zıgottan İmplantasyona Placenta Gelişimi	15
2.2.1.1. Trofoblast Hücrelerinin Oluşumu.....	16
2.2.2. İmplantasyondan Doğuma Placenta Gelişimi.....	16
2.2.2.1. Trofoblast Hücrelerinin Değişimi ve Farklılaşması	17
2.2.2.2. Koryon Villuslarının Gelişimi	18
2.2.2.3. Desidua Bazalis ve Koryon Frondozumun Gelişimi	19
2.2.2.4. Desidua Kapsüllaris ve Düz Koryonun Gelişimi	20
2.2.2.5. Desidua Pariyetalisin Gelişimi	21
2.2.3. Plasental Dolaşım ve Damarlanma.....	21
2.2.4. Placentanın Görevleri	22
2.2.4.1. Taşıma ve Metabolizma.....	23
2.2.4.2. Koruma	25

2.2.4.3. Hormon Sentezi	26
2.2.5. Plasenta Histolojisi	28
2.3. Göbek Kordonu ve Fetal Dolaşım.....	31
2.3.1. Göbek Kordonunun Embriyolojisi	32
2.3.2. Göbek Kordonunun Anjiyogenezi.....	32
2.3.3. Göbek Kordonunun Histolojisi	33
2.4. Plasenta Gelişim Kusurları.....	34
2.5. Ürotensin II	34
2.6. Otofaji.....	36
2.7. Apoptoz	38
2.8. Ürotensin II, Otofaji ve Apoptoz Üçgeninde İUGG	41
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	46
3.1. Etik Kurul Onayı	46
3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi.....	46
3.3. Doku Örneklerinin Alınması.....	46
3.4. Histopatolojik Analizler	47
3.4.1. Doku Takip İşlemleri ve Kesitlerin Hazırlanması.....	47
3.4.2. Boyama Öncesi Hazırlık Aşaması.....	49
3.4.3. Hematoksilen ve Eozin Boyama İşlemi	49
3.4.4. İmmunohistokimyasal Boyama İşlemi	50
3.5. Mikroskopik İnceleme ve Fotoğraflama	52
3.6. Biyokimyasal Analizler.....	54
3.7. İstatistiksel Analizler.....	55
4. BULGULAR.....	56
4.1. Makroskopik Bulgular.....	56
4.1.1. Sağlıklı ve İUGG Makroskopik Plasenta Bulguları	56
4.1.2. Sağlıklı ve İUGG Makroskopik Göbek Kordonu Bulguları	57
4.2. Hematoksilen - Eozin Boyama Bulguları.....	58
4.2.1. Sağlıklı Plasenta Bulguları	58
4.2.2. Sağlıklı Göbek Kordonu Bulguları.....	62
4.2.3. İUGG’li Plasenta Bulguları	64
4.2.4. İUGG Göbek Kordonu Bulguları	73

4.3. İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları.....	76
4.3.1 Ürotensin II İHC Boyama Bulguları	76
4.3.2. Beclin 1 İHC Boyama Bulguları	80
4.3.3. Kaspaz 3 İHC Boyama Bulguları	84
4.4. Biyokimyasal Bulgular.....	89
4.4.1 Ürotensin II Analiz Bulguları.....	89
4.4.2. Beclin 1 Analiz Bulguları.....	90
4.4.3. Kaspaz 3 Analiz Bulguları	91
5. TARTIŞMA	93
KAYNAKLAR	107
EKLER.....	136
EK-1. ETİK KURUL KARARI.....	136
EK 2. TEMEL TIP BİLİMLERİ KURUL KARARI.....	138

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Doku Örneklerinin Fiksasyon ve Takip İşlem Basamakları	48
Tablo 3.2. Boyama Öncesi Hazırlık Protokolü	49
Tablo 3.3. Rutin Hematoksilen ve Eozin Boyama Protokolü	50
Tablo 3.4. Ventana BENCHMARK GX Modeli İmmünohistokimyasal Boyama Protokolü.....	51
Tablo 3.5. Plasental Histopatolojik Skorum Tablosu	53
Tablo 3.6. İmmünreaktif Skor (IRS) Tablosu	54
Tablo 4.1. Sağlıklı ve İUGG'li Plasentalarda Histolojik Skorum Sonuçları	72
Tablo 4.2. Sağlıklı ve İUGG'li Göbek Kordonlarında Damar Ölçümleri.....	74
Tablo 4.3. Sağlıklı ve İUGG'li Göbek Kordonlarında Görülen Damar Sayıları	76
Tablo 4.4. Placenta ve Göbek Kordonunda İmmünreaktif Skor Sonuçlarını Gösteren Tablo	88
Tablo 4.5. Sağlıklı ve İUGG'li Gebelere Ait Maternal Serum ve Göbek Kordonu Serum Düzeylerinin Karşılaştırmalı İstatistik Tablosu.....	92

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 2.1. Plasentanın koryonik plak bölgesine ait ışık mikroskopik görüntü.....	29
Şekil 2.2. Plasentanın bazal plak bölgesine ait ışık mikroskopik görüntü.....	30
Şekil 2.3. Serbest villus histolojisine ait ışık mikroskopik görüntü.....	31
Şekil 2.4. Göbek kordonu histolojisine ait ışık mikroskopik görüntü	34
Şekil 4.1. Sağlıklı gebeye ait plasentanın makroskopik görüntüsü	56
Şekil 4.2. İUGG tanısı almış gebeye ait plasentanın makroskopik görüntüsü.....	57
Şekil 4.3. Sağlıklı ve İUGG tanısı almış bebeklere ait göbek kordonu makroskopik görüntüsü	58
Şekil 4.4. Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	59
Şekil 4.5. Sağlıklı gruba ait plasentanın maternal kısmının ışık mikroskopik görüntüsü.....	60
Şekil 4.6. Sağlıklı gruba ait plasentanın fetal kısmının ışık mikroskopik görüntüsü.....	60
Şekil 4.7. Sağlıklı gruba ait plasentada villus yapılarının ışık mikroskopik görüntüsü.....	61
Şekil 4.8. Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	61
Şekil 4.9. Sağlıklı gruba ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü,.....	62
Şekil 4.10. Sağlıklı gruba ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü.....	63
Şekil 4.11. Sağlıklı gruba ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü.....	63
Şekil 4.12. İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	64
Şekil 4.13. İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	65
Şekil 4.14. İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	65
Şekil 4.15. İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	66
Şekil 4.16. İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	66
Şekil 4.17. İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	67
Şekil 4.18. İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	67
Şekil 4.19. İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü.	68
Şekil 4.20. İntravillöz ve perivillöz fibrin birikim bulgusunun ışık mikroskopik görüntüsü.	68

Şekil 4.21.	Malperfüzyon bulgusunun ışık mikroskopik görüntüsü	69
Şekil 4.22.	Villöz ödem bulgusunun ışık mikroskopik görüntüsü.....	70
Şekil 4.23.	Artan sinsityal düğümlerin ışık mikroskopik görüntüsü.	70
Şekil 4.24.	Artmış intervillöz aralık bulgusunun ışık mikroskopik görüntüsü ...	71
Şekil 4.25.	İUGG tanısı almış bebeklere ait göbek kordonunun ışık mikroskopik görüntüsü.....	73
Şekil 4.26.	İUGG tanısı almış bebeklere ait göbek kordonunun ışık mikroskopik görüntüsü.....	74
Şekil 4.27.	İUGG tanısı almış bebeğe ait göbek kordonunun ışık mikroskopik görüntüsü.....	75
Şekil 4.28.	İUGG tanısı almış bebeğe ait göbek kordonunun ışık mikroskopik görüntüsü. 1 arter, 2 ven yapısı.	75
Şekil 4.29.	Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	77
Şekil 4.30.	İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	77
Şekil 4.31.	Plasenta Ürotensin II IRS Grafiği.....	78
Şekil 4.32.	Sağlıklı bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü ..	79
Şekil 4.33.	İUGG’li bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü.....	79
Şekil 4.34.	Göbek kordonu Ürotensin II IRS grafiği.	80
Şekil 4.35.	Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	81
Şekil 4.36.	İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	81
Şekil 4.37.	Plasenta Beclin 1 IRS grafiği.....	82
Şekil 4.38.	Sağlıklı bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü.....	83
Şekil 4.39.	İUGG’li bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü.....	83
Şekil 4.40.	Göbek kordonu Beclin 1 IRS grafiği.	84
Şekil 4.41.	Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	85
Şekil 4.42.	İUGG’li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü	85
Şekil 4.43.	Plasenta kaspaz 3 IRS grafiği	86
Şekil 4.44.	Sağlıklı bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü.....	87

Şekil 4.45. İUGG’li bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü.....	87
Şekil 4.46. Göbek kordonu kaspaz 3 IRS grafiği.....	88
Şekil 4.47. Maternal serum Ürotensin II düzeyleri.....	89
Şekil 4.48. Göbek kordonu Ürotensin II düzeyleri.....	89
Şekil 4.49. Maternal serum Beclin 1 düzeyleri.....	90
Şekil 4.50. Göbek kordonu serum Beclin 1 düzeyleri	90
Şekil 4.51. Maternal serum kaspaz 3 düzeyleri	91
Şekil 4.52. Göbek kordonu serum kaspaz 3 düzeyleri.....	91



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABCP	: ATP Binding Cassette Protein
AC	: Abdominal Çevre
AMPK	: AMP-activated protein kinase
Atg	: Otofajiyle İlişkili Protein
ATP	: Adenozin Trifosfat
Bcl-2	: B-Cell Lymphoma 2
BP	: Biparietal Çap
BPL	: Bazal Plak
BCRP	: Breast Cancer Resistance Protein
DH	: Desidual Hücreler
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DV	: Demirleyici Villus
EVT	: Ekstravillöz Trofoblast
Fkd	: Fetal Kan Damarı
FL	: Femur Uzunluğu
GCM-1	: Glial Hücre Eksik-1 transkripsiyon faktörü
HC	: Baş Çevresi
H-E	: Hematoksilen - Eozin
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HPL	: İnsan Plasental Laktojeni
IFN- γ	: İnterferon Gama
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IHC	: İmmünohistokimya
IRS	: İmmün Reaktivite Skoru
İL 6	: İnterlökin-6
İUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İVA	: İntervillöz Aralık
kDA	: Kilodalton
KP	: Koryonik Plak
KV	: Kök Villus

LC3	: Hafif Zincir 3
Mb	: Mezenşimal Bağ Dokusu
MDR1	: Multidrug Resistance 1
MRP	: Multidrug Resistance-Associated Protein
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
PAS	: Otofaji Oluşum Merkezi
PIP3	: Phosphatidylinositol (3,4,5)-Trisphosphate
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
PM	: Plasental Makrofajlar
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SGA	: Düşük Doğum Yaşı
Sn	: Sinsityotrofoblast Hücresi
St	: Sitotrofoblast
SV	: Serbest Villus
UD	: Umbilikal Damar
UT II	: Ürotensin II
UTR	: Ürotensin II Reseptörü
Vd	: Ven Duvarı
β-hCG	: Beta Tipi İnsan Koryonik Gonodotropini

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren gerekli tüm bilgi, tecrübe, beceri ve her türlü bilimsel gelişimime katkı sağlayan, her daim gerek mesai içi gerek mesai dışı her an yanımda varlığını hissettiğim ve tez çalışmam süresince de gerekli tüm desteği özveriyi fedakârlığı gösteren, bana yol gösteren danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Tuba DEMİRCİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Almış olduğum uzmanlık eğitimim esnasında mesleki yeterlilik ve gelişimime katkıda bulunan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji anabilim dalı başkanı Doç. Dr. Osman Nuri KELEŞ'e, Doç. Dr. Jale SELLİ'ye şükranlarımı arz ederim.

Yapmış olduğum tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Üniversitemiz Tıbbi Biyokimya A.D'den çok kıymetli hocamız Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden her an yanımda olan çok değerli saygıdeğer hocamız Dr. Öğr. Üyesi Emsal Pınar Topdağı YILMAZ'a ve Arş Gör. Dr. Aysun TAVACI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hem tez çalışmam sırasında hem de uzmanlık eğitimim sürecinde yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini sonuna kadar bizlere aktaran değerli arkadaşım ve saygıdeğer kıdemlim Kafkas Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji anabilim dalından Dr. Öğr. Üyesi Erdem TOKTAY'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim. Eğitimim boyunca omuz omuza çalıştığımız çok kıymetli arkadaşlarımdan Dr. Öğr. Üyesi Özlem Özgül ABUÇ'a ve Arş. Gör. Dr. Tuğba BAL TAŞTAN'a, M. Ali GÜRBÜZ'e, Arş. Gör. Dr. Merve Durmuş KAYGISIZ'a ve Arş. Gör. Dr. Aslı SOLAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde emeği geçen tüm hocalarıma Tıp Fakültemizin değerli yönetici ve personeline ve tez çalışmamı TTU-2019-7391 proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne katkı ve desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman sabırla yanımda olan en kıymetlilerim eşim Abdullah ALACA'ya ve varlığı hayatta en kıymetli hazinem olan sevgili çocuklarımız Ahmet ve Mehmet Selim'e çok teşekkür ederim.

Dr. Raziye ALACA

ÖZET

İntrauterin Gelişme Geriliği Saptanan Gebeliklerde, Plasenta ve Göbek Kordonunda Ürotensin II Ekspresyonunun Histolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Araştırılması

Amaç: İntrauterin gelişme geriliği (İUGG), fetüsün gestasyonel yaşa göre küçük kalmasıdır. Bu çalışmada, Ürotensin II'nin, İUGG oluşumundaki rolünün, otofaji ve/veya apoptoz ile ilişkisinin plasenta ve göbek kordonunda immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu amaçla, Atatürk Üniversitesi Kadın Doğum kliniğine başvuran 19-45 yaş arası 30 sağlıklı ve 30 İUGG tanısı almış gebe çalışmaya dâhil edildi. Doğum sırasında, plasenta, göbek kordonu, maternal kan ve göbek kordon kanı örnekleri alındı. Plasenta ve göbek kordonu hematoksil-e-eozin ile boyanarak histopatolojik inceleme yapıldı. Bu dokularda Ürotensin II, Beclin 1 ve kaspaz 3 ekspresyonları immünohistokimyasal olarak gösterildi. Ayrıca maternal ve göbek kordon serum örneklerinde Ürotensin II, Beclin 1 ve kaspaz 3 düzeyleri biyokimyasal olarak analiz edildi.

Bulgular: Histolojik olarak sağlıklı plasenta örneklerinde normal villus oluşumu gözlenirken, İUGG'li plasenta örneklerinde, yetersiz beslenme ve gelişimden sorumlu olan, hızlanmış villus olgunlaşması izlendi. Bununla birlikte, intravillöz/perivillöz fibrin birikimi, villuslarda ödem, sinsityal düğümlerde ve intervillöz mesafede artış İUGG'li plasentalarda belirgindi. Göbek kordonlarında, sağlıklı gruba kıyasla İUGG'li grupta damar duvar kalınlıklarında, arter lümenlerinde ve damar sayılarında farklılıklar tespit edildi. Plasenta ve göbek kordonunda sağlıklı gruba kıyasla Ürotensin II, Beclin 1 ve kaspaz 3 immünopozitifliklerinde belirgin bir artış gözlemlendi. Maternal ve göbek kordonu serumlarında kontrol grubu ile İUGG'li grup arasında, Ürotensin II seviyesi açısından anlamlı bir fark görülmezken, Beclin 1 ve kaspaz 3 düzeylerinde İUGG'li grupta anlamlı artış tespit edildi.

Sonuç: Bulgularımız sonucunda, plasenta ve göbek kordonunda Ürotensin II artışının otofaji ve apoptoza neden olarak İUGG oluşumunda önemli derecede rol oynayabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: İUGG, Plasenta, Göbek kordonu, Ürotensin II, Beclin 1, Kaspaz 3, İmmünohistokimya

ABSTRACT

Investigation of Urotensin II Expression in Placenta and Umbilical Cord in Pregnancies with Intrauterine Growth Restriction by Histological and Biochemical Methods

Objective: Intrauterine growth restriction (IUGR) is the smallness of the fetus for gestational age. In this study, it was aimed to investigate the role of Urotensin II in the formation of IUGR and its relationship with autophagy and/or apoptosis in the placenta and umbilical cord by immunohistochemical and biochemical methods.

Materials and Methods: For this purpose, 30 healthy pregnant women and 30 pregnant women diagnosed with IUGR between the ages of 19-45 who applied to Atatürk University Gynecology Clinic were included in the study. During delivery, samples of placenta, umbilical cord, maternal blood and umbilical cord blood were collected. Histopathological examination was performed by staining the placenta and umbilical cord with hematoxylin-eosin. Urotensin II, Beclin 1, and caspase 3 expressions were shown immunohistochemically in these tissues. In addition, Urotensin II, Beclin 1, and caspase 3 levels in maternal and umbilical cord serum samples were analyzed biochemically.

Results: Histologically, while normal villus formation was observed in healthy placenta samples, accelerated villus maturation, responsible for insufficient nutrition and development, was observed in placenta samples with IUGR. However, intravillous/perivillous fibrin deposition, villous edema, increase in syncytial nodes and intervillous distance were evident in placentas with IUGR. In the umbilical cords, it was detected the differences in vessel wall thickness, arterial lumens, and number of vessels in the group with IUGR compared to the healthy group. A significant increase in Urotensin II, Beclin 1, and caspase 3 immunopositivity was observed in the placenta and umbilical cord compared to the healthy group. While there was no significant difference between the control group and the group with IUGR in terms of Urotensin II levels in maternal and umbilical cord serums, a significant increase was found in Beclin 1 and caspase 3 levels in the group with IUGR.

Conclusion: As a result of our findings, it was concluded that Urotensin II increase in the placenta and umbilical cord may play an essential role in the formation of IUGR by causing autophagy and apoptosis.

Keywords: IUGR, Placenta, Umbilical cord, Urotensin II, Beclin 1, Caspase 3, Immunohistochemistry

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal gelişme geriliği olarak da tanımlanan intrauterin gelişme geriliği (İUGG) ultrasonografik incelemede tahmini fetüs ağırlığının ortalama normal değerlere göre yüzde 10'nun altında olması durumudur [1, 2]. Anne ağırlığının aşırı düşük olması, kromozomal bozukluklar, ilaç, sigara ve alkol kullanımı, gestasyonel diyabet ve hipertansiyon, oligohidroamnios, plasenta ve kordon anomalileri gibi faktörler İUGG etiolojisinde yer almaktadır. Bütün bu faktörlerde, uterus-plasenta ve plasenta-fetüs arasındaki kan akışının yetersizliği ve anne kaynaklı beslenme yetersizlikleri ana sebepler arasında sayılmaktadır [3-5]. Zengin bir damar ağına sahip olan plasenta damar büzücü ve genişletici ajanlardan doğrudan etkilenmektedir [6]. Yapılan çalışmalarda, kafein, kokain gibi vazokonstriktör maddeler İUGG ile ilişkilendirilmiştir [7]. Yine maternal kaynaklı olan endotelin 1, anjiyotensin II gibi güçlü vazokonstriktör ajanların da İUGG ile ilişkisi üzerine pek çok çalışma bulunmaktadır [8, 9].

Plasenta ve göbek kordonu, anne ve fetüs arasında implantasyon ile başlayıp doğuma kadar gelişerek devam eden bir bağlantı köprüsü oluşturur. Fertilizasyon sırasında, erkek ve dişi pronükleuslarının kaynaşmasının akabinde zigot bir seri bölünme geçirerek uterusu blastokist olarak ulaşır. Bu dönemde blastokisti çevreleyen trofoblast hücre tabakası ile anne uterusu arasında eşsiz bir bağlantı meydana gelir. Plasenta anne endometriyumu ve fetüsün embriyo dışı yapılarından meydana gelirken, göbek kordonu tamamen fetüsün embriyo dışı yapılarından meydana gelmektedir [1]. Başlangıçta ilkel olarak kurulan bu bağlantı sayesinde ilk dolaşım (uteroplasental dolaşım) hatta ilk beslenme meydana gelir. Plasenta daha sonraki haftalarda, embriyo gelişimine paralel olarak karmaşık bir hale gelir ve büyüyerek hacmiyle birlikte yüzey alanı genişler. Anne ile fetüs arasında kurulan bu organik bağ fetüsün gelişimi için sürekli besin ve oksijen desteği sağlamaktadır. Ayrıca fetüsün ihtiyacı olan su, elektrolit, mineral ve vitaminler de yine bu köprü aracılığı ile sağlanır. Öte yandan, fetüsün beslenmesi ve solunumu sonucunda ortaya çıkan karbondioksit, üre, ürik asit, kreatin gibi atık ürünlerin fetüsten uzaklaştırılması yine plasenta ve göbek kordonu ile sağlanır [2].

Ürotensin II (UT II) günümüze kadar keşfedilmiş en güçlü endojen vazokonstrüktör ajan olup kan damarlarının endotelyumu, miyokardiyum, düz ve çizgili kaslar, adrenal bez, tiroit ve böbrek gibi pek çok doku ve organda reseptörünün olduğu gösterilmiştir [10]. Yapılan çalışmalarda plasentadan da yaygın olarak eksprese edildiği rapor edilmiştir [11]. Artmış UT II seviyelerinin, uteroplental ve fetoplental kan akışında aksaklıklara yol açabileceği de düşünülmektedir. Son yıllarda yayınlanmış bir çalışmada maternal serumda belirlenen UT II seviyeleri ile oksidatif stres arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada, UT II'nin İUGG ile kontrol grubu maternal serum düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür [12].

Plasental gelişim sırasında, özellikle trofoblast hücrelerinin proliferasyonu, hücre ölümü gibi durumlarda otofaji moleküler düzeyde önemli bir role sahiptir [13]. Trofoblast disfonksiyonuna bağlı anormal plasental gelişimler, ciddi jinekolojik hastalıklara ve çeşitli fetal malformasyonlara neden olmaktadır [14]. Yapılan çalışmalarda, İUGG hastalarında LC3 (otofaji ile ilişkili gen 8 (Atg-8)) ve Beclin 1 ekspresyonu ve otofagozom oluşumu gözlenmiş ve İUGG'ye neden olan anormal plasantasyonun hücre homeostaz dengesizliği ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [13, 15, 16]. Bir diğer çalışmada, LC3, Beclin 1 ve Atg ailesinin ekspresyonuna bağlı olarak, otofajinin fetal büyüme geriliği olan plasentalarda normal plasentalara göre daha fazla arttığı görülmüştür [17]. Otofajinin normal plasentalara kıyasla İUGG'li plasentalarda artmış olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada plasental disfonksiyon görülmesi ve anormal fetal gelişimin olması otofajinin jinekolojik hastalıklarda anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hücresel proliferasyon ve gelişim esnasında, otofaji mekanizmaları bilinse de otofajinin plasentadaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan bir çalışmada, preeklampside UT II artışının plasental otofaji artışı ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir [18]. Yine aynı çalışmada hipoksik durumlarda plasentadan UT II salınımının arttığı ve bu durumun plasental otofajiyi uyardığı ileri sürülmüştür [18]. Yine yapılan başka bir çalışmada plasentada, UT II'nin otofaji ile pozitif korele olduğu görülmüştür [19].

Plasental gelişimde meydana gelen bir diğer önemli olay ise apoptoz olarak isimlendirilen programlı hücre ölümüdür. Yapılan bir çalışmada, normal gebelik ile

İUGG'li plasentalar karşılaştırılmış sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinde İUGG'de apoptozisin daha sık görüldüğü belirtilmiştir [20]. Apoptoz sırasında meydana gelen hücresel olaylarda kaspaz ailesinin önemli bir rolü vardır [21]. Kaspaz kaskadı olarak da bilinen bir dizi moleküler indüksiyon sonunda hücre apoptozu ile sonuçlanan hücre ölümü meydana gelir. Bu yolağın aktivitesinin belirlenmesinde yoğunlukla kaspaz 3 ve kaspaz 9 moleküllerinin ekspresyon değişimleri dokuda meydana gelen hücresel olaylar hakkında bilgi almak için tercih edilir [21]. Preeklampsi ve İUGG'li plasental patolojilerde, villöz yapılara ait trofoblast hücrelerinde apoptozisin artmış olduğu gösterilmiştir [22]. Ayrıca plasentada meydana gelen hipoksi sonucu apoptozisin arttığı da belirtilmiştir [23].

Tez çalışmamızda, UT II'nin sağlıklı ve İUGG'li plasenta ve göbek kordonunda nasıl bir ekspresyon gösterdiğini immünohistokimyasal yöntemlerle karşılaştırmayı ayrıca maternal ve göbek kordonu serumlarında bu molekülün olası düzey farklılıklarını araştırmayı amaçladık. Yine İUGG olan plasentalar ve göbek kordonlarında otofaji markırı Beclin 1 ve apoptoz belirteci kaspaz 3 ekspresyonlarındaki olası değişiklikleri ortaya koymayı ve bu iki önemli molekülün UT II ile ilişkisini immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle açıklamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

İntrauterin gelişme geriliği, çevresel veya genetik faktörler nedeniyle büyüme potansiyeline ulaşamamış fetüsü tanımlamakta ve fetal gelişim kısıtlılığı olarak da isimlendirilmektedir. Dünya genelinde İUGG'nin görülme sıklığı %5-7'dir [24]. Ölü doğum sonucu yapılan fetal incelemelerde bu oranın %20'ye çıktığı görülmüştür. Bir önceki gebeliğinde İUGG'li fetüse sahip bir annede bu oran 2. gebeliğinde %25'e çıkabilmektedir. Yenidoğan ölümlerinin sebebine bakılmaksızın neredeyse %60'nın İUGG ile ilişkili düşük doğum ağırlıklı olduğu gözlemlenmiştir [25]. İUGG'nin ortaya çıkmasına plasental, fetal, maternal nedenler veya bunların birlikte oluşturduğu durumlar sebep olmaktadır. Doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. persentil ve altında olması İUGG'nin tanımlanmasında en çok kullanılan değer olup, 3. ve 5. veya 25. persentilin altında ya da ortalamanın iki standart sapma altında olması da İUGG'nin tanımlanmasında kullanılan değerlerdir [1, 26]. Patolojik bir olay varlığı sebebi ile biyolojik nihai büyümeyi yakalayamayan İUGG'li fetüs tüm gebeliklerin neredeyse %10'unda görülmektedir [27].

Yeni doğmuş bir bebeğin toplam ağırlığının, normal olarak malnütrisyon gibi bir sebep olmaksızın ırk, cinsiyet ve gebelik yaşına göre 10 ile 90 persentil arasında olması beklenir. İUGG terimi çoğu kez gebelik yaşına göre küçük olma yani "Small for Gestational Age" (SGA) ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Ancak bu bebeklerin büyüme tanımlarında rahim içerisindeki fiziksel gelişimleri ve toplam büyüme paternleri dikkate alınmaksızın sonuç doğum kilosuna göre yorumlanmıştır. Düşük doğum ağırlıklı bütün bebekler İUGG değildir. Aynı zamanda her İUGG de düşük doğum ağırlıklı olmayabilir. Perinatal olarak gebelik yaşı ile uyumlu olması ile beraber yetersiz beslenme ve rahim içi büyüme geriliği saptanan bebekler için İUGG terimi kullanılmaktadır [28]. Anne, baba, kardeş ve akrabaları yapısal olarak küçük olan bebekler düşük doğum ağırlığına sahip olmalarına rağmen İUGG'li değildirler. Bu bebeklerin yenidoğan dönemindeki kilolarının düşük olması ailesel olmakla beraber normal kabul edilir ve hastalık belirtici olarak kabul edilmez. Bu şekilde doğan bebeklerin büyüme hızları daha düşüktür. Bu nedenle SGA doğum normal

olabileceği gibi fetal büyüme potansiyelini kısıtlayan iç ve dış faktörlerin sonucu da olabilmektedir [29].

Doğum ağırlığı, 2500 gr'ın altında olan bebekler gebelik haftasına bakılmaksızın düşük doğum ağırlıklı olarak isimlendirilmektedir. Bu bebeklerde İUGG olabildiği gibi prematüre de olabilmektedir [30]. İntrauterin gelişme geriliği, fetal biyometrik ölçümlerin birbirleri ile ilişkisi göz önüne alındığında asimetric veya simetric gelişim geriliği olarak iki gruba ayrılmaktadır. Simetric gelişme geriliğinde fetüsün bütün biyometrik ölçümleri aynı oranda küçüktür. Simetric gelişme geriliği, bütün organlarda hücresel proliferasyonun kısıtlanması dolayısıyla ve gelişim geriliğine sebep olan etkenlerin erken gebelik haftalarından itibaren etkili olduğu koşullarda ortaya çıkmaktadır. İntrauterin gelişme geriliği olan fetüslerin yaklaşık %20-30'unda simetric gelişim geriliği olduğu bildirilmiştir [30]. Asimetric gelişme geriliği olgularında ise fetüslerin baş çevresi, karın çevresine oranla daha büyüktür. Asimetric gelişim geriliğinde ileri gebelik etkilenimleri söz konusudur ve plasenta yetmezliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir [24].

2.1.1. İUGG'nin Etiyolojisi

İUGG'nin etiyolojisi çok çeşitlidir. Plasental, maternal ve fetal nedenler olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Plasental ve maternal nedenler ekstrensek, fetal nedenler intrensek olarak değerlendirilmektedir [31].

Fetal somatik hücrelerinde büyüme ve çoğalmada temel rol oynayan IGF-I, plasental glukoz ve amino asit metabolizmasında önemli rol oynar. Ayrıca beyin gelişiminde de ciddi öneme sahip bu molekülün ekspresyonunda azalma da İUGG'ye neden olur [32]. Hipotiroidi de fetal oksidasyonunda ve glukoz metabolizmasında bozulmalar ile fetal enerji kullanımında azalmalara neden olur [33].

2.1.1.1. Maternal Nedenler

- Anne yaşının 16'dan küçük ve 35'ten büyük olması [34]
- Yüksek rakımda yaşamak [35] ve bunun neticesinde oksijen azlığına bağlı maternal hipoksi [36]
- Düşük sosyoekonomik düzey [37-40]
- Etnik köken [41]
- Sigara (aktif veya pasif), alkol gibi kötü alışkanlıklar ile uyuşturucu madde bağımlılığı [42]
- Varfarin, steroidler, antikonvülzanlar, antineoplastik, anti-metabolit ve folik asit antagonistleri gibi tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar [34]
- Orta ve ağır fiziksel aktivite veya çalışma koşulları [43]
- Gebelik öncesi annenin vücut kitle endeksinin 20'den az olması ve vücut ağırlığının 45 kg az olması veya 75 kg'dan fazla olması [34]
- Annenin ilk doğumu veya 5 doğumdan daha fazla olan doğumları [34]
- Gebelikler arası geçen sürenin 6 aydan daha az ve 120 aydan fazla olması [44]
- Önceki doğumun SGA olması [45]
- Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalması [46]
- Gebelik takibinin iyi yapılamaması [34]
- Gebelik boyunca annenin yeterli beslenememesi [47]
- Hamilelik boyunca kilo alımının yeterli olmaması [48]
- Annede bronşial astım, siyanotik konjenital kalp hastalıkları [49]
- Hematolojik [50] ve immünolojik sorunlar (Anti kardiyolipin antikoları ve lupus antikoagülanı gibi kazanılmış trombofililer) [51]
- Annenin hipertansiyon [52], vaskülopati ile ilişkili diyabet [53], kronik böbrek hastalığı [54], sistemik lupus eritematoz [55], antifosfolipid sendromu [56], orak hücre anemisi gibi hastalıkları [57]
- Gebelikte vaskülopati ile ilişkili preeklampsi ve diyabet gibi patolojik durumlar [53]
- TORCH [58], sıtma [59], tüberküloz, üriner ve vajinal enfeksiyonlar gibi enfeksiyonel ve parazitik durumlar [34]

2.1.1.2. Plasental Nedenler

- 350 gramdan daha düşük ağırlıkta plasenta [34]
- Uteroplasental damarlanmanın kötü olması [60]
- Pelvik enflamatuvar hastalığı ve preeklampsi gibi plasentanın fonksiyonunu yerine getirmesine engel teşkil eden rahatsızlıklar [34]
- Uteroplasental trombofili [61]
- Plasentaya Sınırlı Mozaiklik (CPM) [62]
- Avasküler villus [63]
- Desidual veya spiral arteritler [64, 65]
- Multipl enfarktler [66]
- Kısmi molar gebelik [34]
- Sinsityal düğümlerdeki artış [67]
- Enflematuvar lezyonlar [68]
- Tek umbilikal arter [69]
- Abruptio plasenta [70]
- Velamentöz göbek kordonu (göbek kordonu damarlarının plasentaya giriş anomalisi) [71]
- Plasental hemanjiyom [72]
- Malaria gibi plasental enfeksiyonlar [73]
- Çoklu gebelikler [74]
- Etiyolojisi belirsiz kronik villus iltihabı [75]
- Enzim ekspresyonunun azalması (thioredoxin, glutaredoxin) [34, 76]

2.1.1.3. Fetal Nedenler

- Anne boyunun küçük olmasına ve ırka bağlı olarak fetüsün yapısal olarak küçük olması [77]
- Patau sendromuna sebep olan 13., Edwards sendromuna sebep olan 18. ve Down sendromuna sebep olan 21. kromozomda trizomi anomalisi, otomozal delesyon, uniparental dizomi ve kromozomların bir parçasının kopmasıyla oluşan halka kromozomlar gibi genetik sorunlar [34, 72]

- Bloom, Russell – Silver, Cornelia de Lange, Brachmann-de Lange, Mulibrey (Muscle, Liver, Brain, Eyes) sendromu, Rubenstein – Taybi, Dubowitz, Seckel, Johanson-Blizzard, Fanconi, Roberts ve De Sanctis – Cacchione sendromu gibi genetik sendromlar [34, 78]
- Trakeo-özofagus fistülü, konjenital kalp hastalığı, konjenital diyafragmatik herni, omfalosel ve gastroşizis gibi karın duvarı defektleri, anensefali gibi nöral tüp defekti ve anorektal malformasyon gibi konjenital anomaliler [34]
- Çoğul gebelik [74]
- İnsülin/IGF-1 eksikliği [79]
- TORCH, malarya, konjenital HIV enfeksiyonları ve sifiliz gibi konjenital enfeksiyonlar [54]
- Pankreas agenezisi, konjenital Langerhans adacıklarının yokluğu, konjenital lipodistrofi, galaktozemi, jeneralize gangliosidoz tip 1, hipofosfatazemi, Mukolipidoz tip 2, Donohue sendromu, fetal fenilketonüri, geçici neonatal diabetes mellitus gibi metabolik hastalıklar [34].

Plasental nedenler arasında bulunan CPM, plasentaya sınırlı mozaiklik olarak tanımlanır. Burada karyotiplemesi normal olan bir fetüsten alınan plasenta örneklerinde, yer yer anormal kromozoma sahip hücrelerin varlığı tespit edilmiştir. Fetüse ait kan veya amniyon sıvısından alınan örneklerdeki hücre karyotiplmeleri normal iken, koryon villuslarındaki hücrelerin normal olanlarının yanında anöploidik hücrelerin varlığı oldukça dikkat çekicidir. Etiyolojisi tam olarak anlaşılamayan İUGG vakalarında CPM %15,7-%25 oranında görülmüştür. Plasentaya sınırlı mozaiklikte, sıklık derecesi en fazla kromozomlar 2,7,15 ve 16 olarak tespit edilmiştir [62, 80].

2.1.2. İUGG’de Antenatal Tanı

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilmiş gebeliklerin, izlemi için en uygun zaman konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Amaç, diğer tüm klinik hastalıklarda

olduğu gibi tanıyı erken koyup daha iyi bir antenatal yönetim sağlamaktır. Böylece neonatal sonuçlar da iyileştirilebilmektedir [81].

Fetüsün ağırlığı günümüzde en sık, doppler ultrason ile biyometrik vücut uzunluklarının (abdominal çevre [AC], baş çevresi [HC], biparietal çap [BP] ve femur uzunluğu [FL]) değerlendirilmesi ile ölçülür. İntrauterin gelişme geriliği tespit edilmiş fetüse sahip olma ihtimali yüksek olan annelerde ölçümler titizlikle yapılır. İyi bir anamnezle annenin antropometrik ölçümleri, gebelik öncesi boy ve kilosu, beslenme durumu kayıt altına alınır. Bunun yanında olası yanlışlıklara yer vermemek adına annenin son adet tarihi sorgulanarak bebeğin doğum tarihi ile uyumlu olup olmadığına bakılır [82, 83]. Takipleri sırasında İUGG'li fetüse sahip olduğu belirlenen ve özellikle endemik bir bölgede yaşayan gebelerde fetal karyotipleme yapılır. 18-20. haftalarda İUGG tanısı olan gebelerde fetüsün takibi için uzman bir kadın doğum hekimi tarafından fetal anomali taraması yapılır ve ultrason ile gerekli fetal anatomik ölçümleri ve doppler ile uterin arter incelemeleri değerlendirilir [84, 85].

İntrauterin gelişme geriliğinde, özellikle plasental yetmezlik kaynaklı olanlarında doppler ölçümleri, klinik açıdan tanı koymada çok kıymetlidir. Orta serebral arter, uterin arter, umbilikal arter ve duktus venozus doppler ölçümleri günümüzde kullanılmaktadır. Bu sayede maternal, fetal ve plasental dolaşımın aynı anda değerlendirilip yorumlanmasına olanak sağlanır [85]. Yüksek riskli gebeliklerde, umbilikal arterin doppler ölçümleri ile perinatal ölüm oranlarında azalmaların olduğu gözlenmiştir [86]. İntrauterin gelişme geriliğinde, fetal ölüm riskinin kısa vadede tespitinde tek başına duktus venozus doppleri en önemlisidir. Takip esnasında, bu parametrenin normalden sapmasının, kordon asidemileri ve perinatal ölüm ile çok yakından ilişkili olduğu anlaşılmıştır [87-89]. Yapılan çalışmalarda İUGG'li fetüslerde, biyometrik ölçümler, kardiyovasküler dolaşımın doppler ölçümleri ve amniyon sıvı hacimlerinin de olduğu klinik sınıflandırmalar yapılmıştır. Buradaki amaç yüksek riskli fetüslerde, zamanında doğumu belirlemede değerli olabileceği düşünülmüştür [90].

İntrauterin gelişme geriliğinin, takip ve yönetiminde, farklı bölgelerdeki kan damarlarının doppler ölçümleri ile değerlendirme yapılması yakın zamanda yapılan çalışmalarla daha da değer kazanmıştır [91, 92].

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, İUGG'li fetüsün aslında plasenta patolojisine uyum sağlayıp ölmek yerine, hayatta kalmayı tercih etmesi ile gelişiminin geri kaldığı kanısına varılmıştır. Aynı çalışmada görüntüleme yöntemlerinden manyetik rezonans görüntüleme yönteminden de faydalanılmıştır [93].

2.1.3. İUGG'de Histopatoloji

Fetüs gelişiminde İUGG'nin ortaya çıkmasının başlıca sebeplerinin plasenta perfüzyonun bozulması ile birlikte kronik hipoksik durumlar, plasental patolojiler ve plasenta disfonksiyonları olduğu düşünülmektedir [94, 95]. Bu anlamda plasentada fonksiyonel, anatomik, fizyolojik, morfolojik ve vasküler olmak üzere çok çeşitli anormalliklerden bahsedilmektedir [96]. 2018 yılında yayınlanan bir derlemede İUGG'nin plasental hasarlarında en büyük payın maternal vasküler malperfüzyon olduğuna dikkat çekilmektedir [97]. Maternal vasküler malperfüzyonun sebebi kanın plasentaya uteroplazental vasküler yetmezliğe sebep olan anormal spiral arterler aracılığı ile gelmesi ve de plasenta gelişiminin yetersiz kalmasıdır. Neticede ise plasenta boyutları %10'dan daha küçük kalmaktadır [95]. Böylece villuslar da hipoplazik kalmakta ve materno-fetal alışverişin zayıf kalmasına neden olmaktadır [97]. Bu villuslardaki sinsityotrofoblastik tabaka incelmıştır ve dalga benzeri düğümlenmelere sahiptir, alttaki sitotrofoblastlarda ise kayıp söz konusudur. Böylece yeni sinsityotrofoblast gelişimi neredeyse durmuştur [98].

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilmiş plasentalarda, anatomopatolojik ve histopatolojik incelemeler ile birçok açıklayıcı veri elde edilmiştir [99]. Bunlar, plasental ağırlık farklılıkları, villuslarda nekroz, sitotrofoblastlarda hiperplazi, bazal membranda kalınlaşma, korioanjioma, fetal damarlarda tromboz ve infarktüsler, plasenta dekolmanı, intravillöz ve perivillöz fibrin birikimleri, kordonun anormal noktalardan plasentaya girmesi, sinsityal düğümlerin aşırı artmış olması fetal

damarlarda infarktüsler, vaskülitler ve umbilikal arterlerin tek olması gibi çok çeşitli nedenlerdir. Bu sayılanlara ek olarak plasenta şekil bozuklukları da İUGG’de görülebilen diğer patolojilerdendir [100-103].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada plasenta hacmi ile doğum ağırlığı arasında önemli oranda yakından ilişki olduğu ortaya konulmuştur [104]. Yapılan başka bir literatür verisi bu fikri desteklemekte ve İUUG’li gebelerin antenatal olarak ekografi ile plasental hacimlerinin ölçülmesinin çok faydalı olacağını vurgulamaktadır [105].

Gelişen fetüsün tüm ihtiyaçları desidual hücrelerden sonra annenin spiral arterleri sayesinde karşılanır. Spiral arterler ektravillöz trofoblastik hücreler ile aşındırılır ki içeriği intervillöz aralığa dökülebilsin. Deneysel olarak uterin arterlerdeki akımın engellenmesi durumunda fetüslerin İUGG’li oldukları gözlemlenmiştir [106]. Maternal kan, intervillöz aralığa distal spiral arteriyollerin huni şeklini alması ile düşük basınçla akar. Bu akım normal şartlar altında yani hipotansiyon gibi durumlar yoksa stabildir. Ancak ektravillöz trofoblastların spiral arteriyollerinin yetersiz invazyonu ile desiduada meydana gelen herhangi bir vaskülopati neticesinde bu akım da sekteye uğrar [107-109].

Plasentanın normal gelişimi esnasında periferik yerleşimli spiral arteriyoller çok küçük olduğundan yer yer küçük enfarktler görülebilir. Çoklu ve daha büyük enfarktler ise artık uteroplazental vasküler defektlerin olduğunun göstergesi olurlar ve parankimal kanamalar da olabilir [110, 111].

Gelişmekte olan villusların trofoblastlarında, kronik iskemi varlığında birtakım yapısal farklılıklar gözlemlenebilir. Bunlar sinsityal düğüm (Tenney-Parkerchanges) artışı ve villus olgunlaşmasının hızlanması şeklinde olabilir [112]. Trofoblastlardaki değişiklik sitotrofoblastların sayısında azalma şeklinde olur, ancak sitotrofoblastların progenitor hücreleri korunur [98, 113].

Trofoblast hücrelerinde bulunan Glial Hücre Eksik-1 transkripsiyon faktörü (Glial Cell Missing - 1), sinsityal füzyona olanak sağlar. Bu yolak normal

plasentalarda, plasental büyüme faktörlerinin (PIGF) sentezine ve kana salınımına olanak tanır. Bu molekül İUGG'li annelerde ise eksiktir. Güncel çalışmalarda bahsi geçen bu moleküllerin İUGG ve çeşitli plasenta patolojileri için tanı belirteci olarak kullanılması söz konusudur [114-116].

Villus yüzeyinde sinsityotrofoblast hücrelerinin nükleusları birleşerek sinsityal düğümleri oluştururlar. Bu düğümler arasında ise düz alanlar mevcuttur ki bunlar da vaskülosinsityal membran olup difüzyonda önemli rol oynarlar. Sinsityal düğümlerin uteroplasental iskemi veya hipoksi gibi çeşitli plasenta patolojilerinde arttığını belirten çalışmalar mevcuttur [117]. Mazman ve ark. İUGG'li plasentalar ile yaptıkları bir çalışmada sinsityal düğüm sayısının, bu grupta istatistiksel olarak arttığı sonucuna varmışlardır [118]. Plasenta üzerinde yapılan başka bir çalışmada da bu düğümlerin arttığı ancak istatistiksel olarak anlam ifade etmediği belirtilmiştir [119].

Plasental fibrin birikiminin, termdeki her plasentada koryonik plak ve villuslar arasında bir miktar görülmesi normal olup her zaman bir morbidite ve mortalite sebebi olmayabilir [120, 121]. Bu perivillöz fibrin, hemodinaminin sağlanması ve villus gelişiminin şekillenmesine de katkıda bulunur [122]. Stanek'in yaptığı bir çalışmada plasentada perivillöz fibrin birikiminin hastalıklı gruba göre sağlıklı grupta anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir [123]. Başka bir çalışmada, artan bu fibrin birikiminin fetüsün üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiş ve %20'nin altında tespit edilen fibrinin ise klinikte bir anlam ifade etmediğinin kanısına varılmıştır [124]. Literatürde İUGG'de fibrin depolanması ile ilgili farklı çalışmalara rastlamak mümkündür [102]. Bu birikimler perivillöz ve intervillöz yerleşimli olabileceği gibi bazal plak yerleşimli de olabilmektedir [125, 126].

Villuslarda ödem, birçok plasenta hasarında görülebilmekle beraber İUGG'li plasentalarda da rastlanmaktadır [127]. Villuslarda yer alan kapillerlerin, ödem nedeni ile basıya uğrayarak hipoksiye neden olabileceği görüşü hakimdir [128, 129]. Yapılan bir çalışmada insan sitomegalovirüsünün sebep olduğu konjenital enfeksiyonunun, bebeklerde kalıcı işitme ve görme kusurları yaptığı görülmüştür. Bu çalışmada intrauterin gelişme geriliği de tespit edilmiştir. Aynı çalışmanın plasenta mikroskopik incelemelerinde villöz ödem bulgularına rastlanmıştır [130].

Yine İUGG’de, uteroplental vasküler problemlerle birlikte villuslarda hızlı gelişim görülebilir ki burada villuslar küçük kalır, sinsityal düğüm ile vaskülosinsityal membran sayılarında uygunsuzluk hakim olur [128]. Bu nedenle maternal kandan fetüs yeterince faydalanamayıp gelişimi geri kalmaktadır [129].

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında yapılan çok çeşitli çalışmalarda, maternal vasküler malperfüzyon ve fetal vasküler malperfüzyon temel sebepler arasında yer almaktadır. Maternal vasküler malperfüzyonda, spiral arterlerin akımında aksaklık söz konusudur. Bu alan endometriyumda gerçekleştiğinden desidual vaskülopatiye de sebep olur. Spiral arterlerin işlevlerini tam olarak yerine getirememesinden dolayı villuslarda iskemi ve infarktüs alanları görülebilir [131-133]. Fetal vasküler malperfüzyon ise plasentanın anormal yerleşimi, göbek kordonunda kısmi darlıklar, fetoplental damarsal patolojiler ve histolojik olarak fibrin depolanmalarının normalin çok çok üstünde olması, villus maturasyonunun hızlanması ve villusların avasküleritesidir [129, 134, 135]. İntrauterin gelişme geriliğinin fetal vaskülopatilerinden mikroskobik olarak distal villuslarda kısmi veya yaygın bir biçimde kayıp olarak nitelendirilebilen hipoplazi durumu görülebilir [105, 136]. Gelişmesini tamamlayamayıp kısa ve küçük kalan villuslarda fetal stromal dokudada da yetersizlikler görülmektedir [95, 137-139].

Maternal spiral arterler aracılığı ile anneden gelen oksijence zengin kan plasentada intervillöz mesafeye dökülür. Intervillöz mesafeye uzanan villuslar anne kanı ile yıkanır. Fetüs, villuslardaki kapiller damarlar ve intervillöz aralıktaki kanın difüzyonu ile büyüme ve gelişmesi için madde alışverişini sağlar. Aynı şekilde fetüs katabolik son ürünlerini yine bu şekilde anneye geri gönderir. Annenin spiral venleri de intervillöz mesafedeki kanı tekrar anne dolaşımı ile fetüsten uzaklaştırır [140]. İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında, villusların gelişiminin yeterli olmaması ve intervillöz aralığın normalden daha küçük kalması plasenta gelişimini tehlikeye atmıştır [141].

2.1.4. İUGG'nin Sonuçları

İntrauterin gelişme geriliği ile dünyaya gelen bir bebekte ileriye dönük çocukluk ve yetişkinlik dönemlerine ait birçok sorun ortaya çıkmaktadır. Sakatlığın olmadığı ölü doğumların yaklaşık olarak %50'sine İUGG neden olmaktadır. Hayatta kalan İUGG'li bebeklerde, İUGG'li olmak yenidoğan dönemi süresince intestinal, nörolojik, solunum ve dolaşım sistemi hastalıkları için risk oluşturmaktadır [142]. Yapılan bir çalışmada 8719 bebek değerlendirilmiş, fetal distres, polisitemi, ölü doğum riski, neonatal hipoglisemi ve hastanede ölüm insidansının İUGG'nin derecesi ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir [143].

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen bebeklerde erken dönemlerde asfiksi, persistan pulmoner hipertansiyon, hiperglisemi, hipoglisemi, hipotermi, doğumsal anomali, mekonyum aspirasyonu, hiperkalsemi, polisitemi gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir [144, 145]. Çocukluk döneminde ise kolesterol metabolizmasında, insülin cevabında, kan basıncında ve immün, metabolik-endokrin, nörolojik fonksiyonlarda hasarlara neden olabilmektedir [146-148]. Beynin oksijen tüketiminin diğer vücut kısımlarına göre en yüksek olması sebebiyle plasental dolaşım disfonksiyonuna kompanzasyon gelişerek fetüste serebral arter kan akımında artış görülmüştür [149].

Tüm bu fetal etkilere ek olarak plasental hasar annede de patolojik durumlara neden olabilmektedir. Annede hipertansiyona sebep olması, karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve trombosit sayısının düşmesi gibi klinik yansımaları gözlenebilmektedir [95] .

2.2. Placenta

Erkek ve dişi pronükleuslarının kaynaşmasını takiben zigot bir seri bölünme geçirerek uterusu blastokist olarak ulaşır. Bu dönemde blastokisti çevre kuşatan trofoblast hücre tabakası ile uterus arasında eşsiz bir bağlantı meydana gelir. İmplantasyon ile başlayıp doğuma kadar gelişerek devam eden bu bağlantı köprüsüne placenta adı verilir. Gestasyonel dokuzuncu haftadan itibaren, fetüsün artan besin

ihtiyacını karşılayabilmek için plasentanın fetal ve maternal yüzey alanları giderek genişler. Miadına ulaşan bir placenta yaklaşık 3 cm kalınlığında, ortalama 15-25 cm çapında ve 500-600 gr ağırlığında şekil olarak diske benzemektedir [140]. Plasentanın gelişiminde implantasyon bir milat oluşturur. Bu açıdan placenta öncül hücrelerinin gelişim ve farklılaşma sürecini ve bu hücrelerin implantasyon sonrası rollerini, değişim ve gelişimlerini, zigottan implantasyona ve implantasyondan doğuma placenta gelişimi olacak şekilde iki bölümde incelemek konunun anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

2.2.1. Zigottan İmplantasyona Placenta Gelişimi

Dişi ve erkek gamet hücrelerinin kaynaşmasını ifade eden fertilizasyon, embriyoloji açısından embriyo yaşının başlangıcını ifade eder. Fertilizasyon sonucunda, ikinci mayoz bölünme evresinde bekleme halinde bulunan sekonder oosit mayoz bölünmesini tamamlar ve sonuçta tek bir olgun gamet meydana gelir. Bu olayın indükleyicisi olan sperm ise testislerde mayoz bölünmesini tamamlamış olgun erkek eşey hücresidir. Oosit sitoplazmasında, nükleus zar yapılarını yavaşça kaybeden erkek ve dişi gametler pronükleusları meydana getirir. Bu aşamada pronükleuslar arasında ayırıcı bir farklılık izlenmez. Birbirine doğru yaklaşan pronükleuslar içerisinde, kromatin iplikçiklerden ikinci bir ipliğin sentezlenmesi meydana gelir ve DNA'larını kopyalarlar. Akabinde kromatidler kısalıp kalınlaşarak kompanse kromozom yapıları yavaş yavaş şekillenir. Dişi ve erkek plazma membranları kaynaşır ve çekirdek zarları da eriyerek iki pronükleus birbirinden ayırt edilemez. Oosit sitoplazmasının orta hattında kromozomlar birleştikten sonra yarıklanma ile ilk 2 hücreli zigot meydana gelir [140]. Normal şartlarda, fertilizasyon tuba uterinanın ampulla bölgesinde gerçekleşir ve oluşan zigot embriyoyu meydana getirecek olan ilk hücre topluluğudur [140, 150, 151].

Zigotun meydana gelmesinden sonra mitotik bölünmeler ile oluşan yeni hücreler sitoplazmik olarak giderek küçülürler. Bu aşamada meydana gelen her bir hücre bir canlıyı tamamen meydana getirebilecek potansiyelde olan pluripotent yapıda hücrelerdir ve bu hücrelerin her birine blastomer ismi verilir. Fertilizasyondan sonra yaklaşık 3 - 4. günde embriyo duta benzetildiğinden latince morula olarak

isimlendirilir. Bu aşamada gözlenen bu eşsiz hücre paketlenme olayı hücrelerarası adezyon moleküllerinin geliştiğine işaret etmektedir. Morulayı meydana getiren hücrelerin bulundukları konumlarını göz önünde bulundurursak içteki hücreler iç hücre kitlesini, dışta bulunan hücreler ise dış hücre kitlesini meydana getirecektir [140, 150, 151].

Fertilizasyon sırasında zona reaksiyonu sonucu iyice kalınlaşan zona pellusida, morulayı dıştan saran bir kabuk gibi varlığını devam ettirir. Dördüncü günde uterusu ulaşan morulanın iç kısmında bulunan hücreler arasındaki bağlar gevşer ve morulanın yuvarlanma hareketine uyum sağlayarak bir kenarda yığılmaya başlarlar. Bu olayda, uterustan sızarak morulanın merkezine toplanan sıvının rol oynadığı düşünülmektedir. Sonuçta blastomer kümesinin içinde blastosöl olarak isimlendirilen bir boşluk meydana gelir. Ortaya çıkan bu yapıya ise artık blastokist ismi verilir [140, 150, 151].

2.2.1.1. Trofoblast Hücrelerinin Oluşumu

Blastosöl boşluğu büyüdükçe blastokist hücreleri arasında iki farklı hücre bölümü izlenir. Blastokistin iç kısmında bir kenarında yığın olarak bulunan iç hücre kitlesi, embriyonun meydana geleceği kısımdır. Öte yandan blastokisti çepeçevre sararak kuşatan dış hücre kitlesi, plasentanın fetüsle ilgili kısımlarını meydana getirecek olan bölümdür. Bu aşamada iç hücre kitlesinde yer alan hücreler embriyoblast, dış hücre kitlesinde bulunan hücreler ise trofoblast olarak isimlendirilmektedir [152].

2.2.2. İmplantasyondan Doğuma Placenta Gelişimi

Blastokistin uterus ile ilk teması ile başlayan ve ortalama 6-7. günlere denk gelen implantasyon sırasında, trofoblast hücrelerinin farklılaşarak anne endometriumuna doğru yerleşmesi sonucunda, anne ile fetüs arasında doğuma kadar süren organik bir bağlantı meydana gelir. Gittikçe karmaşıklaşarak devam eden bu olaylar zinciri, trofoblast hücrelerinin değişimini ve farklılaşmasını, koryon villuslarının, desidua bazalisin, koryon frondozumun, desidua kapsüllarisin, düz koryonun ve desidua pariyetalisin gelişimini içerir [150].

2.2.2.1. Trofoblast Hücrelerinin Değişimi ve Farklılaşması

Uterusa ulaşan blastokist etrafında hala zona pellusidayı barındırmaktadır. Yaklaşık iki gün boyunca uterin salgılar içinde yüzmesi esnasında zona pellusida 4-5. günlerde yavaşça dejenere olur ve ortadan kalkar. Zonanın kaldırılması blastokisti implantasyona hazır hale getirir. Kendisi için en uygun yerleşme bölgesinin tespit edilmesinden sonra blastokist dış kısmında bulunan hücrelerden salgılanan yüzey adezyon moleküllerinin de etkisi ile uterusa tutunur. Bu tutunmada uterusun endometriyum epitelinde meydana gelen morfolojik, moleküler değişikliklerin de rolü bulunmaktadır. Karşılıklı etkileşim sonucunda uterusa blastokist en uygun bölgeden iç hücre kitlesinin komşu bulunduğu trofoblast bölgesinden tutunur. Trofoblastik hücreler tutunma bölgesinde hızla çoğalmaya başlar ve iki tabakaya farklılaşırlar [140, 151]. Bu tabakalar hücre sınırları gözlenen içteki sitotrofoblast tabakası ve hücre sınırları ayırt edilemeyen çok nükleuslu protoplazmik bir tabaka olan sinsityotrofoblastik tabakadır.

İmplantasyonu takiben trofoblastik kabuk ile embriyo tamamen çevrenir ve endometriyuma nüfuz eder. Endometriyumda moleküler seviyede sekresyonlar ile oksidatif stresin var olduğu bir ortam oluşmuştur. Ancak ekstrasvillöz sitotrofoblastlar en yakın maternal kan damarlarını tıkamak sureti ile oksidatif stresi içermeyen, implantasyonun sağlıklı olmasını sağlayan optimal ortamı hazırlamaya olanak tanırırlar [153].

Fertilizasyondan sonra yaklaşık altıncı günde sinsityotrofoblastik tabaka parmak benzeri uzantılar göstererek endometriyum luminal epitelini aşar ve stromaya doğru uzanır. Sinsityotrofoblast hücrelerinin yiyici ve sindirici özellikleri sayesinde endometriyumun kompakt tabakasına iyice yerleşir. Blastokist endometriyuma yerleştikçe blastokisti çevreleyen trofoblast hücreleri de bu değişime ayak uydurur ve sonuçta sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücreleri blastokist etrafını tamamen çevreler [140]. Bu iki tabaka gelişimlerine devam ederek önce koryon villuslarının akabinde ise fetüse ait plasenta yapılarının meydana gelmesini sağlar [140, 150, 151].

İlkel koryonik villuslar, embriyonun her yerinde oluşur ve ekstrasvillöz trofoblast (EVT) tarafından etkin bir şekilde tıkanan rahim duvarının en hipoksik bölgelerinde plasentanın (koryon frondozum) nihai oluşacağı yere doğru büyür [154, 155].

2.2.2.2. Koryon Villuslarının Gelişimi

Trofoblastik hücre farklılaşmasının akabinde gebeliğin 12-18. günleri arasında plasentanın villöz gelişimi de oluşmaya başlar. Bu gelişim sırasında ilk olarak blastokist etrafında bulunan trofoblast hücrelerinin çoğalması ve maternal kan içerisine parmaklı çıkıntılar olarak bilinen primer villusların oluşumu görülür. Koryonik villusların bu en ilkel formları başlangıçta embriyonun her yerini sarmış vaziyettedir. Sonrasında ise ekstrasvillöz sitotrofoblastlar tarafından uterus duvarı damarlarının tıkanması ile hipoksi oluşup villuslar koryon frondozuma doğru nihai plasentayı oluşturmak üzere büyür ve dallanır [156]. İlkel villusun parmaklı çıkıntılarının dış kısmında çok çekirdekli sinsityotrofoblastik hücreler, iç kısmında ise çekirdekli sitotrofoblastik hücreler görülür [140]. Bu olaydan yaklaşık iki gün sonra ekstraembriyonik mezeneşimden köken alan embriyonik bağ dokusu parmaklı primer villusların iç kısmına doğru yerleşmeye başlar [140, 150, 151]. Primer villusların merkezinde mezoderm tabakasının yer alması ile artık bu yapı sekonder villus olarak isimlendirilir [140]. Sonuçta dıştan içe doğru sinsityotrofoblast hücreleri, sitotrofoblast hücreleri ve mezodermden oluşan bağ dokusu, sekonder villusu meydana getirmiş olur. Villus yapıları gelişimini ve değişimini devam ettirirken sitotrofoblast hücreleri çoğalarak endometriyuma doğru büyürler ve endometriyumu astarlayarak trofoblastik tabakayı meydana getirirler. Trofoblastik tabaka, villus yapılarının endometriyuma tutunmasını sağlar ve bu yapı anne ile embriyo arasındaki doku sınırını meydana getirir [140, 150, 151]. Sekonder villus yapıları 18-20. günlere gelindiğinde iç kısmında bulunan ekstraembriyonik mezoderm dokusunda ilk fetal kapiller yapılar gözlenmeye başlar. İç kısmında damar yapılarının izlenmeye başladığı villus yapıları bu dönemde tersiyer villus olarak isimlendirilir [140]. Tersiyer villusların merkezinde görülen bu damarlar, ilerleyen dönem içinde koryon plağı ve bağlantı sapı içinde meydana gelen ve fetal dolaşımın başlangıcını oluşturan damarlarla bağlantı kurarlar [140, 150, 151]. Sonuçta maternal kan ile ilişki içinde olan

villuslar gaz, besin ve atık elemanların geçişinde görev alırlar. Sitotrofoblastik kabuk endometriyum yüzeyinde yer yer maternal damarları aşındırır ve bu sayede villusları çevreleyen boşluğa (intervillöz aralık) maternal kanın akışı gerçekleşir. Bu yolla intervillöz alanda bulunan maternal kan ile tersiyer villusların merkezinde bulunan fetal damarlar içindeki kan, difüzyon esasına dayanan bir alışveriş ile yeni bir dolaşım sistemi meydana gelir. Sonuçta plasentanın giderek gelişen ve dallanan villus ağı embriyo ile anne arasında çift yönlü ulaşım ağının kurulmasını sağlar. Burada fetüs ile maternal kan arasında plasenta kaynaklı bir bariyer oluşur. Gelişim esnasında bu bariyerin nihai bileşenleri; sinsityotrofoblast hücreleri, yer yer kesintiye uğramış sitotrofoblast hücreleri, trofoblastların bazal laminası, villus mezenşimal bağ dokusu, fetal kapillerlerin bazal laminası ve son olarak bu tersiyer villus kapillerlerinin endotelidir [157]. Oluşan villöz sistem, gelişimin 3-4. haftasında kalp atımı ile birlikte embriyo için gerekli olan besin ve oksijeni sağlamak için hazır hale gelir [140, 150, 151]. Bu aşamada fetüs ile plasenta arasındaki kanın taşınımı da göbek kordonu arter ve veni aracılığı ile sağlanır.

2.2.2.3. Desidua Bazalis ve Koryon Frondozumun Gelişimi

İmplantasyon devam ederken yaklaşık 9. gün civarında hipoblasttan kaynaklanan hücreler düzleşir ve sitotrofoblast tabakasının iç yüzeyini döşeyen ekzoköloomik (Heuser) membranı oluşturur. Hipoblast ile birlikte ekzoköloomik membran ekzoköloomik boşluğu (ilkel yolk kesesi) çevreler. Sitotrofoblast hücreleri ile Heuser membranı arasında yeni bir hücre topluluğu oluşmaya başlar. Oluşan bu yeni tabaka gevşek bağ dokusu yapısında olup ekstraembriyonik mezoderm olarak isimlendirilir. Ekstraembriyonik mezoderm amniyon ve Heuser membranını çepeçevre sarar [140]. Daha sonra ekstraembriyonik mezoderm içinde boşluklar belirmeye başlar ve bu boşluklar ilerledikçe birleşir ve embriyonik sölom yani koryon boşluğunu meydana getirir. Bu boşluk sadece embriyoblast hücrelerinin yer aldığı bölgede birleşmez ve bu kısım bağlantı sapını meydana getirir [140, 150, 151]. Bağlantı sapı ise ileride göbek kordonunu oluşturacaktır. Sonuçta içerisinde embriyoblast hücrelerinin olduğu ve etrafında koryon boşluğunun yer aldığı, bunun da etrafında koryon villuslarının görüldüğü bir yapı ortaya çıkar [140].

Plasental gelişim devam ederken bağlantı sapının karşı tarafında bulunan bölgede yer alan villus yapılarının gelişimleri yavaşlar ve villus yapıları bu alanda azalmaya başlar. Buna karşın bağlantı sapına komşu olan ve endometriyumun miyometriyuma bakan kısmında bir farklılaşma meydana gelir. Böylece bu alanda villöz yapılar genişleyerek plaklaşır ve desidua bazalis ile koryon frondozumu meydana getirir. Bu iki eleman birlikte plasentayı oluşturur [140]. Desidua bazalis plasentanın maternal bölgesini tanımlarken (gebelik endometriyumu), koryon frondozum da fetal plasental alanı tanımlar. Desidua bazalisteki desidual hücreler, glikojen ve lipitten zengin iri hücrelerdir. Desidua bazalis ve koryon birbirine sıkıca bağlıdır [140, 150, 151].

Plasentanın biçimlenmesi sırasında koryon villusları desidua bazalise doğru ilerleyerek desidua dokusunu villus boşluklarını genişletmek için aşındırır. Bu aşındırma sonucunda üçgen şeklinde görülen plasenta septumları meydana gelir. Bu septum uzantıları plasentayla ilişkili koryon plağına doğru uzanır ve kotiledonları meydana getirir. Dördüncü ayın sonunda desidua bazalis neredeyse tüm plak boyunca yerini kotiledonlara bırakır [140, 150, 151].

Plasenta ve zarları arasında 11 ila 13. haftalar arasında ayırım belirginleşir ve plasentayı besleyen spiral arteriyoller genişler ve sayıları artar. Plasentanın ilk trimester gelişimi, gebeliğin bütüncül başarısında çok önemlidir [158].

2.2.2.4. Desidua Kapsüllaris ve Düz Koryonun Gelişimi

Gebelik endometriyumunda, embriyonik kısımda plasentanın geliştiği desidua bazalisin karşında desidua kapsüllaris gelişir [140]. Gelişen koryon plağın aksine villöz yapılar abembriyonik kutupta gerileyerek incelir ve bu alan uterusun luminal yüzeyine doğru çıkıntı yapar. Gelişen koryon kesesi desidua kapsüllarisi sıkıştırır ve bu bölgede kan damarlarının azalmasına ve villusların dejenere olmasına neden olur. Böylece koryon boşluğunun etrafındaki bu alan düz koryon (koryon laeve) olarak isimlendirilir. [140, 150, 151].

2.2.2.5. Desidua Pariyetalisin Gelişimi

Fetüsün anne endometriyumu ile temasta olduğu uterus bölgeleri desidua bazalis olup, abembriyonik kutupta koryon laeveyi çevreleyen kısım ise desidua kapsülleridir. Bu iki desidual tabaka dışında kalan uterus alanlarına ise desidua pariyetalis ismi verilir. Gebeliğin ilerlemesiyle desidua kapsülleris ile desidua pariyetalis kaynaşır ve desidua kapsülleris ortadan kalkar. Akabinde de desidua pariyetalis düz koryon ile kaynaşır [140, 150, 151]. Bu esnada amniyon ile koryon kaynaşarak, koryon boşluğundaki doğum esnasında yırtılan amniyokoryonik zarı oluştururlar [140].

2.2.3. Plasental Dolaşım ve Damarlanma

Plasenta gelişimine devam ederken endometriyum stroması içerisinde bazı hücreler irileşerek özellikle glikojen depoları içeren desidual hücrelere değişmeye başlar. Desidua reaksiyonu olarak da bilinen bu reaksiyon ile sinsityotrofoblast hücrelerinin endometriyum içerisinde yiyici ve sindirici etkisinden nasibini alır ve parçalanırlar. Bu sayede zengin glikojen içeren desidual hücre sıvısı sinsityotrofoblast hücreleri yolu ile embriyoya ulaşır. Böylece ilk utero-plasental dolaşım meydana gelir [140].

Trofoblast hücrelerinin farklılaşması sonucu villöz damar ağının meydana gelmesi sayesinde intervillöz alana dolan maternal kandan, villuslar içerisinde bulunan fetal kan damarlarına madde alış verişi difüzyon yoluyla sağlanır. Bu yol ile maternal kan, sinsityotrofoblast, sitotrofoblast, ekstraembriyonik mezoderm, endotel ve fetal kanı içine alan bir plasental bariyer meydana gelir. Büyüyen embriyo ile artan besin ve oksijen ihtiyacına uyum olarak ilerleyen aylarda bu bariyer damarların birbirine iyice yaklaşmasıyla olabildiğince inceler. Özellikle son aylarda sitotrofoblast hücrelerinin ortadan kalkması ve villus kan damarlarının villus çeperlerinin yavaşması ile plasental taşınım nihai hızına kavuşur [140, 150, 151].

Plasental kan dolaşımı normal dolaşımın aksine ters yönlüdür. Burada kalpten çıkan damarların atardamar, kalbe geri dönen damarların toplardamar olarak

isimlendirilmesi esası bulunur. Fetal kalpten çıkan fetüs tarafından kullanılmış, karbondioksit ve atık ürünleri taşıyan kirli kanı plasentaya umbilikal arterler taşıırken, kalbe geri gelen damarlar ise maternal kan damarlarından alınan bol oksijen ve besin içeren taze kanı taşıyan umbilikal vendir. Fetal dolaşım bu yolla doğuma kadar devam eder [140, 150, 151, 159].

Koryonik villuslar, intervillöz mesafeye uzanarak buraya annenin spiral arterleriyle gelen oksijenize kan ile yıkanır. Plasental dolaşımda önemli rolü olan bir diğer etmen ise maternal yüzdeki damarlanma kalitesidir. Burada maternal atardamar ağı bir tazyik tabancası gibi kanı yüksek basınçla plasenta içerisindeki en dipte kalan villuslara kadar ulaştırır ve böylece güçlü bir dolaşımın kurulmasını sağlar. Sonrasında basıncın az olduğu endometriyal venlerle intervillöz mesafedeki kan anne dolaşımına geri döner. Maturasyonunu tamamlamış bir plasentada, ortalama 150 ml kan intervillöz aralıkta dakikada yaklaşık 3-4 kez yenilenir [140]. Çapları küçük, dirençleri yüksek olan spiral arterlerin, sitotrofoblast hücreleri tarafından istila edilmeleri ile çapları genişler ve dirençleri düşer. Bu sayede intervillöz aralığa daha fazla maternal kan akışı sağlanır [160].

2.2.4. Plasentanın Görevleri

Plasenta, fetüsten karbondioksit ve diğer atık ürünleri uzaklaştırırken fetüse oksijen, karbonhidratlar, aminoasitler, lipidler, su, vitaminler, mineraller ve diğer besinlerin ulaşmasını sağlar. Bunun yanında bazı maddeleri metabolize eder ve oluşan metabolik ürünleri maternal ve fetal dolaşıma gönderebilir. Bu özelliğinin yanında fetüsün bazı ilaç moleküllerine, enfeksiyon ajanlarına ve annede gelişebilecek bazı hastalıklara karşı korunmasını sağlar. Aynı zamanda plasenta, gebeliği, anne ve fetüs metabolizmasını, fetal büyümeyi, doğum ve diğer işlevleri etkileyen hormonların, hem anne hem de fetal dolaşıma salgılanmasını sağlar [140, 150, 151].

İnsan plasenta fonksiyonlarının neler olduğu bu konu ile ilgili araştırmalar sonucunda elde edilmiştir ve halen daha plasental fonksiyonlar ile ilgili yeni bilgiler öğrenilmeye devam etmektedir. Bu bağlamda plasentanın temel görevleri taşıma ve metabolizma, koruma ve hormon sentezi başlıkları altında toplanabilir [161].

2.2.4.1. Taşıma ve Metabolizma

Plasental taşımanın gelişimi anne ile fetüs arasında kurulan villöz damar ağının gelişimiyle doğrudan ilişkilidir. Başlangıçta bu taşınım, glikojen ve çeşitli glikoproteinler dâhil olmak üzere endometriyal glandüler sekresyonların trofoblast fagositozu yolu ile gerçekleşir. Daha sonra 10-12. haftalardan sonra gelişen villöz sistem sayesinde, solunum gazlarının, besinlerin ve atık ürünlerin plasenta zarı boyunca transferi difüzyon ve transport sistemleri ile sağlanır. Plasenta, kendi gelişimi için de besin ve oksijen tükettiğinden ve aldığı metabolik ürünleri işlediğinden dolayı, gazlar, besinler ve atık ürünler için sadece basit bir kanal sistemi değil yaşayan ve yaşlanan bir organ olarak değerlendirilir [162].

Plasental bariyer solunum gazlarına karşı oldukça geçirgendir. Bu özelliği sayesinde oksijenin fetüse hızlı difüzyonu ile maternal kandan fetal kana ve karbondioksitin fetüsten anne kanına geçişi kolayca sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ilginç bir şekilde, fetal hemoglobinin maternal hemoglobine göre oksijen için daha yüksek bir afiniteye, karbondioksitin ise daha düşük bir afiniteye sahip olduğu görülmüştür [163]. Bu özelliği sayesinde, plasenta oksijenin fetüse, karbondioksitin anneye transferini sağlayan muazzam bir araçtır [154, 155]

Plasental taşımada, anneden fetüse taşınan ana karbonhidrat glukozdur. Glukoz, fetüs için birincil enerji kaynağıdır ve aynı zamanda bir dizi anabolik süreçte de katılır. Yeni gelişen fetüs çok az oranda glikoneogenez yapabilmektedir. Dolayısıyla glukozun maternal dolaşımdan sağlanması gerekir. Glukozun plasenta boyunca taşınması genellikle protein aracılı kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla yapılır ve bir dizi glukoz taşıyıcısı bu taşınımında rol alır [164, 165]. Başlangıçta maternal glukoz alımı sinsityotrofoblastların mikrovillöz membranı boyunca gerçekleşir. Glukoz, sinsityotrofoblast sitoplazmasının içine girdikten sonra, membrana yerleştirilmiş glukoz taşıyıcı proteinler yoluyla fetal kılcal endotel hücrelerine doğru geçer. Ancak, bu geçiş maternal-fetal glukoz transferi için hız sınırlayıcı bir adım olarak düşünülmektedir [164]. Sinsityotrofoblast içinden geçen glukoz metabolize edilerek glukoz-6-fosfat veya plasental glikojene dönüştürülebilir. Oluşan glukoz-6-

fosfat ise aerobik veya anaerobik solunum yoluyla veya pentoz fosfat yolu aracılığıyla doğrudan kullanılabilir [165].

Gebelik boyunca büyüyen fetüste protein sentezi sürekli ve artan bir hızla devam etmektedir. Protein sentezi için en önemli faktörlerden birisi aminoasitlerdir. Her ne kadar fetüs tarafından da metabolize edilseler de büyük miktarda anneden temin edilirler. Hamilelik sırasında amino asitlerin fetüse taşınması, sinsityotrofoblastın mikrovillöz ve bazal membranları aracılığıyla gerçekleşir. Fetal plazmadaki çoğu amino asidin maternal plazmaya kıyasla oranı genellikle 1'den büyüktür ve bu durum amino asitlerin anneden fetüse aktif transport yani enerji gerektirerek taşındığını gösterir [166].

Yeni gelişen bir organizmanın temel ihtiyaçlarından birisi de lipidlerdir. Pek çok lipid, hücre plazması içindeki proteinlere bağlanır ve lipoprotein kompleksi oluşturur. Bu şekilde yapı molekülü olarak iş görürler. Plasentanın maternal yüzeyi, maternal plazmada dolaşan lipoprotein komplekslerinden serbest yağ asitlerini serbest bırakabilen lipoprotein lipaz içerir. Bu sayede hem serbest yağ asitleri hem de gliserol (ancak triaçilgliseroller değil), plasental sinsityotrofoblastın zarlarını kolaylıkla geçebilir [167].

Canlılığın olmazsa olmazlarından bir diğeri ise sudur. Placenta boyunca su transferi hidrostatik ve osmotik basınca bağlıdır. Placenta boyunca suyun, difüzyon ile hareket ettiği varsayılır. Bunun yanında, trofoblastta eksprese edilen bir su kanalı oluşturan integral protein ile bu transfer kolaylaştırılabilir [168]. Suyun yanında sıvı elektron dengesinin sağlanmasında minerallerin de rolü bulunmaktadır. Fetal ve maternal kandaki sodyum ve klorür seviyeleri benzer iken, fetal kanda potasyum, kalsiyum ve fosfat seviyeleri daha yüksektir [169]. Bu durum aktif transport taşımaya işaret etmektedir. Potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfatın tümü aktif olarak placenta boyunca taşınırken, en azından bazı türlerde sodyum ve klorür transferi pasif olarak gerçekleşebilir [168].

Vitaminler, birçok mineral gibi anneden fetal dolaşıma aktarılır. Örneğin demir, plasental ara yüzeyde transferrinden ayrılır ve placenta boyunca taşınır. Fetüs

için gerekli olan demir, hem, transferrin veya ferritin ile kompleks halde bulunan anne kan dolaşımı ile plasentaya iletilir. Plasentaya ulaşan demir, özellikle sinsityotrofoblastlar tarafından işlenir [170].

2.2.4.2. Koruma

Plasenta, fetüsü anne kanında dolaşan belirli ksenobiyotiklerden korumada rol oynayabilir. Birçok küçük ksenobiyotik moleküller, transselüler veya paraselüler yollarla basit difüzyon yoluyla plasentayı geçebilir. Bu durum karşısında plasenta bir dizi koruyucu özellik kazanmıştır. Bu özellikler arasında sinsityotrofoblastın anneye bakan zarında, çoklu ilaç direnci proteini 1 (MDR1), çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (MRP) ailesinin birkaç üyesi, plasentaya özgü ATP bağlayıcı kaset proteinleri (ABCP), meme kanseri direnç proteini (BCRP) ve mitoksantron direnci ile ilişkili transfer sistemleri bulunur [171]. Buna ilaveten, plasenta ilaçları ve diğer ksenobiyotikleri metabolize edebilen bir dizi sitokrom P450 enzimi içerir [172]. Ancak plasenta, fetüsün bazı ksenobiyotik maddelere maruziyetini azaltmaya yardımcı olabilse de plasentayı geçebilen alkol, talidomid, lityum, varfarin ve izotretinoin gibi teratojenik etkili pek çok ajan da bulunmaktadır [173-175].

Bazı protein yapıları plasentayı reseptör aracılı geçerler. Örneğin immünoglobulin G sınıfından maternal antikorlar bu şekilde fetüse geçer ve yenidoğan bebekte pasif bağışıklık sağlamaya yardımcı olurlar. Bu sayede gebelik esnasında annenin aşılmasının bebeğe de faydası olacaktır [176].

Plasenta genellikle birçok patojenin anneden fetüse geçişine karşı bir bariyer oluşturur. Bununla birlikte, bazı bakteriler, protozoalar ve virüsler plasentayı geçebilir. Örneğin, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), anneden bebeğe bulaşabilir [177]. Bunun yanında plasentayı aşabilen diğer virüsler sitomegalovirüs, kızamıkçık, çocuk felci, su çiçeği, variola ve coxsackie virüsleridir. Bu tür virüslere karşı özellikle plasentaya özgü olan Hofbauer hücreleri iş görmektedir [178]. Fetal plasental antijen içeren bu hücreler, plasental doğuştan gelen immün reaksiyonlara katılan fetal kökenli özel makrofajlardır. Patojen ajanlara karşı antijene yanıt olarak, çeşitli patojenleri

tanıyan ve bunlara bağlanan spesifik yüzey reseptörlerini çoğaltır ve plasental bağışıklık sistemini destekler [178].

Plasentanın işlev gördüğü bir diğer önemli mekanizma ise neredeyse tamamen farklı genoma sahip bir organizmaya ait hücrelerin immünolojik reddinin önlenmesidir. Tam olarak anlaşılamayan bu olayın aydınlatılması için çalışmalar devam etmektedir [179].

2.2.4.3. Hormon Sentezi

Plasenta sinirlerden yoksundur ve bu nedenle onunla anne ve fetüs arasındaki iletişim normalde kanla taşınan maddeler yoluyla gerçekleşir. Bu açıdan hormonlar büyük önem arz etmektedir. Plasenta tarafından üretilen endokrin, parakrin ve otokrin faktörlerin başlıcaları, östrojenler, progesteron, koryonik gonadotropin, plasental laktojen, plasental büyüme hormonu, bir dizi büyüme faktörü (epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II, trombositlerden türetilmiş büyüme faktörü), sitokinler ve kemokinlerdir [161].

Her ne kadar bulunduğu konum itibari ile plasentanın taşıma ve iletim rolü ön plana çıksa da gebeliğin sürdürülmesinde gerekli olan progesteron hormonunu üreten korpus luteumun sürdürülmesi için gerekli olan insan koryonik gonadotropini beta tipi (β -hCG) hormonunu üretmesi ve salgılaması bu geçici organın önemini daha da artırır [3]. Hatta gebeliğin devam etmesi için gerekli olan progesteron hormonu üretme ve salgılama görevini ikinci trimesterin başı ile neredeyse tamamen üstlenir [140]. Anlaşılacağı üzere gebelikle birlikte ortaya çıkan yeni organizmanın yanında doğuma kadar görevini sürdüren bir geçici organ olan plasenta ve buna bağlı göbek kordonu üzerinde durulması gereken yapılarıdır.

Gebeliğin ilk 10 haftasında korpus luteum tarafından sentezlenen ve salınan progesteron, daha sonra plasentada sinsityotrofoblastlar tarafından üretilir. Gebelik boyunca progesteron, sürekli artan miktarda plasentadan anne ve fetüse salınır. Üretilen progesteronun büyük bir kısmı maternal dolaşıma katılır. Progesteron özellikle prostoglandin sentezini engelleyerek miyometriyum tonusunu azaltır ve

gebeliğin devamlılığını sağlar. Bunun yanında immünosupresif rolleri de bulunmaktadır [161].

Sinsityotrofoblastlardan sentezlenen bir diğer önemli hormon östrojendir. Bu hormon fetüs karaciğeri ve adrenalleri ile anne karaciğeri ve böbreklerinde önemli rol alır. Östrojenin bir diğer önemli rolü, RNA yapımını ve protein sentezini uyarmaktır. Ayrıca ve en önemli rollerinden biri olan miyometriyumda hiperplazi ve hipertrofi yaparak uterusun büyümesini ve genişlemesini sağlayarak fetüs için bir yaşam alanı kurulmasını sağlamaktadır. Birçok biyolojik süreçte rol oynayan östrojenin rolleri çoğaltılabilir [180, 181].

İnsan koryonik gonadotropin, trofoblast tarafından üretilen ve ağırlıklı olarak anne dolaşımına salgılanan dimerik bir glikoproteindir. Esas olarak hamileliğin erken döneminde üretilir, yaklaşık 8 haftada en yüksek seviyeye ulaşır ve 12. haftadan itibaren ise seviyesi düşer, ancak hamileliğin sonlarına doğru tekrardan yükselir. Erken gebelikte korpus luteumun ömrünü uzatmaya yardımcı olur. Sitotrofoblast hücre füzyonu ve villöz trofoblastın fonksiyonel farklılaşması, hCG'nin yanı sıra estradiol ve glukokortikoidler tarafından da uyarılır [182].

İnsan plasental laktojeni (HPL) hem insan büyüme hormonu hem de prolaktin hormonu ile aynı yapıya sahiptir. Sinsityotrofoblast tarafından sentezlenir, hem maternal hem de fetal dolaşıma salınır. Fetüste, insan plasental laktojeni, embriyonik gelişimi modüle etmek, ara metabolizmayı düzenlemek ve insülin benzeri büyüme faktörleri, insülin, adrenokortikal hormonlar ve pulmoner sürfaktan üretimini uyarmak için etki eder [183].

Plasental büyüme hormonu, hipofiz büyüme hormonundan 13 aminoasit kadar farklılık gösterir. Placenta tarafından maternal dolaşıma salgılanır ve annenin gebeliğe uyumunda, maternal insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) seviyelerinin kontrolünde ve bir otokrin veya parakrin mekanizma yoluyla placenta gelişiminde rol oynar [184]. Hem insan plasental büyüme hormonu hem de insan plasental laktojeni, maternal IGF üretimini uyarmak ve ara metabolizmayı modüle etmek için hareket eder, bu da fetüste glukoz ve amino asitlerin mevcudiyetinde bir artışa neden olur

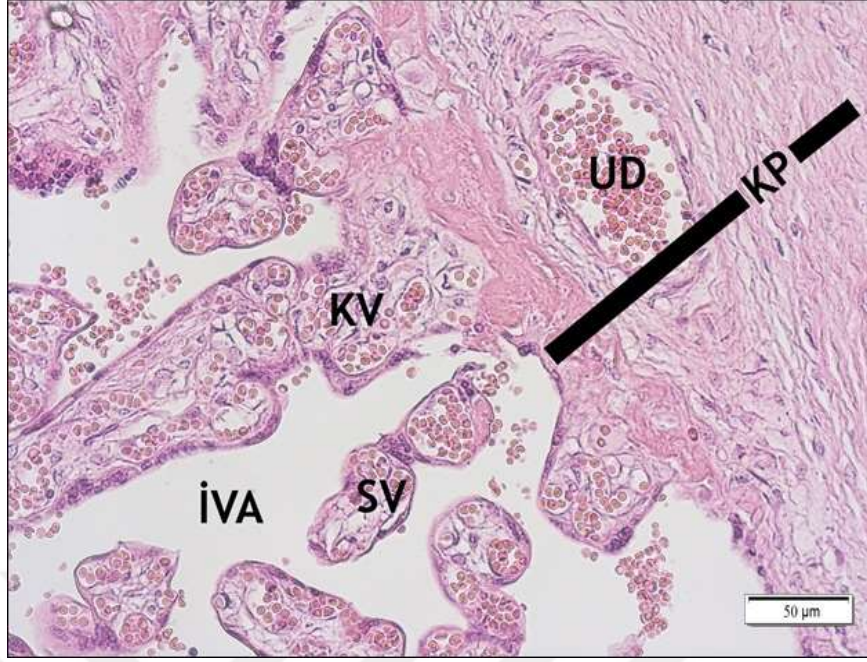
[183]. IGF-I ve II fetal dokular tarafından üretilir ve gebelik boyunca fetoplasental büyümede önemli bir rol oynar. IGF-I ve II genleri insan plasentasından eksprese edilir [185].

Plasenta, fizyolojik fonksiyonları düzenlemeye yardımcı olabilecek küçük miktarlarda koryonik tirotropin ve kortikotropin, büyük miktarlarda asetilkolin üretir [186]. Anlaşılabacağı üzere pek çok hormonun sentezi ve salınımı plasenta tarafından gebelik boyunca sağlanmaktadır.

2.2.5. Plasenta Histolojisi

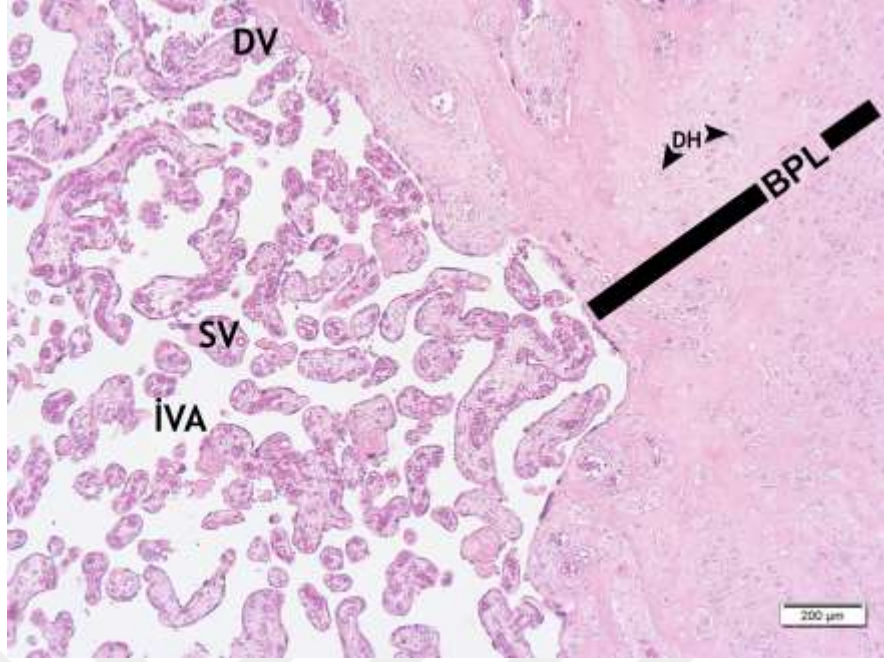
Plasenta, annenin endometriyumunu içeren desidua bazalis bölümü ile endometriyumdan amniyon yüzeyine kadar uzanan koryon frondozum bölümünden meydana gelmektedir [187].

Koryon frondozum, amniyotik yüzeyden desidua bazalise kadar uzanan bölümde, amniyon zarı, koryonik plak ve koryonik villusları içerir [188]. Amniyon zarı, tek katlı kübik epitel tabakasından ve altta uzanan bir bağ dokusu tabakasından meydana gelir. Koryonik plakta umbilikal damarlar ve dallanmalarını içeren kalın bir bağ dokusu tabakası mevcuttur. Bu damarlar tipik arterlerin ve damarların ayırt edici özelliklerine sahip değildir; nispeten göbek kordonu damarlarına benzer görünümündedirler. Koryon frondozumun geniş bir bölümünü, koryonik villuslar ve bunların arasında yer alan intervillöz alanları oluşturur. Koryonik plaktan ayrılan ana kök villus kolları giderek desidua bazalise doğru küçük dallar meydana getirerek villöz bir ağ oluşturur [159]. Umbilikal arterlerin ve venlerin dalları koryonik plaktan kök villuslara geçer ve villöz kollara dallanır. Kök villustan ayrılan bazı kollar plasentanın maternal tarafına uzanır ve desidua bazalise temas eder; bunlara demirleyici villus ismi verilir. Bazı villuslar ise plasentanın içerisinde maternal dokuya ulaşmadan intervillöz mesafede serbestçe yüzerler. Bu villus tipleri ise serbest villuslar ya da yüzen villuslar olarak isimlendirilirler (Şekil 2.1) [189].



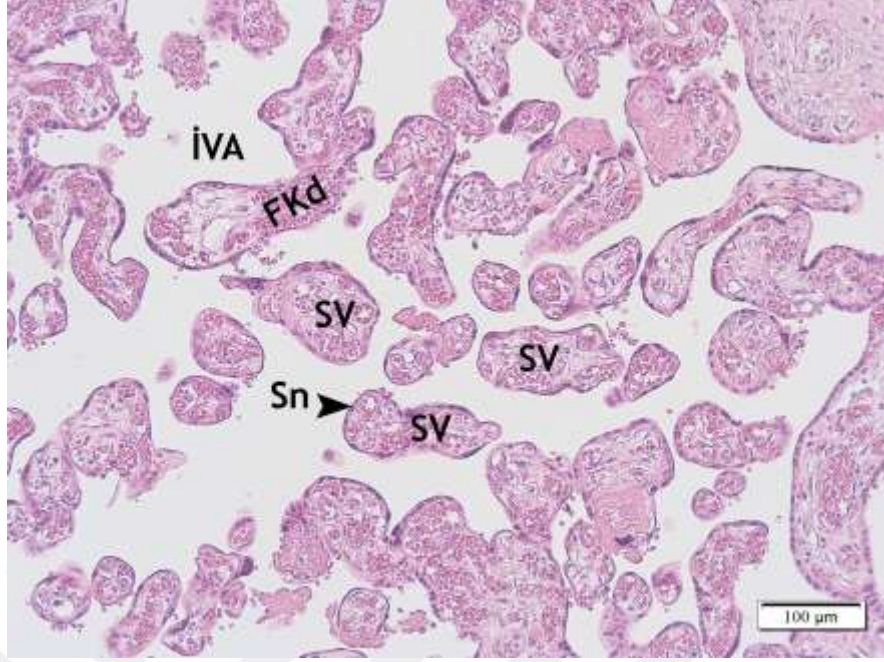
Şekil 2.1. Plasentanın koryonik plak bölgesine ait ışık mikroskopik görüntü
KP, koryonik plak; **KV**, kök villus; **SV**, serbest villus; **İVA**, intervillöz aralık; **UD**, umbilikal damar.
Boya: H-E. **Büyütme objektifi:** x20.

Plasentanın anne tarafı olan desidua bazalis geniş bir bazal plaktan meydana gelir. Bu alan koryonik villusların plasentayı uterusu demirlediği bölümdür. Bazal plakta bağ dokusu elemanlarının yanı sıra desidual hücreler adı verilen özel hücreler bulunmaktadır. Genellikle kümeler halinde görülen desidual hücreler eozinofilik sitoplazmalı ve iri hücreler olmaları sebebiyle kolayca tanınırlar. Bazal plak koryonik villusları içeren kısma doğru ara ara uzanır ve septaları meydana getirir. Bu septalar umbilikal damarlarının dallarını içermez ve bu şekilde kök villuslarından ayırt edilebilirler (Şekil 2.2) [159, 187-189].



Şekil 2.2. Plasentanın bazal plak bölgesine ait ışık mikroskopik görüntü
BPL, bazal plak; DV, demirleyici villus; SV, serbest villus; İVA, intervillöz aralık; DH, desidual hücreler. Boya: H-E., Büyütme objektifi: x4.

Koryon villuslarının yapısına daha ayrıntılı olarak bakıldığında her koryon villusunun en üst katmanının, sinsityotrofoblast hücrelerinden meydana geldiği görülmektedir. Sinsityotrofoblast tabakasında, hücreler arası sınır tam net değildir. Sinsityotrofoblastlar, intervillöz alana çıkıntı yapan mikrovilli yapıları içerir. İyi korunmuş kesitlerde, çizgili bir sınır olarak görülebilmeleri mümkündür. Sinsityotrofoblastların altında düzensiz şekilde yer alan ve tek çekirdekli sitotrofoblast hücre tabakası bulunur. Erken dönem plasentalarda, sitotrofoblastlar neredeyse tam bir hücre tabakası oluştururken geç dönem plasentada ara sıra sitotrofoblast hücreleri ayırt edilebilir. Villusun merkezinde bulunan hücrelerin çoğunluğu tipik bağ dokusu fibroblastları ve endotel hücreleridir. Bunun yanısıra, belirgin sitoplazmaya sahip olan fetal plasental antijen sunan hücreler (Hofbauer hücreleri) izlenebilir. Bu hücreler plasental makrofajlar olarak kabul edilir. Koryonik villusların içerisinde endotel hücrelerinden meydana gelen villöz kan damarları yer alır. Preperatlarda bu damarlar içerisinde fetal kan hücreleri de görülebilir. İlerleyen dönemde plasentada, villöz damarlar sinsityotrofoblastlara iyice yaklaşır ve intervillöz aralıkta yer alan maternal kan hücreleri ile madde değişimini hızlanmasını sağlarlar (Şekil 2.3) [159, 187-189].



Şekil 2.3. Serbest villus histolojisine ait ışık mikroskopik görüntü
SV, serbest villus; Sn, sinsityotrofoblast hücresi; FKd, fetal kan damarı; İVA, intervillöz alan. Boya: H-E., Büyütme objektifi: x10.

2.3. Göbek Kordonu ve Fetal Dolaşım

Göbek kordonu, anne ile fetüs arasındaki yaşamsal ilişkiyi devam ettiren uzun kordon şeklindeki bir organdır. Uzunluğu genellikle 30-90 cm, çapı 1-2 cm genişliğindedir [190]. Bu bağlantı yoluyla, fetüs tarafından kullanılmış oksijen yönünden fakir olan kan fetüsten anneye 2 arter vasıtasıyla, oksijen yönünden zengin olan kan ise anneden fetüse 1 ven aracılığıyla taşınmaktadır. Göbek kordonu arterinde bulunan kanda karbondioksit ve atık madde oranı fazla iken, vende bulunan kanda ise oksijen miktarı ve besin maddelerinin oranı daha fazladır [187].

Oksijene yaklaşık olarak % 80 oranında doymuş maternal kan plasentadan sonra umbilikal ven aracılığı ile fetüse ulaşır. Anne karnında var olup doğumdan sonra dejenere olan karaciğerdeki duktus venozus yolu ile kanın büyük çoğunluğu bu organa uğramadan inferior vena kavaya dökülür. Daha sonra fetüsün alt ekstremitelerinden gelen deoksijenize kan ile karışarak sağ atriuma boşalır. Kanın büyük bir kısmı ise foramen ovale sayesinde direk sol atriuma gönderilir. Akciğerlerden dönen bir miktar kirli kan ile sol atriumda karışan temiz kan sol ventriküle geçerek buradan da sistemik dolaşıma pompalanır. Süperior vena kava ile dönen kirli kan, sağ ventriküle geçer.

Pulmoner damarların basıncı fetüste yüksek dirençli olduğundan, kanın büyük kısmı, pulmoner arterden köprü oluşturan duktus arteriozus aracılığı ile desenden aortaya doğru akar. Asendan aortadan gelen kan ile karıştıktan sonra deoksijenize kan fetüsü umbilikal arterler sayesinde terkederek plasentaya doğru akar. Göbek kordonundaki, umbilikal ven ile gelen oksijenle yüksek kan, fetüsün organlarında gittikçe artan oranda kirli kan haline gelir. Maternal dolaşım sistemine umbilikal arterler ile geri dönen kirli kandaki oksijen yüzdesi yaklaşık % 58'dir [140].

2.3.1. Göbek Kordonunun Embriyolojisi

Primitif yolk kesesinin etrafında ekstraembriyonik mezoderm hızla çoğalarak bir tabaka haline gelir. Bu mezenşimal doku içinde ekstraembriyonik boşluklar belirir. Akabinde boşluklar bir araya gelerek tek bir ekstraembriyonik sölomu meydana getirir. Bu boşluk sadece prekordal plağın karşı kutbunda kesintiye uğrar. Bu alanda ekstraembriyonik mezoderm varlığını devam ettirerek bağlantı sapını meydana getirir. Bu dönemde umbilikal yolk kesesinin bağlantı sapına doğru sosis benzeri bir girinti oluşturarak allantoisi meydana getirir. Dördüncü haftada kranial ve kaudal yönden yolk kesesine doğru embriyonik bir kıvrılma meydana gelir. Bu kıvrılma ile yolk kesesi içe doğru kıvrılarak bir kanal halini alır ve sindirim sisteminin gelişimine katılır. Bir kısmı ise amniyon kesesine doğru uzantısını devam ettirir ve bu alan bağlantı sapına doğru sıkıştırılır. Dördüncü ve sekizinci haftalar arasında amniyotik sıvı üretiminde artış olur, bu da amniyotik boşluğun şişmesine ve koryon boşluğunu doldurmasına neden olur. Amniyon sıvısındaki bu artış aynı zamanda bağlantı sapının uzamasına neden olur ve yolk kesesi, omfalomezenterik veya vitellin kanalı oluşturmak için bağlantı sapı içinde sıkıştırılır. Gelişen amnion kesesi; vitellin kanalı ve gövde sapını sarar ve amniyon zarı ile sarılı tüpü meydana getirir. Bu oluşuma “göbek kordonu” denilmektedir [140, 150, 151].

2.3.2. Göbek Kordonunun Anjiyogenezi

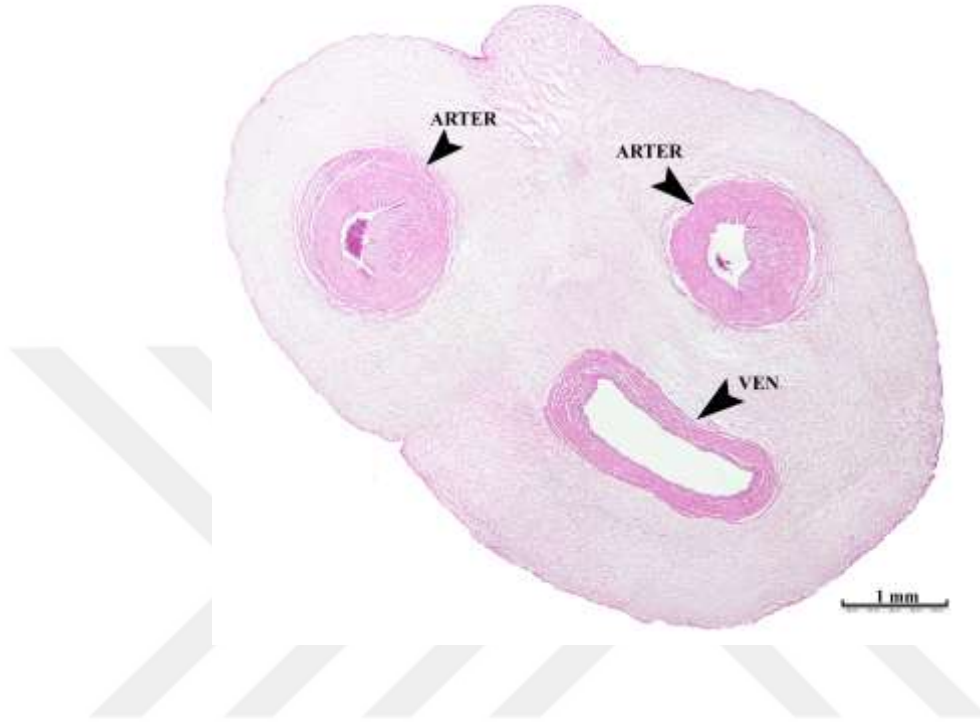
Üçüncü haftadan başlayarak, allantoisi çevreleyen mezodermdeki endotelial öncü hücreler birleşerek küçük kılcal damarları oluşturur [191]. Vaskülogenez devam eder ve üçüncü haftanın sonunda kılcal damarlar, bağlantı sapı içinde işlevsel bir

vasküler ağ oluşturmak için büyür. Aynı dönemde embriyo içindeki arteriyel ve venöz sistemler gelişmektedir. Arteriyel sistem başlangıçta aortik arkların çıktığı eşleştirilmiş dorsal aorta olarak kurulur. İlkel venöz sistem başlangıçta göbek, vitellin ve kardinal sistemlerden oluşur. Dördüncü haftanın başlarında, iki umbilikal arter, eşleştirilmiş dorsal aortadan çıkarak göbek kordonunun vasküler ağına bağlanır [192]. Beşinci haftada, umbilikal arterler, beşinci lomber intersegmental arter çiftinin dalları ile bağlantı kurarlar. Bu arter çiftinden ise gelecekte internal iliak arterler gelişir [192-194]. Göbek damarları orijinal olarak iki taraflıdır ve sinüs venozusun sağ ve sol sinüs boynuzlarına akar. Sol umbilikal ven devam ederken sağ umbilikal ven tam geriler. İkinci ayda umbilikal venlerin sinüs boynuzlarına olan bağlantıları geriler ve gelişen karaciğerde duktus venozus ile bağlantı oluşturur [194]. Dördüncü hafta civarında fetal kalbin pompalanmaya başlamasıyla, umbilikal arterler oksijensiz kanı plasentaya taşır ve umbilikal ven oksijenli kanı plasentadan fetüse geri taşır [194].

2.3.3. Göbek Kordonunun Histolojisi

Göbek kordonu, fetüsü plasentaya bağlayan uzunlamasına seyreden bir yapıdır. Fetüsten plasentaya kan taşıyan iki arter ve plasentadan fetüse kan taşıyan bir ven yapısı içerir. Göbek kordonu dıştan amniyon zarı ile çevrilidir. İç kısmında müköz bağ doku olarak isimlendirilen bir bağ doku ile doludur [152, 187-189]. Bu müköz bağ dokusu (Wharton jeli), umbilikal damarlar ve amniyotik sıvı arasındaki sıvı alışverişinde rol oynayan aktif bir metabolik dokudur. Wharton jeli içinde allontoisin bir kalıntısı olarak kalan boşluklu yapıda izlenen cepler görülmektedir. Bu cepler göbek kordonuna dışardan gelen fiziksel basılara karşı bir yastık görevi görerek umbilikal damarları korur. Wharton jelinin kendisi de umbilikal damarları sararak, gebelik ve doğum boyunca göbek kordonunu basıdan ve kıvrılmaktan korur ve böylece kan akımının sağlıklı bir şekilde sürdürülmesini sağlar. Wharton jelinde bulunan bazı özel hücreler mezenşimal kök hücre özelliğine sahiptirler. Pluripotent özellikte olan bu hücreler, pek çok dokuya farklılaşabilir [195]. Wharton jeli, peptit yapıdaki büyüme faktörleri için depo gibidir. Wharton jelindeki hücre içeriğinin az olmasına karşın ekstrasellüler matriks bileşenlerinin fazlalığı hücrelerin peptit büyüme faktörleri etkisinde fazla miktarda glukozaminoglikan ve kollajen ürettiğini göstermektedir [196].

Umbilikal ven, intima tabakasında iç elastik membrana sahipken; arterlerde bu yapıya rastlanmaz. Umbilikal venin normal bilinen ven yapılarının aksine kalın bir tunika media tabakası yer almaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Göbek kordonu histolojisine ait ışık mikroskopik görüntü
Boya: H-E. **Büyütme objektifi:** x4.

2.4. Plasenta Gelişim Kusurları

Sağlıklı bir bireyin dünyaya gelmesinde, kusursuz bir genetik yapıya sahip zigot kadar anne ile fetüs arasındaki bağlantı kalitesi de bir o kadar önemlidir. Bu durumda plasantanın uterustaki yapısı ve yerleşimi fetüsün gelişimi ve devamlılığı ile doğrudan ilişkilidir. Bu bağlantının sağlıklı bir şekilde sağlanamaması durumlarında plasenta previa, plasenta akreata, plasenta perkreata gibi plasenta ile ilişkili yerleşimsel problemler, preeklampsi, intrauterin gelişim geriliği gibi plasenta ile ilişkili yapısal problemler ortaya çıkmaktadır [197-199] .

2.5. Ürotensin II

Ürotensin II, şimdiye kadar bilinen en kuvvetli vazokonstrüktör madde olup, ilk olarak goby balıklarının (*Gillichthys mirabilis*) spinal kordunda yerleşmiş ürofiz

yapısından elde edilmiştir [200-202]. Ürotensin II reseptörleri (UTR) ise 1999 yılında Ames ve ark. tarafından bulunmuştur [203]. Ürotensin II, kardiyovasküler sistemde arterlerin en güçlü vazokonstriktörüdür. Kalp üzerine pozitif inotropik etkisi noradrenalininden 300 kat, serotonininden 100 kat ve endotelinden ise 10 kat daha fazladır [204]. Ürotensin II, bilinen en güçlü vazokonstriktör madde olmasına karşın, bu etkisinin canlı türüne ve damar yatağına göre farklılıklar göstererek bazı vasküler bölgelerde de endotel bağımlı vazodilatasyon yaptığı tespit edilmiştir [205]. Örneğin UT II'nin, insan ve memelilerde aort ve koroner arterlerde vazokonstriksiyona, [201, 203, 206-208] yine insanda internal torasik arterde vazokonstriksiyona [201] ve ratlarda mezenterik arter ile renal arterlerde vazodilatasyona neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [209-211]. Ayrıca, sağlıklı insanlarda deride küçük damarlarda etki göstermezken [212], abdominal arterlerde vazodilatasyon [205], kalp yetmezliği olan hastalarda ise vazokonstriksiyon etkisi gösterilmiştir [213].

Ürotensin II'nin vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon oluşturma mekanizmasında UTR ekspresyonu önemli rol oynamaktadır. Ürotensin II reseptör ekspresyonu, bazı vasküler yapıların endotelinde meydana gelirse kalsiyum miktarı artar ve nitrik oksit sentazı aktive ederek vazodilatasyona neden olur. Eğer UTR ekspresyonu, inositol trifosfatı aktive ederek hücre içindeki kalsiyum miktarını artırır, L-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile hücre içine kalsiyum girişi olur ve bu nedenle vazokonstriksiyon şekillenmektedir [214-217].

Ürotensin II reseptörü, kardiyovasküler sistemde daha fazla olmakla beraber, düz kas, iskelet kası, santral sinir sistemi ve spinal kord, vasküler endotel, lökosit, miyokard, hipofiz, karaciğer, dalak, ince bağırsak, kolon, adrenal bez, timus, prostat ve plasenta gibi çok sayıda dokudan da izole edilmiştir [218].

Ürotensin II'nin özellikle kardiyovasküler sistem üzerinde otokrin/parakrin nörohormonal düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir. Ürotensin II reseptörünün vasküler yapılar üzerinde pro-inflamatuar, pro-oksidatif ve potent mitojenik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle özellikle renal ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir [219]. Ürotensin II reseptörü, ateroskleroz gibi endotel disfonksiyonu durumlarında arterlerde venlere

oranla daha fazla vazokonstriktif etki oluşturmaktadır. Aort ve karotis arterlerin aterosklerozunda UT II ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir [220].

Ürotensin II'nin santral sinir sistemi üzerine etkileri genellikle hayvan deneylerinde çalışılmıştır. Ratlarda epifiz bezi, bulbus olfaktorius, tegmentum, hipofiz bezi, tektum, pons, spinal kord ve medulla oblongatada reseptörleri bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada UTR'nin hipotalamus, talamus ve hipokampustaki immunoreaktivitesi gösterilmiştir [221]. Bir diğer çalışmada ise UT II'nin noradrenalin, dopamin, serotonin ve histamin gibi nörotransmitterlerin salınımında artışa neden olduğu ve bu yanıtın diazepam, flunitrazepam, madazolam gibi benzodiyazepinlerle baskılandığı bildirilmiştir [222, 223].

Ürotensin II'nin inflamatuvar süreçlerde görev alarak dokularda IL-6 düzeylerini arttırdığı ve interferon gama (IFN- γ)'nın ise UTR ekspresyonunu arttırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [224]. Hayvan deneylerinde damar endotel hücrelerindeki UTR'lerinin uyarılmasıyla nitrik oksit salınımına yol açtığı [225], diabetes mellitus hastalarında UT II'nin seviyeleri ile antioksidan seviyelerinin zıt korelasyon göstermesi [226] ve UT II'nin intraserebroventriküler uygulamasının reaktif oksijen türevleri düzeylerinde artışa neden olması [227], UT II'nin oksidatif mekanizmalardaki muhtemel rolünü göstermektedir.

2.6. Otofaji

Otofaji, hücre içinde bulunan organellerin ve moleküllerin bir kesecik içine alınarak lizozomlara yönlendirilmesi ve lizozomla birleşerek parçalanmasını sağlayan bir mekanizmadır. Otofaji kelime anlamı olarak Latince'de kendi kendini (auto) ve yeme (phagy) kelimelerinin birleşmesiyle oluşur ve hücrelerin açlık durumları gibi fizyolojik koşullarda besin elde etmek için hücre içindeki yapıları parçalaması anlamında kullanılmaktadır. Bu şekilde homeostazis korunmakta ve hücre içindeki moleküllerin geri dönüşümü sağlanmaktadır [228]. Son zamanlardaki araştırmalarda otofajinin hücre ölümünde, bağışıklık sisteminde, hücre farklılaşması ve yaşlanmasında önemli rol oynadığı bildirilmiştir [229, 230]. Bu mekanizmada

gerçekleşen herhangi bir bozukluk durumunda kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve bazı enfeksiyöz hastalıkların görüldüğü tespit edilmiştir [231].

Otofajinin yaşamı destekleyici olarak iç dengenin korunmasında rol oynadığı söylenmiştir [232] fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda otofajik hücrelerin stres oluşturduğu durumlarda bununla başa çıkmak için nekroz ve apoptozdan ayrı olarak kendini öldürdüğü bildirilmiştir [233, 234]. Otofaji “Janus (iki yüzlü geçit tanrısı) rolü” sayesinde çoğalma, farklılaşma, açlık ve ölüm gibi çok sayıdaki fizyolojik olayları kontrol altında tutmaktadır [235].

Otofaji mekanizması olarak bilinen 3 farklı mekanizma bulunmaktadır. Bunlar; makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofajidir. Makrotofaji, hasar görmüş hücre organelleri ve proteinlerin parçalanmasını sağlamaktadır ve otofagozom oluşumu ile gerçekleşir. Mikrotofajide, lizozom membranının protrüzyonu, septasyonu ve invaginasyonu ile sitoplazma içeriği yıkılır. Şaperon aracılı otofaji ise pentapeptit motif (KFERQ benzeri) içeren proteinlerin lizozom vasıtasıyla taşınmasını sağlar [236]. Ancak otofaji denildiğinde gerçekte makrotofaji kastedilmektedir. İlk olarak otofaji ile bağlantılı proteinler (autophagy related proteins: Atg proteinleri), mayalarda yapılan çalışmalarda tespit edilmiş olup 30’den fazla Atg geni bulunmuştur [237]. Bu proteinlerin bazıları otofagozom oluşumunda görev almaktadır. Otofagozomlar ön otofagozomal yapı (PAS) isimli yapılarda ortaya çıkmaktadır. Otofaji mekanizması 4 basamakta şekillenmektedir. Bunlar;

1. mTor kompleksi: Atg1-Atg13-Atg17 kinaz kompleksi
2. PIP3 kompleksi: Vps34’ün aktivitesini düzenleyen Atg6 (Beclin 1) kompleksi
3. Ubikuitin benzeri sistem
4. Atg9 ve döngü sistemi

Bu basamaklardan sonra otofaji hücrede; çekirdeklenme, zar uzaması, lizozomla birleşme ve yıkım şeklinde ilerlemektedir [238].

mTor yolağı, hücrede açlık koşullarına cevap olarak otofajinin başlatılmasından sorumludur. Hücre içi serbest radikallerin birikimi, aminoasit yokluğu ve düşük ATP miktarı mTor yolağını inhibe eder. Bu olayların peşinden Unc-51 benzeri kinaz (ULK1), Atg13, Atg101 ve 200 kDa fokal adezyon kinaz ailesi ile etkileşime giren protein (FIP200)'in aktive olması gerçekleşir. Bcl-2 interacting protein/ vacuolar protein sorting34/ Atg14 (Beclin 1/VPS34/VPS15) protein kompleksi veziküllerin çekirdeklenmesine yol açmaktadır. Beclin 1, ULK1'in substratı olarak görev alır; bunun tersi olarak anti-apoptotik protein B-hücreli lösemi/lenfoma (Bcl-2), Beclin 1'e bağlanarak otofajiyi inhibe etmektedir [239]. Memeli hücrelerinde, Vps34 otofagozom formasyonunu başlatmaktadır ve özellikle Beclin 1 ile Beclin 2'nin ayrışması otofajik aktivite için en temel olaydır. Otofagozomların uzaması; Atg12/Atg5/Atg16 kompleksi ile mikrotübül ilişkili protein hafif zincir 3 (LC3A/B-LC3I/II) protein kompleksleri tarafından yönetilmektedir [240].

Beclin 1, Beclin 2, LKB1-AMPK-mTor, P53 ve PI3K-Akt-mTor yolları hücrelerde mTor mekanizmasının düzenlenmesinde görevlidir [241]. Beclin 1 insan dokuları için ifade edilir ve endoplazmik retikulum, mitokondri ve perinükleer aralıkta yer almaktadır. Ayrıca Beclin 1 otofaji için gerekli olan çift zarlı otofagozom oluşumunda görev almaktadır. İnsanlarda Beclin 1'in kaybı prostat, ovaryum ve meme kanserlerine yol açmaktadır [242].

2.7. Apoptoz

Apoptoz, geçmişten günümüze kadar yapılan birçok çalışma sonucunda programlı hücre ölümü olarak tanımlanmıştır. Programlı hücre ölümü tanımı, ilk defa 1964 yılında Lockshin tarafından ipekböceği metamorfozunun incelenmesi sırasında yapılmıştır. Yunancada apo (ayrılan) ve ptosis (düşen) terimleri kullanılarak "ağaçtan dökülen yapraklar" anlamındaki apoptoz terimi ilk olarak 1972'de Kerr, Wyllie ve Currie tarafından kullanılmıştır [243]. Memelilerde hücre ölümünün fiziksel aşaması esnasında, birçok hücre tipinde morfolojik özelliklerin bir hayli ilişkili bir şekilde düzenlendiği ve homeostazis ile gelişimsel hücre ölümlerinin kontrolünün rastgele olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada apoptotik hücrenin morfolojik ve elektron

mikroskopik olarak; hücrelerin komşu hücrelerden ayrı olması, kromatinin kondanse olması, hücre hacminin küçülmesi (sitoplazmik büzülme), nükleusun kendini çevreleyen zarfın (nuclear envelope) periferinde toplanması ya da küçülmesi (nükleer piknosis) ve sitoplazma membranındaki fragmantasyonlar olarak bilinen apoptotik cisimciklerin gözlemlenmesiyle karakterize olduğu tespit edilmiştir [244].

Apoptozda ana morfolojik olay nükleusun yoğunlaşarak parçalara ayrılmasıdır. Ayrıca çekirdek zarı kırılması, mitokondriyal hasar, kromatin yoğunlaşması, DNA fragmantasyonu ve apoptotik cisimlerin şekillenmesi gibi birtakım morfolojik değişiklikler de görülmektedir [245, 246]. Apoptotik hücrede morfolojik değişimlerin yanında birçok karakteristik biyokimyasal belirteçlerin de olduğu bildirilmiştir [247]. Bu çalışmalardan en önemlisi agaroz jel elektroforezi yöntemi ile DNA da mono ve oligonukleozomal birimlerin nükleer kromatin fragmantasyonu ile belirlenmesidir. Yuvarlak solucan (*Caenorhabditis elegans*) ile yapılan çalışmalarda, memelilerde apoptozisin gelişimsel süreçteki moleküler mekanizması ortaya çıkarılmıştır. Çalışmada başlangıçta bulunan 1090 somatik hücrenin 131'inin programlı bir şekilde öldüğü ve bunun apoptoz ile kontrol edildiği bildirilmiştir [248]. Çok hücreli canlılarda hücre sayısı, doku büyüklüğü, hücre homeostazisi, hücre bölünmesi ve hücre ölümlerinin programlanması sıkı bir şekilde kontrol altında tutulmaktadır [249].

Apoptoz ve mitoz dokularda sürekli bir denge halinde olup [248], herhangi bir dokuda olması gereken hücre sayısı apoptozla, hücre proliferasyonu ise mitoz ile belirlenmektedir [249]. Yapılan araştırmalarda, apoptozisin hem hastalık ve zararlı ajanların hücrede hasar oluşturduğu durumlarda hem de homeostaz, normal gelişim ve yaşlanma sürecinde var olduğu tespit edilmiştir [244, 248, 250]. Apoptozisin düzenlenememesi durumunda birçok sistem patolojisi, otoimmün hastalıklar, kanserler ve infertilite sorunlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir [251].

Apoptoz, plasantanın normal bir şekilde gelişimini sürdürebilmesi için de gereklidir [252]. İntrauterin gelişme geriliği ile doğan bebeklerin plasentaları incelendiğinde, artan apoptozun plasenta üzerinde ciddi işlev bozukluğuna sebebiyet

verdiği gösterilmiştir. Artan apoptoz, sinsityotrofoblast hücrelerine etki ederek fetomaternal madde alışverişinin sekteye uğramasına neden olmuştur [253, 254].

Apoptoz mekanizmasının oldukça karmaşık ve enerji bağımlı moleküler aktivite içerdiği belirtilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda apoptotik yollar ekstrasik ve intrinsik olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Fakat bazı çalışmalarda endoplazmik retikulum aracılı apoptoz üçüncü bir sınıf olarak tanımlanmıştır. Bazı araştırmacılar hücresel stresin kalsiyum salınımı ile mitokondriyal yolağı ya da kaspaz 12'yi aktive ederek apoptozu indüklediği görüşünü ileri sürmektedir [255]. Bazı araştırmacılar da intrinsik ve ekstrasik yol ile bağlantılı başka bir apoptotik yolak olduğunu düşünmektedir. Bu yolak; T hücre aracılı sitotoksikite ve perforin-granzim bağımlı hücre ölümünü içermektedir. Bu yol kaspaz 3'ün yarılanması ile başlayıp, nükleer proteinlerin ve hücre iskeletinin bozulması, DNA fragmentasyonu, proteinlerin çapraz yer değiştirmesi, fagositik hücre reseptörleri için ligandların eksprese edilmesi, apoptotik cisimlerin oluşması ve son olarak hücrenin fagositler vasıtasıyla ortadan kaldırılması ile sonuçlanmaktadır [250, 256].

Hücrede ölüm kararı verildikten sonra apoptotik ölüm araçlarının koordinasyonu çok sayıda alt program aktif hale gelmektedir. Bunlardan önemli apoptotik regülatör faktörler kaspaz ailesi ve Bcl-2 ailesidir. Apoptotik sürecin en önemli yöneticisinin ise kaspaz ailesi olduğu düşünülmektedir. Atretik foliküllerde aktif kaspaz 3 konsantrasyonu artarken, sağlıklı foliküllerde ise kaspaz 3'ün inaktif formda bulunduğu bildirilmiştir. Postnatal hayatta apoptozis, primordiyal folikül aşamasından preantral aşamaya kadar olan foliküllerde oositin ölümüyle başlamaktadır. İnfertil ovulatuvar siklusların korpus luteum regresyonunda apoptozisin önemli olduğu tespit edilmiştir. Korpus luteum regresyonunda kaspaz 1,3,9 önemli kaspazlardır [257]. Bazı kaspazlar (3,6,7) efektör kaspazlar olarak bilinirken, bazıları ise (2,8,9,10) başlatıcı kaspaz olarak bilinmektedir. Başlatıcı kaspazlar; apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara iletmektedir. Efektör kaspazlar ise ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin oluşmasını sağlamaktadır [258]. Kaspaz kaskadı, mitokondri aracılı intrinsik yolla sitokrom c'nin sitoplazmaya salınması sayesinde prokaspaz 9'un aktive olmasıyla aktif hale gelebilmektedir. Sitokrom c ile birlikte apoptoz indükleyici faktör de sitoplazma içine

salınmaktadır. Bu yolda görev alanlar arasında apopitotik proteaz aktive edici faktör de bulunmaktadır. Apopitotik proteaz aktive edici faktör ile sitokrom c birleşerek prokaspaz 9'u aktive ederler. Aktif kaspaz 9 da kaspaz 3'ü aktive etmektedir. Proteolitik aktivite ile sitoplazmada kromozomal DNA'nın degradasyonu, yapısal proteinlerin sindirimi ve hücrenin fagositozu sağlanmaktadır [259-262]. Ayrıca kaspaz 3 aktivasyonu, apoptozda geri dönüşümsüz noktanın en önemli göstergesidir [263].

2.8. Ürotensin II, Otofaji ve Apoptoz Üçgeninde İUGG

Plasenta, hamilelik sırasında fetal büyüme ve gelişmeyi destekleyen geçici fetomaternal bir organdır. Özellikle çoğalma, farklılaşma, hücre ölümü ve trofoblastların istilasındaki değişimler nedeniyle plasantanın anormal gelişimi ve disfonksiyonu çeşitli jinekolojik hastalıkların yanı sıra anormal fetal gelişmeyi de tetiklemektedir. Otofaji, lizozomlarda sindirimden kaynaklanan hasarlı mikroorganellerden veya proteinlerden türetilen yapı taşlarını geri dönüştürerek hücresel yapıları koruyan katalitik bir süreçtir. Ayrıca otofaji, hücresel büyüme, gelişme ve farklılaşma sırasında homeostazı korumak ve hücreleri, beslenme eksikliklerinden veya metabolizma inhibisyonuyla ilgili faktörlerden korumak için de gereklidir. Çeşitli çevresel faktörlerin neden olduğu otofajinin ikili bir rolü vardır; normal koşullarda hücresel hayatta kalmayı kolaylaştırır ancak aşırı aktif otofaji ile hücresel ölüm çağrısı hızlanmaktadır. Bu nedenle otofajiyle hücresel ölüm, programlanmış hücre ölümü tip II olarak bilinmektedir. Otofaji, tip I hücre ölüm mekanizması olan apoptozla birlikte de hücresel ölüme neden olabilir. Son zamanlarda, mekanizmalar hala belirsiz olmasına rağmen, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi plasenta ile ilişkili obstetrik hastalıklarda otofajinin arttığı bildirilmiştir. Özellikle, anormal otofajik mekanizmalar trofoblast istilasını önler ve de trofoblast fonksiyonlarını inhibe eder [18].

Normal gebeliği, intrauterin gelişim geriliği ile karşılaştıran son çalışmalarda LC3 ve Beclin 1 ekspresyon seviyeleri ve otofagozom oluşumu gözlenmiştir ve İUGG'ye neden olan anormal plasantasyonun hücre homeostazındaki dengesizlik ile ilişkili olduğu ve bu durumun da sitotrofoblastlarda otofajiyi arttırdığı bildirilmiştir [18, 264]. Başka bir çalışmada LC3, Beclin 1 ve Atg ailesinin ekspresyonuna

dayanarak, otofajinin fetal büyüme geriliği olan plasentalarda normal plasentalardan daha fazla arttığını ve bu nedenle fetal büyüme geriliğinin ana nedeninin otofaji olduğu söylenebilmektedir [265]. Otofajik ve apoptotik mekanizmalar bazen birbirleriyle etkileşiyor gibi görünmektedir [266]. Normal gebelik ile intrauterin gelişme geriliği olan gebelik sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast yönünden karşılaştırıldığında, gelişim geriliği olan gebelikte apoptoz daha sık görülmektedir [252]. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber intrauterin gelişim geriliğinde trofoblastik apoptozisin arttığı rapor edilmiştir [267]. İntrauterin gelişim geriliğinde uteroplasental yetmezlik serebral kortekste nöronal migrasyonu etkiliyor olabilir ve migrasyondaki gecikme sonucunda migratuar hücreler arasında apoptozisin artmasına veya hücre adezyon moleküllerinin anormal ekspresyonuna neden olabilmektedir [268, 269]. Apoptozisin bilinen tetikleyicilerinden bir tanesi de hipoksidir [270]. Göreceli olarak zayıf kan temini olan bir yerde plasenta oluşacaksa, bu kendi başına intrauterin gelişim geriliğini açıklayabilir. Böyle bir durumda görülen plasental hücre apoptozisinin artması, etiyolojik bir olgudan ziyade zayıf plasenta ve gelişim geriliğinin bir etkisi olarak yorumlanabilir. Yukarıda tarif edildiği gibi, gaz ve besin transferinin bozulmasına neden olan kılcal damar düzeyinde fetoplasental vasküler düzeydeki bozukluk, plasenta hücrelerinde apoptozisin bir nedeni olabilir [252]. Ayrıca hipoksi ile başlayan olaylar zinciri sonunda tromboz eğilimindeki artış ile beraber apoptoza yol açan faktörlerin salınmasına da yol açmaktadır [271].

Apoptoz ile otofaji arasındaki karmaşık ilişkiyi açıklamak için dört farklı görüş olduğu ifade edilmektedir. Bunlardan ilki; otofajinin apoptozla koordineli bir şekilde çalışarak hücre ölümüne neden olduğunu savunmaktadır. Otofaji sitoplazmik materyallerin yıkımı ile başlarken, apoptoz temel olarak çekirdek değişiklikleri ve kromatin yıkımı ile başlamaktadır. Bu sebeple sitoplazmik organel yönünden zengin ve büyük çekirdeği olan hücrelerde apoptoz ile otofajinin koordine bir şekilde çalışarak hücreyi ölüme götürdükleri söylenmiştir. Bu görüşe paralel çalışmalara örnek olarak; Kaposi sarkomunda tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib tedavisinden sonra hücre ölümünün otofaji-apoptoz işbirliği sayesinde olduğu gösterilmiştir [272]. Qian ve ark. T-lenfosit lösemisinde arsenik trioksit tedavisi uygulamışlar ve

sonrasında Beclin 1 upregülasyonu ile hem apoptotik hem de otofajik hücre ölümünün aktive olduğunu göstererek iki mekanizmanın beraber çalıştığını bildirmişlerdir [273].

İkinci görüş; apoptoz öncesinde otofajinin olması gerektiğidir. Bu görüşe göre otofaji kendi başına ölüme neden olmamakta ve apoptoza yardım etmektedir. Otofaji, fosfatidilserinin hücre dışı zarına transferi, hücre zarı tomurcuklanması ve apoptozom kompleksinin oluşumu gibi apoptotik süreçte ATP gereksinimini sağlamaktır. HIV enfeksiyonunun CD4 hücreleri üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada otofajinin apoptotik kaspaz aktivasyonu için gerekli olduğu tespit edilmiştir [274].

Üçüncü görüşe göre; apoptotik hücre ölümünün baskılandığı koşullarda otofajinin hücreleri ölüme götüren mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu görüşü savunan çalışmalarda kaspaz inhibitörleri ile apoptoz inhibe edildiğinde hücrelerde otofaji devam ederken, otofajinin “3-metil adenin” ile inhibisyonu sonucunda apoptoz gecikmektedir. Xue ve ark. primer sempatik nöronlarda nöral büyüme faktör eksikliği sonrasında otofajik aktivitede 30 kat artış ve aynı zamanda DNA yıkımı gibi apoptotik olaylar gözlemlenmiştir. Kaspaz inhibitörleri ile apoptoz inhibisyonundan sonra hücrelerin kaspaz bağımsız bir yolağa olan otofaji ile öldüğünü saptamışlardır. Nöronlarda “3-metil adenin” ile otofaji inhibisyonundan sonra apoptotik hücre ölümlerinde azalma olduğunu göstermişlerdir [275].

Son görüşe göre ise otofaji hücre ölümünden kaçış mekanizmasıdır. Yani otofaji, apoptozu baskılayıp hücrenin hayatta kalmasına yardımcıdır. Otofaji, ilaç, stres ve radyasyon gibi dış etkenlere maruz kalan hücrelerde hasarlı ve anormal hücre elemanlarının yıkımını sağlayarak hücrenin ölmesine engel olmaktadır. Diğer taraftan otofaji inhibe edildiği zaman apoptotik hücre ölümü artmaktadır. Bu görüşü destekler nitelikteki bir çalışmada Bauvy ve ark. HT-29 kolon karsinom hücrelerine sulindak sülfid tedavisi uygulamış ve bu hücrelerde sülfid tedavisine ilaveten otofaji inhibitörleri uygulandığında apoptotik hücre ölümünde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun nedeninin ise mitokondriyonlarından sitokrom-c salınımı hızlı olan mutant HT-29 hücrelerinde; otofajinin mitokondriyonları yıkıma uğratarak apoptozu geciktirmesinden kaynaklandığını söylemişlerdir [276].

Kardiyovasküler sisteme ek olarak akciğer, prostat, meme ve bağırsak solid tümörlerinden yaygın şekilde eksprese edilen UT II'nin, plasentadan da salgılandığı rapor edilmiştir [11]. Bu durum artmış UT II seviyesinin uteroplental ve fetoplental kan akışında aksaklıklara yol açabileceğini düşündürmektedir. Nitekim son yıllarda yayınlanmış bir çalışmada maternal serumdan UT II seviyesi ile oksidatif stres arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır [12].

Özellikle trofoblast hücrelerinin proliferasyonu, hücre ölümü ve otofaji, plasental gelişim sırasında önemli rol oynayan moleküler faktörlerdir [13]. Trofoblast disfonksiyonuna bağlı anormal plasental gelişimler, ciddi jinekolojik hastalıklara ve çeşitli fetal malformasyonlara neden olmaktadır [14]. İntrauterin gelişim geriliği tespit edilen gebelerde, LC3 (Otofaji ile ilişkili gen 8 (Atg-8)) ve Beclin 1 ekspresyonu ve otofagozom oluşumu gözlenmiş ve İUGG'ye neden olan anormal plasantasyonun hücre homeostaz dengesizliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur [13, 15, 16]. Yine başka çalışmalarda LC3, Beclin 1 ve Atg ailesinin ekspresyonuna bağlı olarak, otofajinin fetal büyüme geriliği olan plasentalarda normal plasentalara göre daha fazla arttığı görülmüştür [17]. Otofajinin normal plasentalara kıyasla İUGG'li plasentalarda artması otofajinin jinekolojik hastalıklarda anahtar rol oynayabileceğini göstermektedir. Plasental gelişimde meydana gelen bir diğer önemli olay olan apoptoz ise programlı bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Yapılan bir çalışmada normal gebelik ile İUGG'li plasentalar karşılaştırıldığında, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinde İUGG'de apoptoz daha sık görülmektedir [20]. Apoptoz sırasında meydana gelen hücre ölüm olaylarında kaspaz ailesinin önemli bir rolü vardır [21]. Kaspaz kaskadı olarak da bilinen bir dizi moleküler indüksiyon sonunda hücre apoptozu ile sonuçlanan hücre ölümü meydana gelir. Bu yolağın aktivitesinin belirlenmesinde yoğunlukla kaspaz 3 ve kaspaz 9 moleküllerinin ekspresyon değişimleri dokuda meydana gelen hücre ölüm olayları hakkında bilgi almak için tercih edilir [21]. Literatürde, plasenta vasküler hasarlarında özellikle preeklampsi ve İUGG ile sonuçlanan plasental patolojilerde, villöz yapılarda trofoblast hücrelerinde apoptozisin artmış olduğu rapor edilmiştir [22]. Yine plasentada meydana gelen hipoksi sonucu apoptozisin arttığı görülmüştür [23].

Hücresel proliferasyon ve gelişim esnasında otofaji mekanizmaları çalışılıp aydınlatılabilmesine rağmen plasentadaki otofajinin rolü net olarak aydınlatılamamıştır. Literatürdeki bir derlemede preeklampside ve İUGG gibi obstetrik hastalıklarda plasental otofajide artış görülmüştür [18]. Preeklampsi üzerine yapılan başka bir çalışmada orta ve şiddetli vakalarda artan UT II ile birlikte otofaji markırlarının da arttığı görülmüştür [19].



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul Onayı

“İntrauterin Gelişme Geriliği Saptanan Gebeliklerde, Plasenta ve Göbek Kordonunda Ürotensin II Ekspresyonunun Histolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Araştırılması” adlı Tıpta Uzmanlık Tez çalışmasının, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 22.04.2019 tarihli 3. toplantısının 33 no’lu kararıyla, etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bu çalışma, Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 25.02.2019 tarih ve 2 no’lu kararı ile tez çalışması olarak onaylanmıştır. Ayrıca, Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü tarafından TTU-2019-7391 protokol no’lu bilimsel araştırma projeleri dahilinde sağlanan finansal destekle yürütülmüştür.

3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Kadın Doğum Kliniğine başvuran 19-45 yaş aralığında sağlıklı ve ultrason ile fetal gelişimin değerlendirilmesi sonucu İUGG tanısı alan gebeler dâhil edildi. Bu amaçla 2 grup oluşturuldu. Birinci grup 30 adet sağlıklı gönüllü gebeden, ikinci grup 30 adet İUGG tanısı almış gönüllü gebeden oluşturuldu. Her bir gebeye aydınlatılmış onam formu ayrıntılı olarak anlatıldı ve rızaları alınarak, plasenta ve göbek kordonu dokuları ile birlikte maternal ve göbek kordonu venöz kanları çalışılmak üzere toplandı.

3.3. Doku Örneklerinin Alınması

Çalışmamızda sağlıklı ve İUGG tanısı almış gebelerden doğum esnasında alınan plasentalar, göbek kordonları ve maternal serum ile kordon serumları üzerinde çalışıldı.

Doğum sonrasında alınan taze plasenta ve göbek kordonu doku örnekleri bütün olarak %10’luk formalin ile ameliyathaneden laboratuvarımıza getirilmiştir.

Sonrasında trimlenerek taze hazırlanmış yeni bir %10'luk formalin çözeltisine alındı. Plasentadan fetal ve maternal yüzleri içine alacak şekilde yaklaşık 4-5 cm³ hacminde ve göbek kordonundan da yaklaşık 4-5 cm uzunluğunda doku örnekleri alınarak %10'luk formalin solüsyonuna konuldu.

3.4. Histopatolojik Analizler

Tüm Histopatolojik analizler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Aşağıda kullanılan çözeltilerin hazırlanışı ve marka-katalog numaraları gösterilmektedir.

- %10'luk Formalin Solüsyonu, %37'lik formaldehitin (*Merck*, Katalog no: 104003), distile su ile seyreltilmesiyle hazırlandı.
- Seyreltik Etanol Solüsyonu, %99'luk etanol (*Merck*, Katalog no: 1009832500) ile seyreltme oranına göre uygun miktarlarda distile su karıştırılarak %50, %60, %70, %80'lik etanol solüsyonları hazırlandı. Boyama ve takip protokolünde yer alan %99'luk ve %96'lık alkoller seyreltmeksizin kullanıldı.

3.4.1. Doku Takip İşlemleri ve Kesitlerin Hazırlanması

Doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonunda fiksasyon için 48 saat bekletildikten sonra etiketlenerek plastik doku takip kasetleri içine alındı. Yaklaşık 2 saat boyunca akan su altında yıkanan doku örnekleri, yarı otomatik doku takip cihazına (*Leica TP 1050 (China)*) yerleştirilerek doku takip işlemi başlatıldı. Takip cihazının çalışma protokolü sırasıyla şu şekildedir; ilk olarak, %50'lik (2 saat), %70'lik (1 saat), %80'lik (1 saat), %96'lık (1 saat), %99'luk alkol (1 saat) ve yine %99'luk alkol (1 saat) serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi tamamlandı. Akabinde peş peşe 3 seri ksilende 20'şer dakika bekletilerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Son olarak dokular yumuşak (46-48 °C) parafinde 1,5 saat ve sert parafin serilerinde (56-58 °C) 1'er saat tutularak takip işlemi tamamlandı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Doku Örneklerinin Fiksasyon ve Takip İşlem Basamakları

İŞLEM SİRASİ	YAPILAN İŞLEM	İŞLEM İÇERİĞİ	SÜRE
1	Kimyasal fiksasyon	Formalinde bekletme	48 saat
2	Yıkama	Akan suda yıkama	2 Saat
3	Dehidratasyon	%50'lik alkolde bekletme	2 Saat
4		%70'lik alkolde bekletme	1 Saat
5		%80'lik alkolde bekletme	1 Saat
6		%96'lık alkolde bekletme	1 Saat
7		%99'luk alkolde bekletme	1 Saat
8		%99'luk alkolde bekletme	1 Saat
9	Şeffaflaştırma	Ksilende bekletme	20 dk
10		Ksilende bekletme	20 dk
11		Ksilende bekletme	20 dk
12	İnfiltrasyon	Parafinde bekletme (46-48 °C)	1,5 Saat
13		Parafinde bekletme (56-58 °C)	1 Saat
14		Parafinde bekletme (56-58 °C)	1 Saat

Takip işlemi sonunda plastik kasetler 55-60 derecedeki etüvde, yeni eriyik parafin içine alındı. Sırasıyla kasetler tek tek açılarak ve doku örnekleri kesit düzlemine uygun olarak metal bloklama kalıbı içine sabitlendi. Anlaşılır açık bir şekilde hasta ve sağlıklı dokular tek tek kodlandı. Akabinde, kalıp üstüne kapaksız takip kaseti konularak eriyik haldeki 56-58°C'lik parafin doldurularak oda sıcaklığında donmaya bırakıldı ve doku bloklama işlemi tamamlandı.

Elde edilen parafin blokları yarı otomatik mikrotom cihazına yerleştirildi. Tüm bloklardan 5'er mikrometre kalınlığında ardışık seri kesitler alındı. Mikrotomdan alınan seri kesitler, 45°C'lik sıcak su havuzuna alınarak daldırma metoduyla histolojik ve immünohistokimyasal inceleme için pozitif şarjlı lamlara alındı.

3.4.2. Boyama Öncesi Hazırlık Aşaması

Pozitif şarjlı lam üzerine alınan plasenta ve göbek kordonu doku örnekleri parafinin eritilerek uzaklaştırılması ve dokunun lam üzerine iyi bir şekilde sabitlenmesi için 20 dakika boyunca 60°C'deki etüvde bekletildi. Akabinde ise üç seri ksilenen geçirildi. Bunların ilki 15 dakika, sonra 10 ve en son 5 dakika olarak ksilen solüsyonları sayesinde yüzeyde kalan son parafin de uzaklaştırıldı. Daha sonra ksileni dokudan uzaklaştırmak ve suya yaklaştırmak için lamlar azalan alkol serilerinde (%99, %96, %80, %70, %50) 3'er dakika bekletildi. Son olarak, alkolü uzaklaştırmak amacıyla 3 dakika boyunca akan suda yıkama işlemi gerçekleştirildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Boyama Öncesi Hazırlık Protokolü

İŞLEM SIRASI	İŞLEMİN AMACI	İŞLEM İÇERİĞİ	İŞLEM SÜRESİ
1	Doku bloklarından 5 mikronluk kesitlerin alınması		
2	Lam üzerine dokunun fiksasyonu ve fazla parafinin uzaklaştırılması	60°C etüvde bekletme	20 dakika
3	Parafini uzaklaştırma	Ksilende bekletme	15 dakika
4		Ksilende bekletme	10 dakika
5		Ksilende bekletme	5 dakika
6	Ksileni uzaklaştırma ve suya yakınlaştırma	%99'luk alkolde bekletme	3 dakika
7		%96'lık alkolde bekletme	3 dakika
8		%80'lik alkolde bekletme	3 dakika
9		%70'lik alkolde bekletme	3 dakika
10		%50'lik alkolde bekletme	3 dakika
11	Alkolden uzaklaştırma için yıkama	Akan suda yıkama	3 dakika

3.4.3. Hematoksilen ve Eozin Boyama İşlemi

Boyama öncesi hazırlık protokolünü takiben 4 dakika Harrisin hematoksilen boyası ile nükleus boyama işlemi gerçekleştirildi. Boyama işlemi sonunda fazla boyanın giderilmesi amacıyla 3 dakika akan suda yıkama yapıldı. Akabinde örnekler,

sitoplazma boyaması amacıyla Eozin Y boyasında 3 dakika bekletildi. Fazla boyanın giderilmesi amacıyla lamalar %96'lık alkolde beş dakika boyunca yavaşça daldırıp çıkarıldıktan sonra %99'luk alkolle de 5 dakika boyunca aynı işlem uygulandı. Ardından üç seri ksilolde ilk ikisinde 3'er dakika olup sonuncuda da 5 dakika bekletilerek boyama işlemi tamamlandı. Son olarak entellan yapıştırma medyumunu kullanarak doku yüzeyleri uygun ebattaki lamel ile kapatıldı (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Rutin Hematoksilen ve Eozin Boyama Protokolü

İŞLEM SİRASİ	İŞLEM AMACI	İŞLEM İÇERİĞİ	İŞLEM SÜRESİ
1	Çekirdek boyaması	Hematoksilende boyama	4 dakika
2	Fazla boyanın uzaklaştırılması	Akan suda bekletme	3 dakika
3	Sitoplazma boyaması	Eozinde boyama	3 dakika
4	Fazla boyanın uzaklaştırılması	%96'lık alkolde bekletme	5 dakika
5	Boyayı sabitleme ve kapatmaya hazırlık	%99'luk alkolde bekletme	5 dakika
6		Ksilende bekletme	3 dakika
7		Ksilende bekletme	3 dakika
8		Ksilende bekletme	5 dakika
9	Doku yüzeyini lamel ile kapatma	Entellan ile yapıştırma	

3.4.4. İmmünohistokimyasal Boyama İşlemi

Pozitif şarjlı lamalar üzerine alınan 5 µm'lik kesitlere rutin işlemler uygulanarak immünohistokimyasal boyama işlemi gerçekleştirildi (Tablo 3.4). Ürotensin II, Beclin 1 ve bölünmüş kaspaz 3 moleküllerinin ekspresyon düzeylerini ışık mikroskopik düzeyde incelemek amacıyla lamalar, Ventana BENCHMARK GX (USA) otomatik immünohistokimya boyama cihazına yerleştirildi. Cihaz protokol emirleri dikkatlice uygulama yazılımına girildi ve boyama işlemi başlatıldı. Boyama sonunda cihazdan çıkarılan slaytlar, 2 adet ayrı sabunlu suda 3'er dakika daldır çıkılarak yağlı yüzeyden kurtarıldı. Ardından 3 kere distile sudan 3'er dakika geçirilerek sabun uzaklaştırıldı. Sonrasında 2 adet %100'lük alkolde 3'er dakika ve 3 seri ksilen solüsyonundan 2'er dakika geçirildikten sonra entellan yapıştırma medyumunu

kullanılarak doku yüzeyleri uygun boyuttaki lamel ile kapatıldı. Laboratuvar ortamında kurumaya bırakıldı.

Tablo 3.4. Ventana BENCHMARK GX Modeli İmmünohistokimyasal Boyama Protokolü

İŞLEM SİRASİ	İŞLEM AMACI	İŞLEM İÇERİĞİ	İŞLEM SÜRESİ
1	İnkübasyon	Isı (75°C) uygulama	4 dakika
2		EZ PRep uygulama	4 dakika
3	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
4	İnkübasyon	EZPRep uygulama	4 dakika
5	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
6	İnkübasyon	EZPRep uygulama	4 dakika
7	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
8	İnkübasyon	Isı (75°C) uygulama	4 dakika
9	Yıkama	Reaction buffer uygulama	3 Kez
10	İyileştirme	CC 1 (95°C) uygulama	8 dakika
11		EZPrep / CC 1 (100°C) uygulama	30 dakika
12		EZPrep / CC 1 (100°C) uygulama	60 dakika
13	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
14	İnkübasyon	Isı (37°C) uygulama	2 dakika
15	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
16	İnkübasyon	UltraView inhibitor (3% H ₂ O ₂)	4 dakika
17	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
18	İnkübasyon	Antikor uygulaması	8 dakika
19	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
20	İnkübasyon	UV HRP UNIV MULTI uygulama	8 dakika
21	Yıkama	Reaction buffer uygulama	3 Kez
22	İnkübasyon	UV DAB ve UV DAB H ₂ O ₂ uygulama	8 dakika
23	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
24	İnkübasyon	UV Copper uygulama	4 dakika
25	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
26	Boyama	Hematoksilen uygulama	8 dakika

Tablo 3.4. (devamı)

27	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
28	İnkübasyon	Bluing reagent uygulama	4 dakika
29	Yıkama	Reaction buffer uygulama	1 Kez
30		Deterjanlı su uygulama*	3 dakika
31		Deterjanlı su uygulama*	3 dakika
32		Distile su ile yıkama*	3 dakika
33		Distile su ile yıkama*	3 dakika
34		Distile su ile yıkama*	3 dakika
35	Fiksasyon	%100'lük alkolden geçirme*	3 dakika
36		%100'lük alkolden geçirme*	3 dakika
37		Ksilenden geçirme*	2 dakika
38		Ksilenden geçirme*	2 dakika
39		Ksilenden geçirme*	2 dakika
40	Kapatma	Entellan ile kapatma*	

* Belirtilen işlemler manuel olarak yapılmıştır.

Boyamada kullanılan monoklonal UT II (Cloud-Clone Corp, 100ul, 1mg/mL , Kat No: MAA362Hu22), BECN1 (Santa Cruz, 200 µg/ml, Kat No: sc-48381), Caspase-3 (Santa Cruz, 200 µg/ml Kat No: sc-65497) primer antikorları üretici firmanın tavsiye edilen sulandırma oranı dikkate alınarak usulüne uygun şekilde dilüe edildikten sonra kullanıldı.

3.5. Mikroskopik İnceleme ve Fotoğraflama

Hematoksilen-eozin ve immünohistokimyasal boyama işlemi sonunda hazırlanan preparatlar, Nikon Eclipse E600 (Japan) marka bilgisayar destekli ve kamera eklentili mikroskop ile incelenerek fotoğraflandı. Sağlıklı ve İUGG'li plasentaların histolojik olarak ışık mikroskobu altında değerlendirilmesi amacıyla, her hastaya ait H-E ile boyanmış birer kesit incelendi. Elde edilen sağlıklı ve İUGG'li plasenta slaytlarının her birinden 5 alan incelendi. Görüntüler kaydedilerek Adobe Photoshop CS6 programı ile intravillöz/perivillöz fibrin birikimi, malperfüzyonlu ve villöz ödemli bölgeler işaretlendi ve söz konusu bölgelerin yüzey alanları hesaplandı.

Patolojik alanlar görüntüleme bölgesindeki toplam yüzey alanına oranlandı. Sinsityal düğümler, eldeki slaytların x10'luk büyütmelerinden sayıldı. Intervillöz aralığın skorlanması amacıyla görüntüler incelendi dar, orta ve geniş olacak şekilde sınıflandırıldı. Plasental histopatolojik skorlama (Tablo 3.5), Donthi ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde oluşturuldu [277]. Gerekli fotoğraflar kaydedildi.

Literatürde İUGG üzerine yapılan çalışmalarda, H-E boyama sonrası incelemeler ile plasenta bulgularına ait skor tabloları yer almaktadır. Ancak bu tabloların karmaşık olması nedeni ile tarafımızca daha açıklayıcı bir skor tablosu yapıldı. Çalışmamız ile elde edilen H-E boyama bulguları, slaytlarımız incelenerek objektif şekilde standartlaştırıldıktan sonra Photoshop programı ile sayısal veriler elde edildi. Rakamsal sonuçlar hesaplanarak skorlandı ve tablo Tablo 4.1'de sunuldu.

Tablo 3.5. Plasental Histopatolojik Skorlama Tablosu

Skor	İntravillöz /Perivillöz Fibrin Birikimi	Villöz Ödem	Sinsityal Düğüm (Adet)	İntervillöz Aralık	Malperfüzyon
0	<%10	<%10	<20	Orta	<%4
1	%10 ile %30 arası	%10 ile %25 arası	20 ile 40 arası	Geniş	%4 ile %20 arası
2	>%30	>%25	>40	Dar	>%20

Göbek kordonlarına ait kesitler x4'lük büyütmede tam görüntü alanımıza sığmadığı için çekilen fotoğraflar Adobe Photoshop CS6 programı ile birleştirildi ve 2 arter 1 ven yapısı aynı anda gözlemlendi. Sağlıklı ve İUGG'li bebeklere ait göbek kordonlarının histolojik olarak ışık mikroskobu altında değerlendirilmesi amacıyla, her hastaya ait H-E ile boyanmış birer kesit incelendi. Elde edilen slaytlardan çekilen fotoğraflar, Autodesk AutoCAD 2016 programına yüklendi ve ölçeklendirildi. Slaytlar üzerinden göbek kordonuna ait ven ve arter duvar kalınlıkları, saat 12 yönünden başlayıp 45'er derecelik açılarla 8 farklı noktadan ölçüldü ve ortalamaları alındı [104]. Arter lümenlerinin kesit alanları, ilgili programda seçilerek hesaplandı. Sağlıklı ve

İUGG'li gruba ait 30'ar adet slayttan elde edilen sayısal verilerin istatistiği yapıldı. Işık mikroskopu altında incelenen göbek kordonlarının arter ve ven sayıları belirlendi.

İmmünohistokimyasal olarak sağlıklı ve İUGG gruplarındaki her hastaya ait plasenta ve göbek kordonu olmak üzere birer slayt incelendi. Her bir slayttan da rastgele 10 alan incelenerek immünpozitif boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma yoğunluğu değerlendirildi. Çalışmamızın immünohistokimyasal değerlendirilmesinde immünreaktivite skorlama (IRS) işlemi yapıldı [278, 279]. Her hasta için ortalamaları hesaplandı ve ayrı ayrı kaydedildi. İmmünreaktivite skoru, pozitif boyanan hücre yüzdesi ile boyanma yoğunluğunun çarpımı sonucu elde edildi. IRS skorlama Tablo 3.6'ya göre yapıldı.

Tablo 3.6. İmmünreaktif Skor (IRS) Tablosu

A (Pozitif hücre yüzdesi)	B (Boyanma yoğunluğu)	IRS (Her iki ifade çarpımı A*B)
0 (Pozitif hücre yok)	0 (Boyanma yok)	0-1 (Negatif)
1 (Pozitif hücre %10'un altında)	1 (Hafif Reaksiyon)	2-3 (Hafif)
2 (Pozitif hücre %10-50 arasında)	2 (Orta Reaksiyon)	4-8 (Orta)
3 (Pozitif hücre %51-80 arasında)	3 (Yoğun Reaksiyon)	9-12 (Şiddetli Pozitif)
4 (Pozitif hücre %80'nin üzerinde)	IRS (A × B): 0-12	

3.6. Biyokimyasal Analizler

Tüm biyokimyasal işlemler Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi. Maternal ve göbek kordonu venöz kan örnekleri alındıktan sonra 30 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaları için bekletildi. Daha sonra 3500 rpm'de, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplere alınarak alikotlandı ve -80°C'de dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı.

Alikotlanan numuneler uygun şartlarda çözüldükten sonra, serum UT II, Beclin 1, kaspaz 3 düzeyleri ticari ELİSA kitleri kullanılarak Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında

bulunan mikropleyt okuyucuda (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Serum örneklerinde UT II düzeyleri, ticari olarak satın alınan insan için özel olarak hazırlanmış ELİSA kitinin (E-EL-H2047, Elabscience Biotechnology Inc., 14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079, USA) üretici firmanın önerdiği protokol uygulanarak deney aşamaları takip edilerek belirlendi [19].

Serum örneklerinde Beclin 1 düzeyleri ticari olarak satın alınan insan için özel olarak hazırlanmış ELİSA kitinin (Kat. No: AD10047Hu, AndyGene Biotechnology Co., Ltd, 301 Universty Village Drive Richardson, TX75081, USA) üretici firmanın önerdiği protokol uygulanarak deney aşamaları takip edilerek analizleri yapıldı.

Serum örneklerinde kaspaz 3 düzeyleri ticari olarak satın alınan insan için özel olarak hazırlanmış ELİSA kitinin (Kat. No: AD10546Hu, AndyGene Biotechnology Co., Ltd, 301 Universty Village Drive Richardson, TX75081, USA) üretici firmanın önerdiği protokol uygulanarak deney aşamaları takip edilerek ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda elde edilen veriler Graphpad Prizma 5.0 istatistik yazılımı (GraphPad, La Jolla, CA, ABD) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin homojen dağılıp dağılmadığı varyans homojenite testi ile değerlendirildi. Akabinde verilerimizin sağa veya sola yatık olup olmadığını görmek amacıyla skewness testi yapıldı. Verilerimizin normal dağılım gösterdiği belirlendikten sonra, gruplar arasındaki anlamlılık düzeyleri, parametrik testlerden ikili karşılaştırma testi olan student t ile analiz edildi.

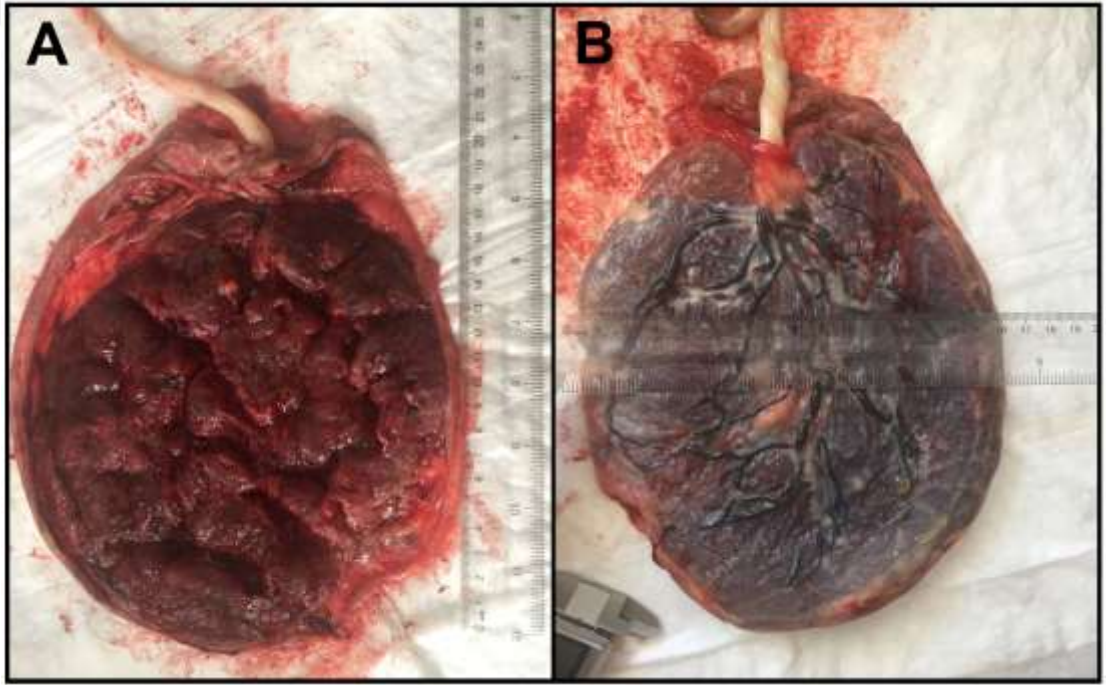
Student t testi, sağlıklı ve İUGG gruplarına ait verileri karşılaştırılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Anlamlılık değeri, $p < 0,05$ için *, $p < 0,01$ için ** ve $p < 0,001$ için ise *** şeklinde ifade edildi.

4. BULGULAR

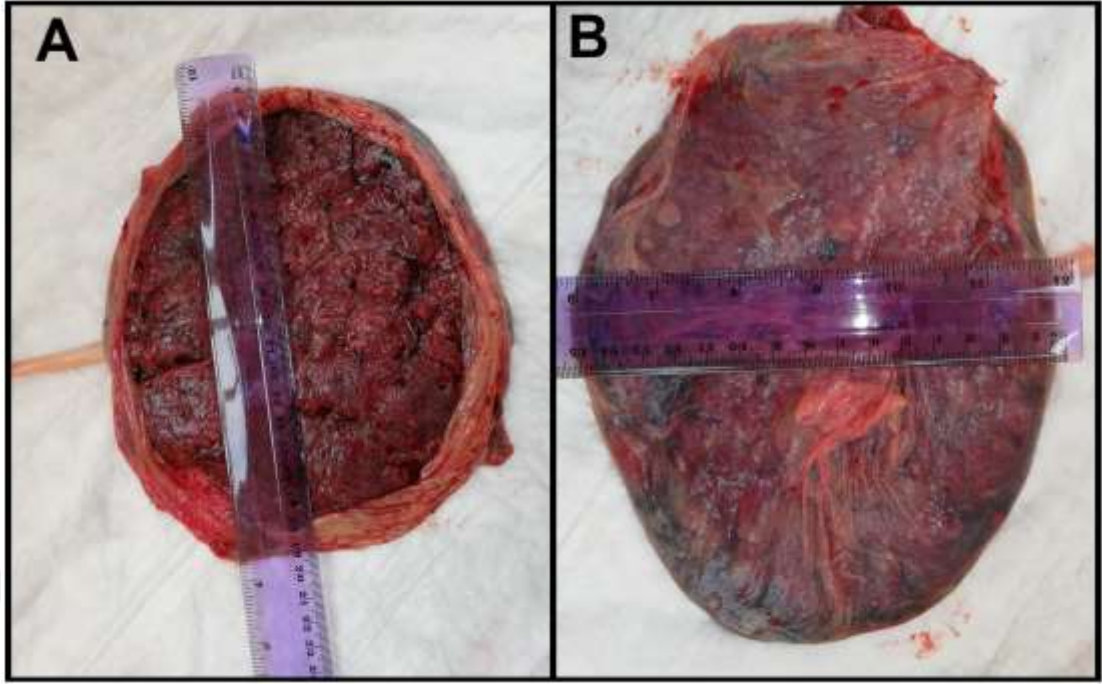
4.1. Makroskopik Bulgular

4.1.1. Sağlıklı ve İUGG Makroskopik Plasenta Bulguları

Sağlıklı ve İUGG'li gebelere ait plasentalar makroskopik olarak incelendiğinde, İUGG'li gebe plasentalarının belirgin şekilde daha küçük hacme sahip olduğu izlendi. Ayrıca sağlıklı plasentalara kıyasla (Şekil 4.1) İUGG'li plasentaların daha düşük yüzey alanına sahip olduğu görüldü (Şekil 4.2).



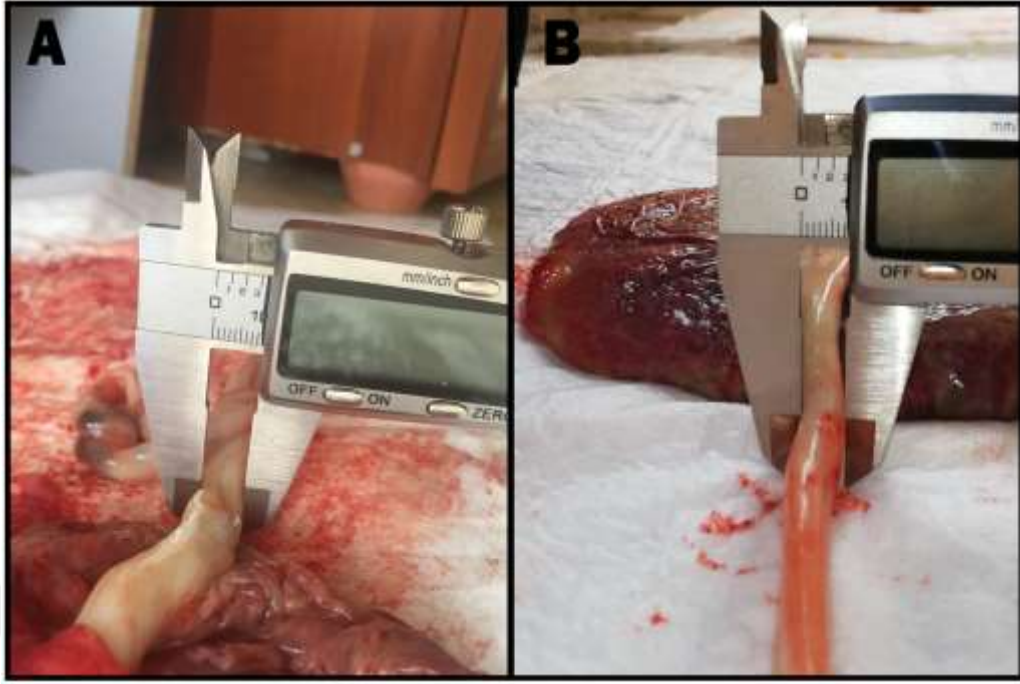
Şekil 4.1. Sağlıklı gebeye ait plasantanın makroskopik görüntüsü. A; maternal yüz, B; fetal yüz.



Şekil 4.2. İUGG tanısı almış gebeye ait plasentanın makroskopik görüntüsü. A; maternal yüz, B; fetal yüz.

4.1.2. Sağlıklı ve İUGG Makroskopik Göbek Kordonu Bulguları

Sağlıklı ve İUGG’li bebeklere ait göbek kordonu örnekleri doğum sonrasında basit bir ölçme aleti yardımı ile makroskopik olarak değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi. Her iki gruba ait göbek kordonları karşılaştırıldığında, İUGG’li bebeklerin göbek kordonlarının belirgin şekilde daha ince olduğu tespit edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Sağlıklı ve İUGG tanısı almış bebeklere ait göbek kordonu makroskopik görüntüsü
A; Sağlıklı bebek göbek kordonu, B; İUGG’li bebek göbek kordonu.

4.2. Hematoksilen - Eozin Boyama Bulguları

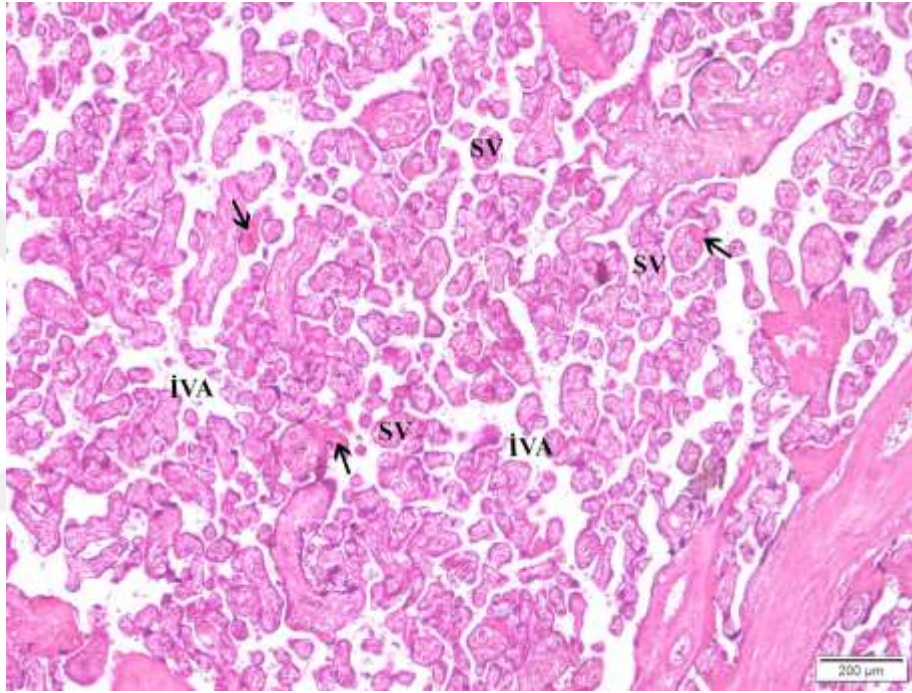
4.2.1. Sağlıklı Plasenta Bulguları

Normal gebelik geçiren bireylerden alınan plasenta örneklerinde yapılan histolojik incelemede, çok sayıda yüzen villusun intervillöz aralıklara doğru uzandığı izlendi. Kesitlerde yer yer az miktarda fibrin birikimi mevcuttu. Bu alanda dikkat çeken herhangi bir patolojiye rastlanmadı (Şekil 4.4).

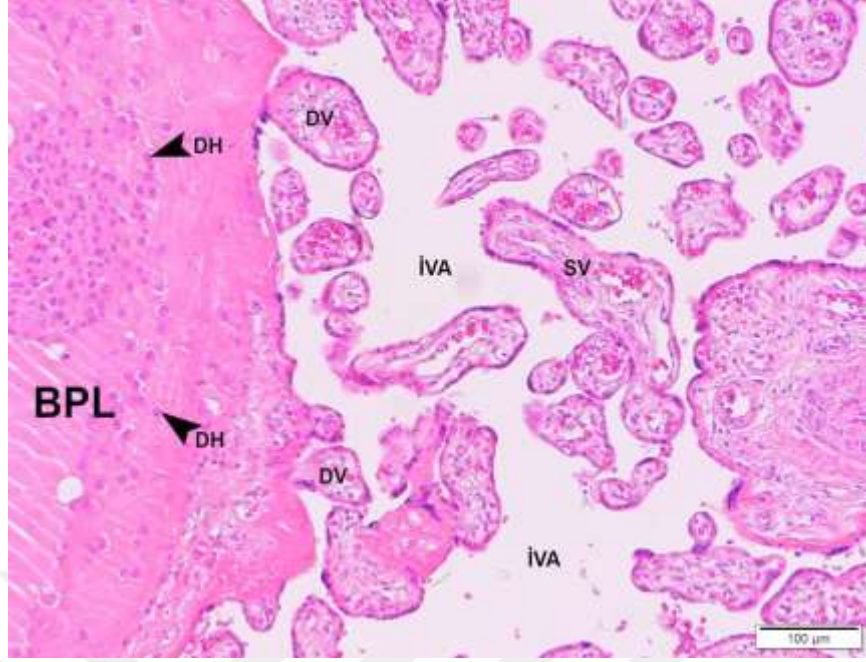
Plasentanın maternal tarafında damardan zengin desidua bazalis tabakası görülmekteydi. Bu tabaka içerisinde büyük, eozinofilik sitoplazmalı desidual hücreler ayırt ediliyordu ve desidua bazalise sıkıca tutunmada rol oynayan demirleyici villuslar izleniyordu (Şekil 4.5).

Plasentanın fetal kısmına bakıldığında, koryon plağı ve bu yapıya ait kök villusları ile kök villuslardan ayrılan çok sayıda yüzen villus yapıları görülmekteydi. Herhangi bir patolojinin izlenmediği bu plasental alanda da sinsityal düğüm miktarı normal miktarda olmakla beraber sağlıklı olarak kabul edildi (Şekil 4.6).

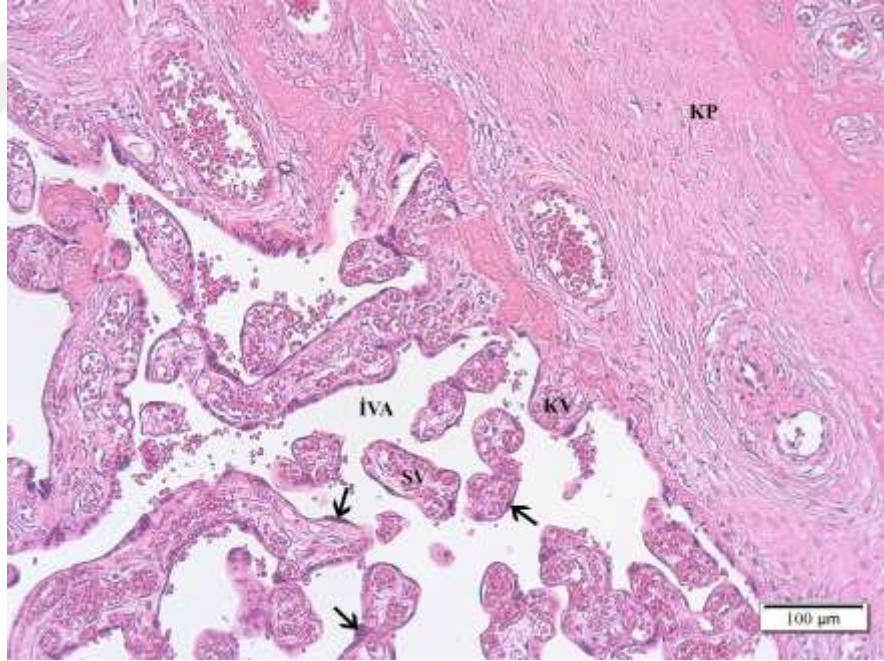
Sağlıklı grupta villus yapıları daha büyük büyütmede incelendiğinde, villus yüzeylerinde tek sıra halinde sinsityotrofoblast tabakası izleniyordu (Şekil 4.7). Bağ dokusu içinde ödem alanlarının görülmediği ve villus yapılarında kan damarlarının sinsityotrofoblastlara yaklaşarak kan plasenta bariyerini iyice incelttiği izlendi. Villuslar arası boşluğun maternal kan dolaşımı için normal aralıkta olduğu görüldü. Villusların içerisinde fetal kapillerlerde ve intervillöz aralıkta da eritrosit hücreleri açıkça izlendi (Şekil 4.8). Bu haliyle plasenta normal bir görünüm sergiliyordu.



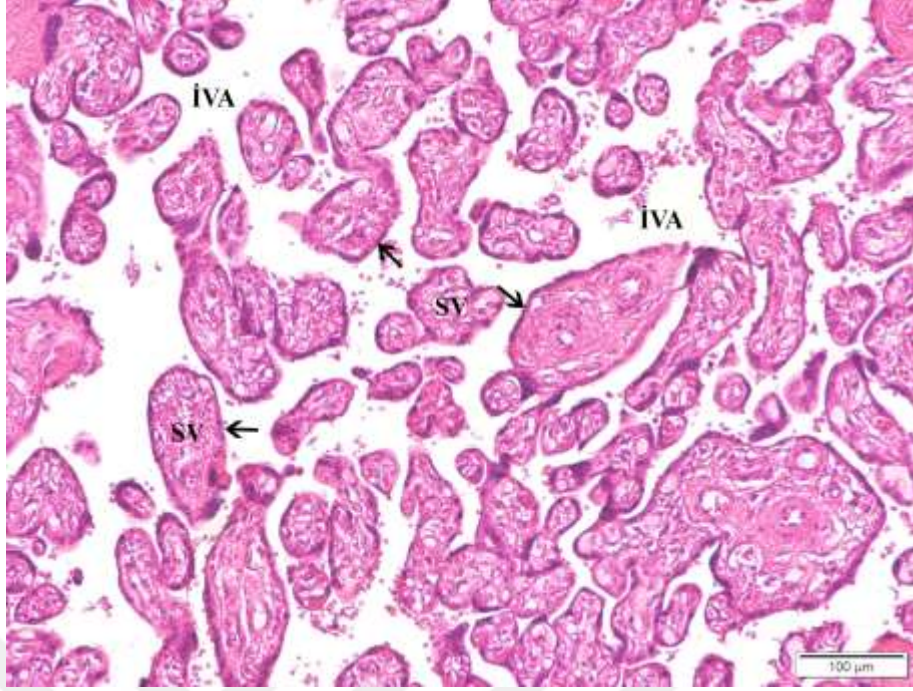
Şekil 4.4. Sağlıklı gruba ait plasantanın ışık mikroskopik görüntüsü
SV, serbest villus; **IVA**, intervillöz aralık; **→**, fibrin birikimi. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.



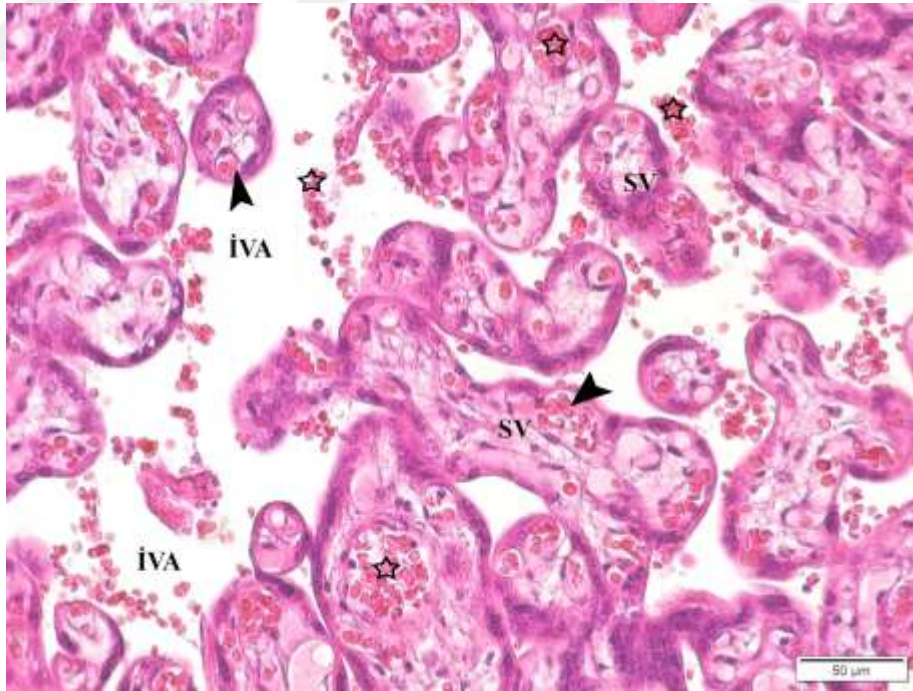
Şekil 4.5. Sağlıklı gruba ait plasentanın maternal kısmının ışık mikroskopik görüntüsü
SV, serbest villus; İVA, intervillöz aralık; BPL, bazal plak; DV, demirleyici Villus; DH, desidual hücreler; **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x10.



Şekil 4.6. Sağlıklı gruba ait plasentanın fetal kısmının ışık mikroskopik görüntüsü
SV, serbest villus; İVA, intervillöz aralık; KV, kök villus; KP, koryonik plak; ➔, sinsityal düğümler. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x10.



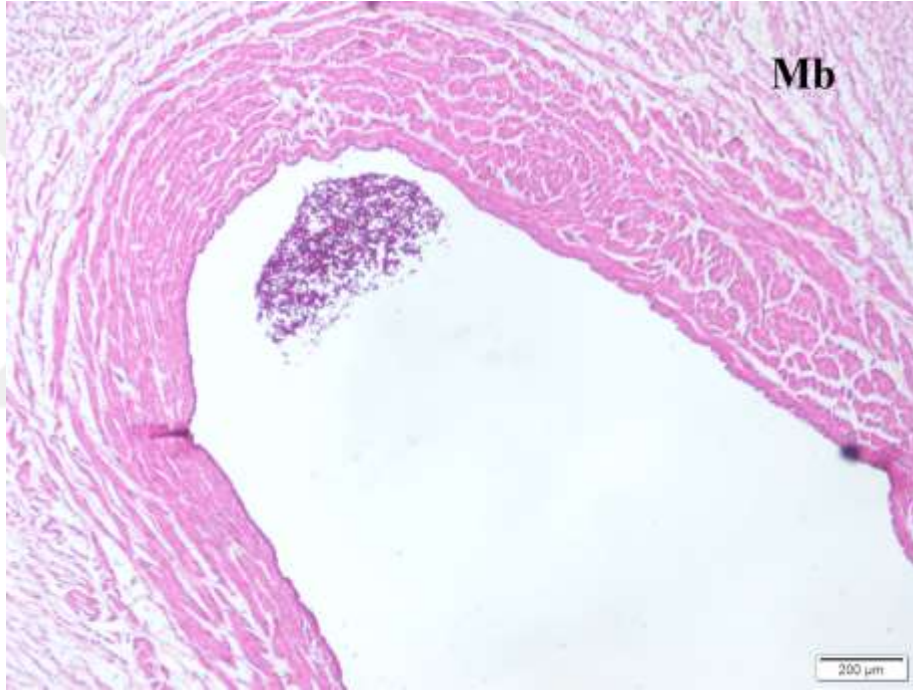
Şekil 4.7. Sağlıklı gruba ait plasentada villus yapılarının ışık mikroskopik görüntüsü. sinsityotrofoblast tabaka. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x10.



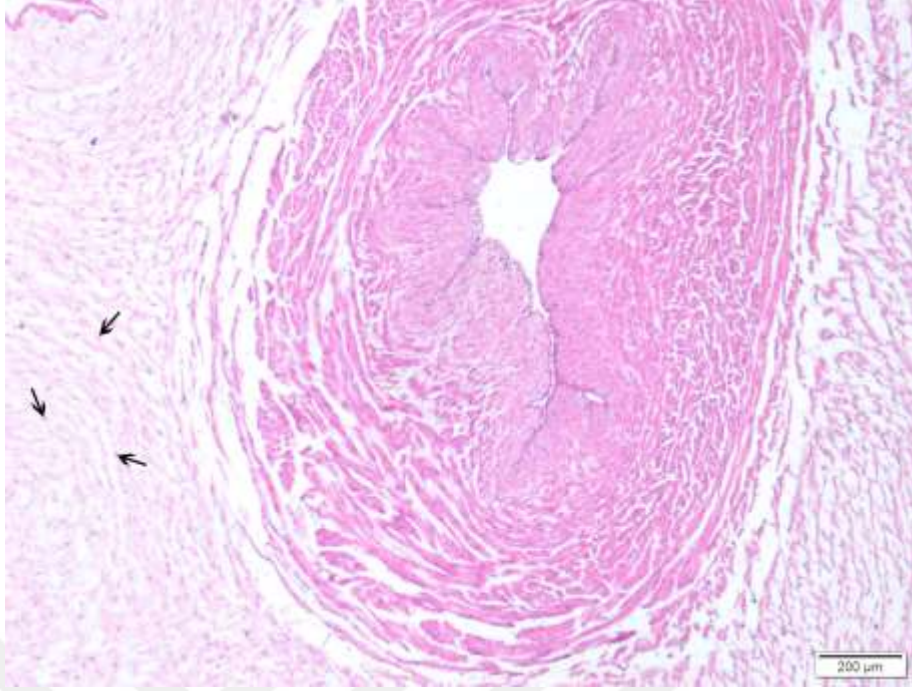
Şekil 4.8. Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü
➤, fetal kapillerler; ☆, eritrosit. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x20.

4.2.2. Sağlıklı Göbek Kordonu Bulguları

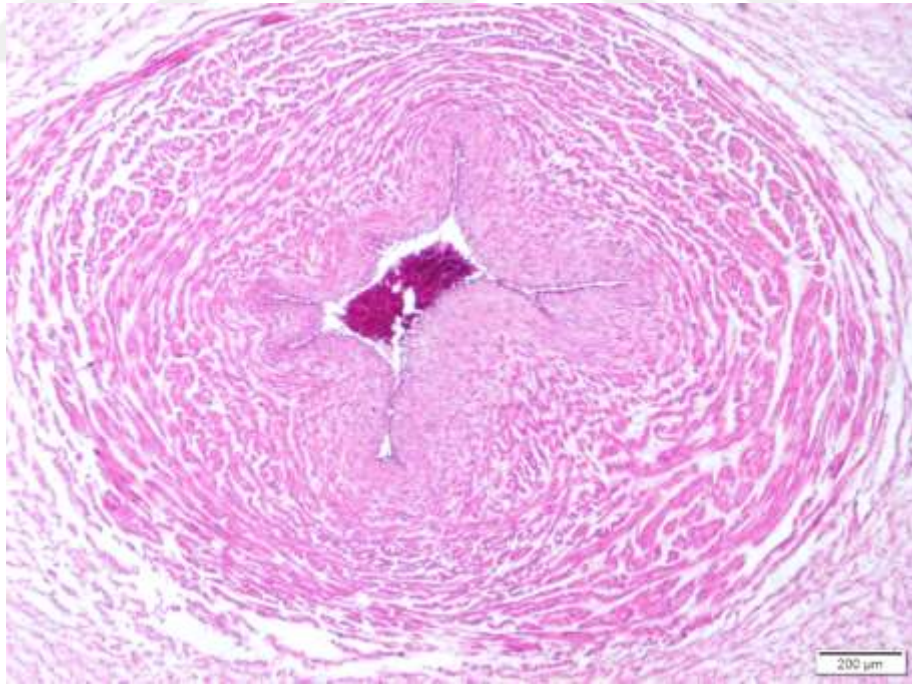
Normal gebelik sürecinde dünyaya gelen bebeklerden alınan göbek kordonu örneklerinde yapılan histolojik incelemede belirgin kalın duvarlı ve lümeni seçilen ven ve arter yapıları görülmektedir. Sağlıklı gruba ait göbek kordonlarının 28 tanesinde 2 arter ve 1 ven doğal yapısı izlendi. Damarlar arasında ve çevresinde mezenşimal bağ dokusu olan Wharton jeli bulunuyordu. Embriyonik bağ dokuda mezenşimal hücreler görülmektedir (Şekil 4. 9-11). Bu gruba ait göbek kordonlarında bir göbek kordonunda 1 arter 1 ven ve bir göbek kordonunda ise 2 arter 2 ven yapısı görüldü.



Şekil 4.9. Sağlıklı gruba ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü, ven. **Mb**, mezenşimal bağ dokusu. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.



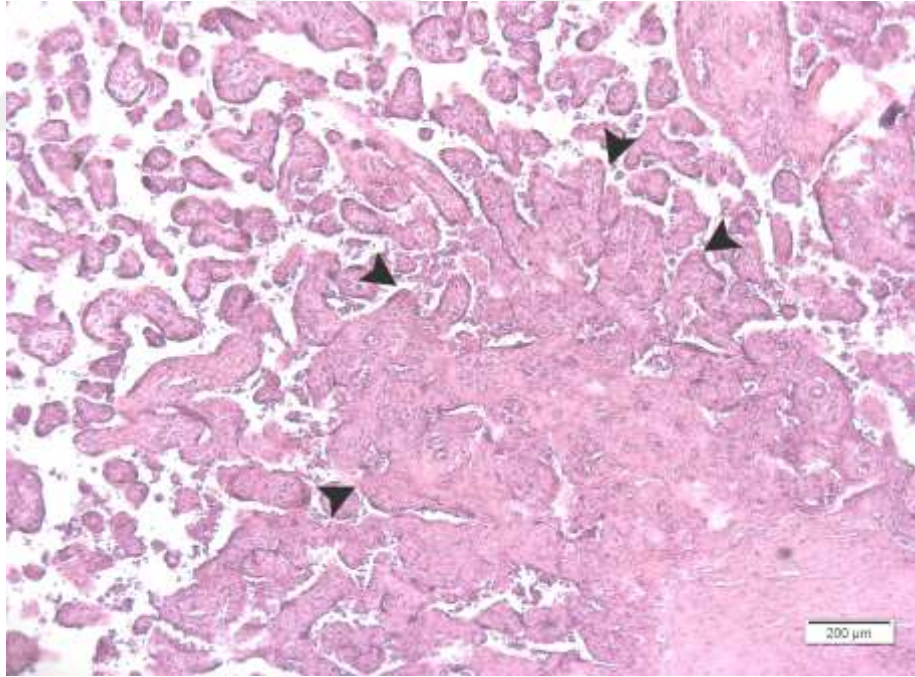
Şekil 4.10. Sağlıklı gruba ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü, arter. →, mezenşimal bağ doku hücreleri. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.



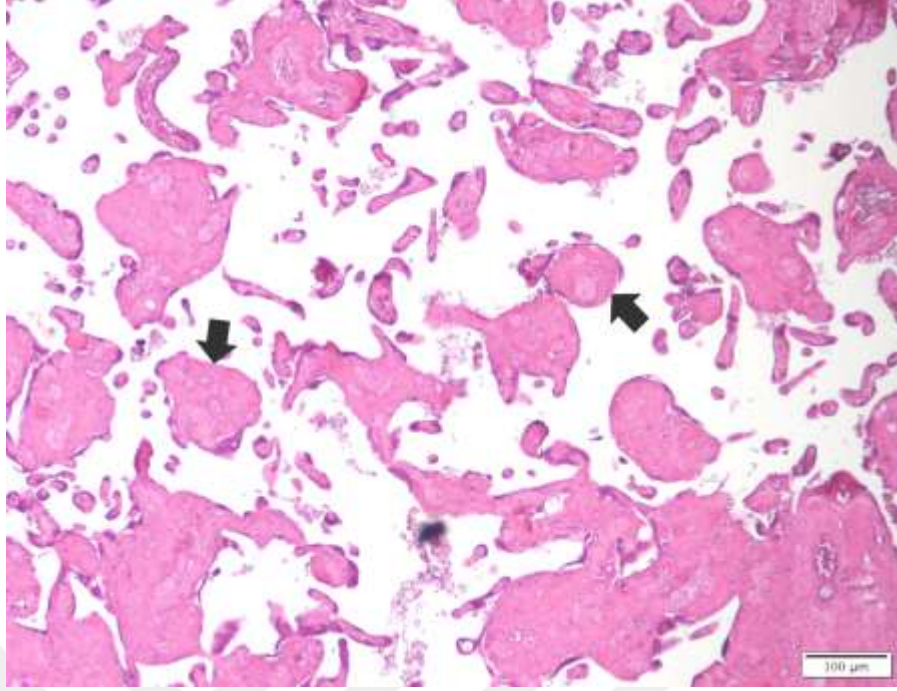
Şekil 4.11. Sağlıklı gruba ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü, arter. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.

4.2.3. İUGG'li Plasenta Bulguları

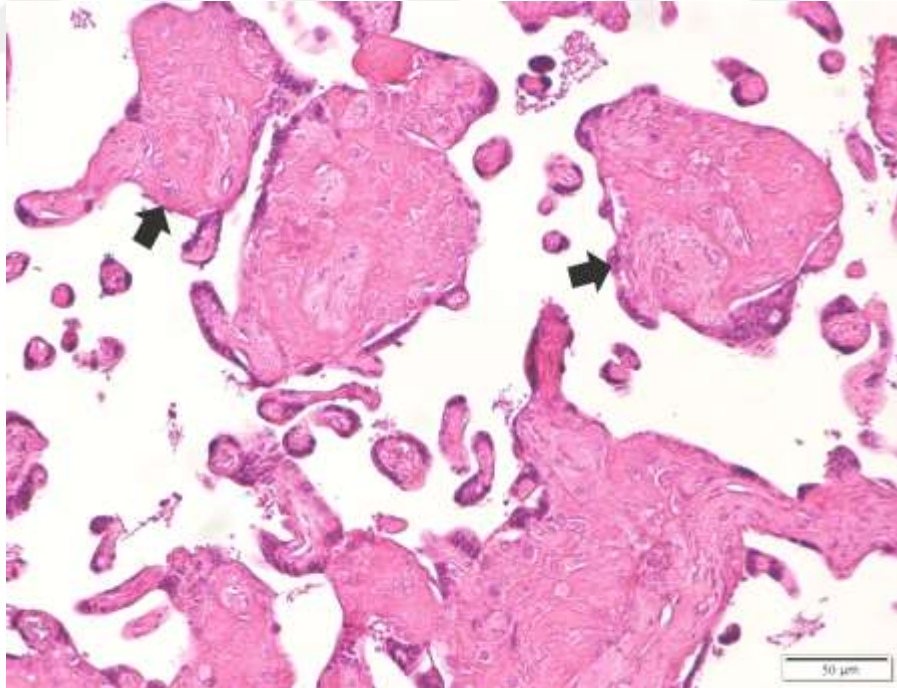
Hematoksilen ve eozin ile boyanan İUGG'li plasenta kesitleri histolojik olarak incelendiğinde, değişen hasta profiline bağlı olarak çok farklı histolojik görünümler izlendi. Kesitlerde yetersiz beslenme ve gelişimden sorumlu olan hızlanmış villus olgunlaşması gözlemlendi. Bununla birlikte kümelenmiş ve yapışmış villus yapıları dikkat çekmekteydi (Şekil 4.12). Damarsız, küçük ve gelişmemiş villuslar izlenmekteydi (Şekil 4.13 ve Şekil 4.14). Ayrıca gelişmemiş damar ağının izlendiği kök villus yapıları da görülmekteydi (Şekil 4.15). İncelenen kesitlerde belirgin ödem görülen yüzen villuslar da mevcuttu (Şekil 4.16). Kalınlaşmış sinsityal düğümler de İUGG'li plasentalarda görülen bir diğer bulguydu (Şekil 4.17). İnvillöz ve perivillöz fibrin birikimi yaygın olarak görülmüyordu (Şekil 4.18). Bazı kesitlerde ise artmış kapiller damar (her bir villus başına on veya daha fazla kapiller) varlığı dikkat çekiciydi (Şekil 4.19).



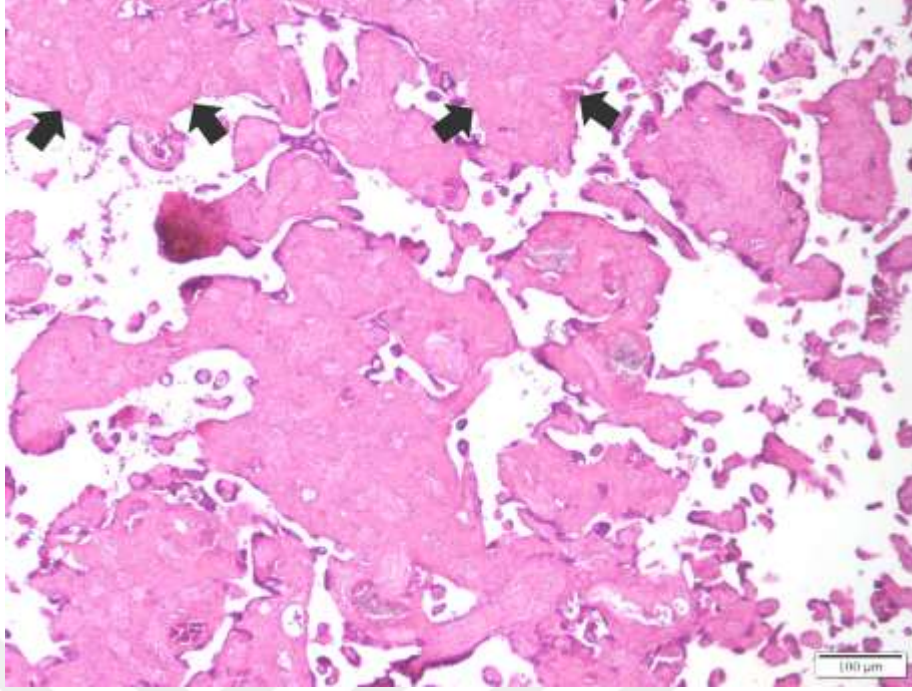
Şekil 4.12. İUGG'li gruba ait plasantanın ışık mikroskopik görüntüsü. ►, hızlanmış villus olgunlaşması, kümelenmiş ve yapışmış villuslar. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.



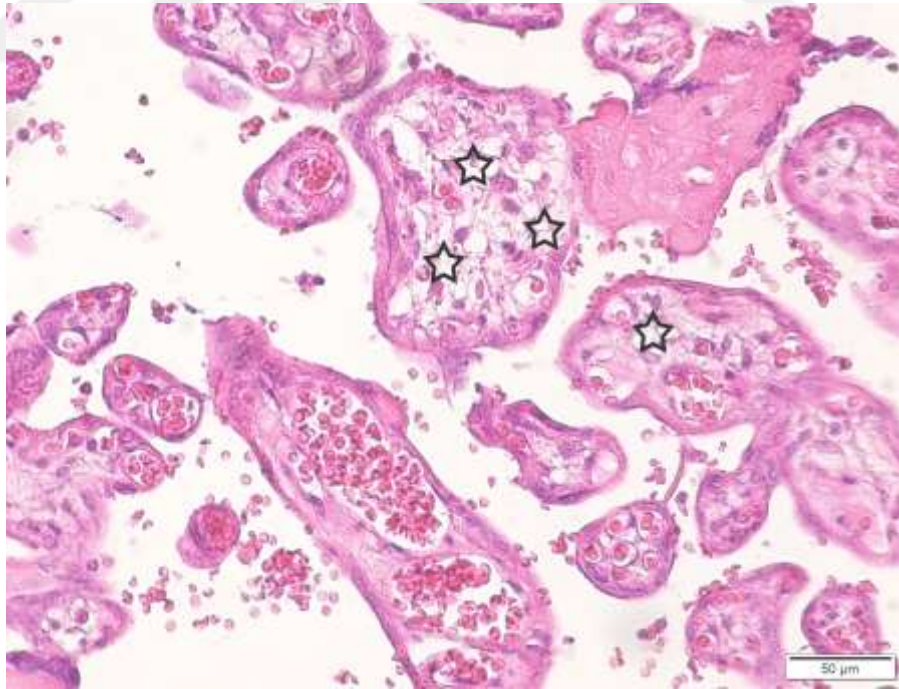
Şekil 4.13. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ➡, damarsız villus yapıları gözlenen küçük ve gelişmemiş villuslar. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x10.



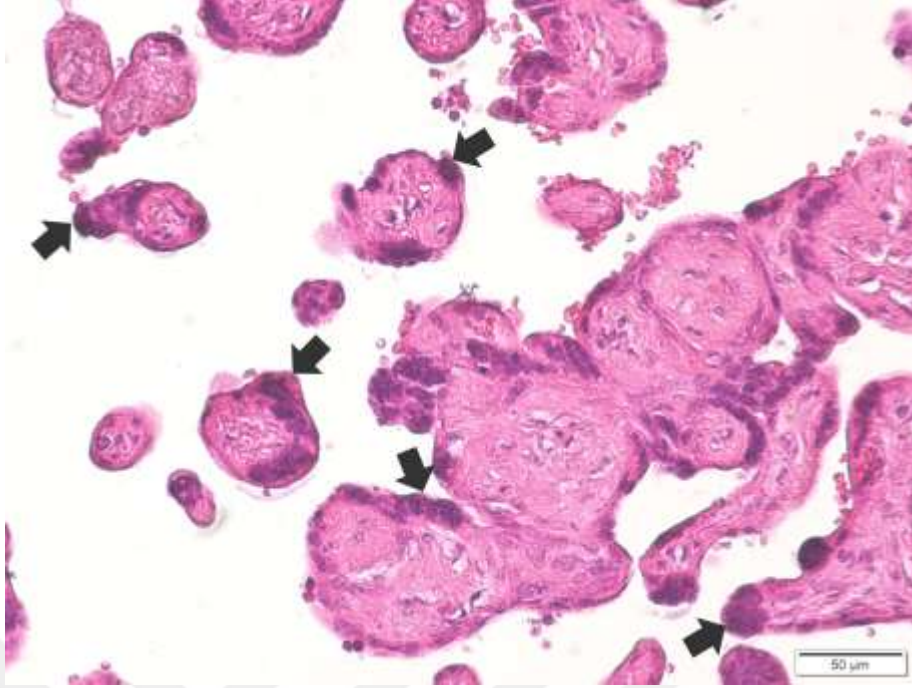
Şekil 4.14. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ➡, damarsız villus yapıları gözlenen küçük ve gelişmemiş villuslar. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x20.



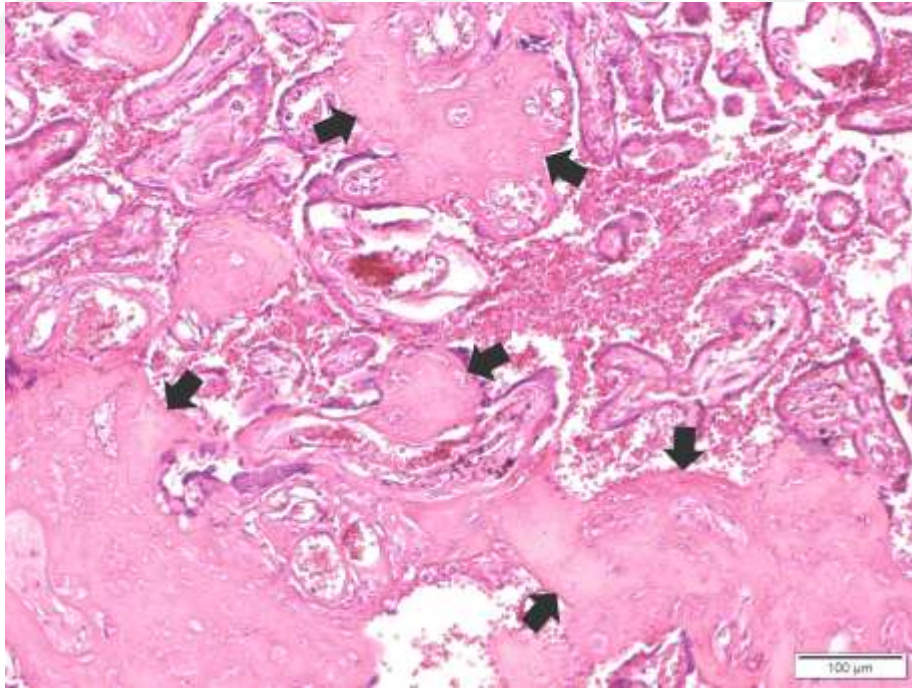
Şekil 4.15. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ➡, gelişmemiş damar ağının izlendiği kök villuslar. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x10.



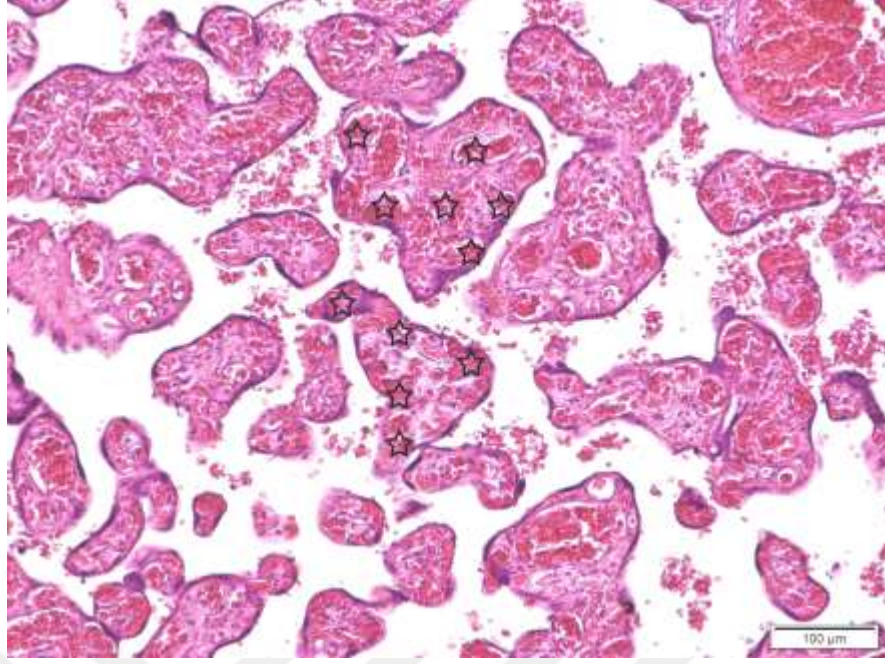
Şekil 4.16. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ☆, belirgin ödem görülen yüzen villuslar. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x20.



Şekil 4.17. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ➡, kalınlaşmış ve sayısı artmış sinsityal düğümler. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x20.

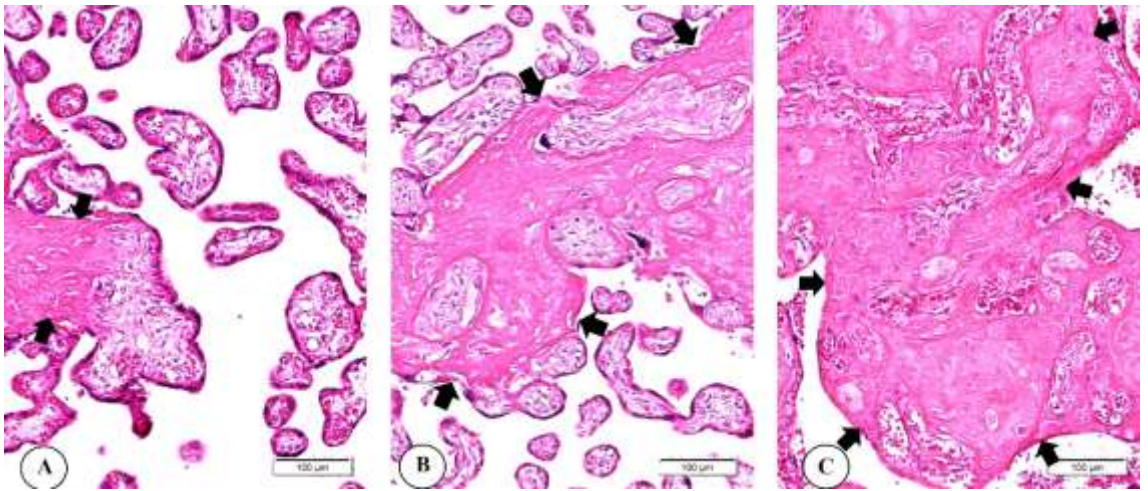


Şekil 4.18. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ➡, intravillöz ve perivillöz fibrin birikimleri. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x10.



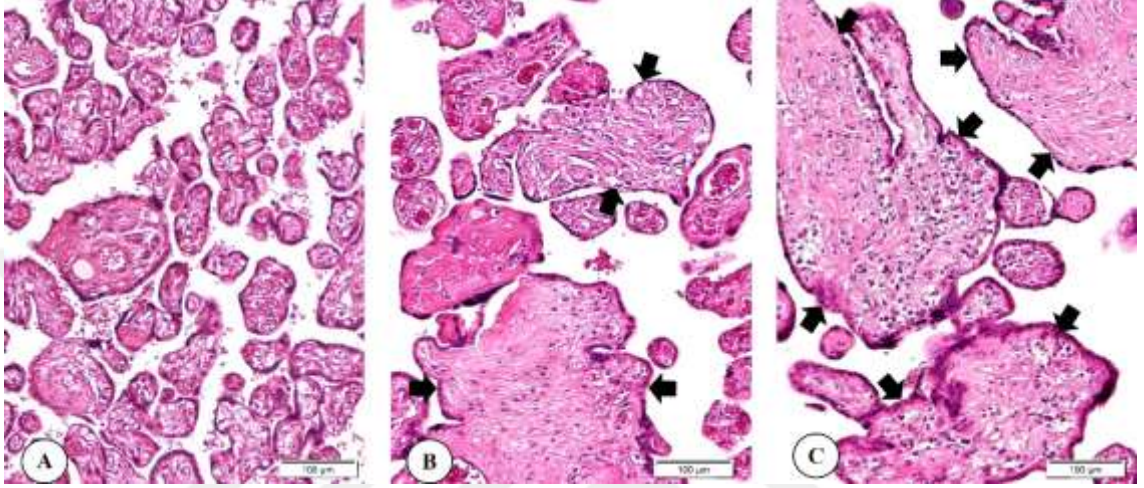
Şekil 4.19. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ☆, fetal kapiller damar artışı.
Boya: H-E. Büyütme objektifi: x10.

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında intravillöz ve perivillöz fibrin birikimi sağlıklı plasentalara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$) (Şekil 4.20). İntravillöz ve perivillöz fibrin birikimi hasta olan grubun 20'sinde normal, 7'sinde orta seviyede 3'ünde ise yüksek seviyedeydi. Sağlıklı grubun 26'sında normal, 4'ünde orta seviyedeydi (Tablo 4.1).



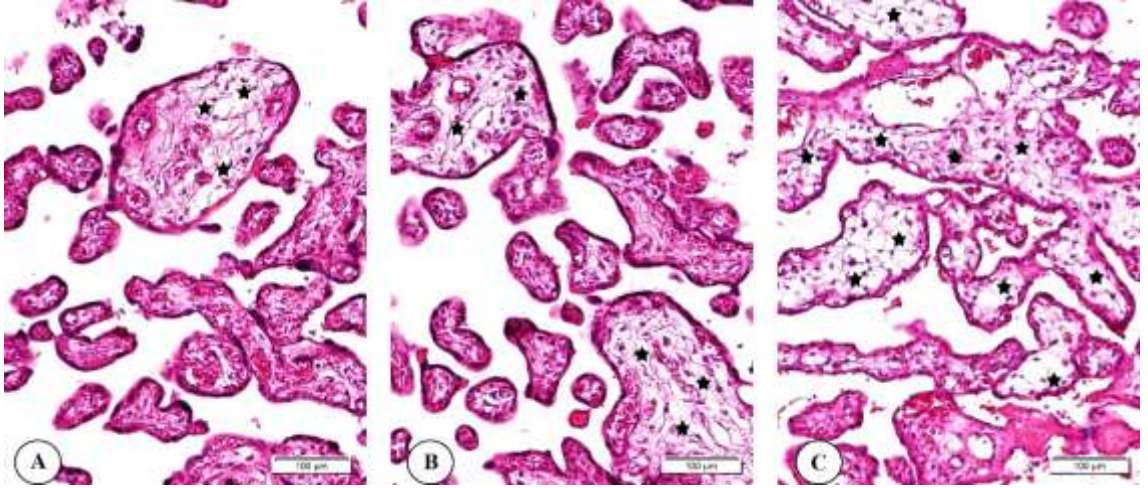
Şekil 4.20. İntravillöz ve perivillöz fibrin birikim bulgusunun ışık mikroskopik görüntüsü. ➡, Fibrin birikim alanları. A, normal; B, orta düzeyde fibrin birikimi; C, yüksek düzeyde fibrin birikimi.
Boya: H-E. Büyütme objektifi: A,B,C, x10.

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında malperfüzyonlu alan artışı sağlıklı plasentalara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$) (Şekil 4.21). Malperfüzyon, hasta olan grubun 17'sinde normal, 8'inde orta seviyede 5'inde ise yüksek seviyedeydi. Sağlıklı grubun 26'sında normal, 4'ünde orta derecede izlendi (Tablo 4.1).



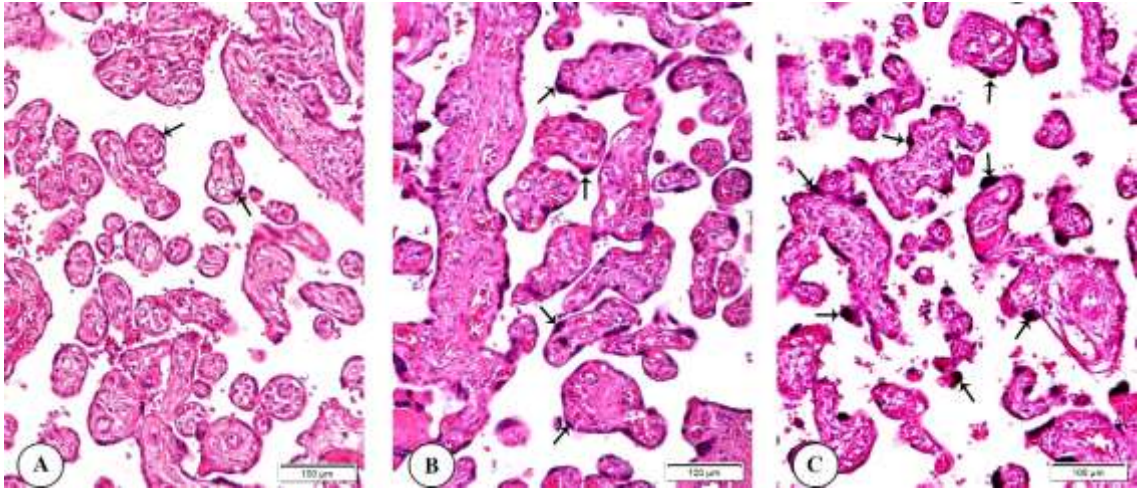
Şekil 4.21. Malperfüzyon bulgusunun ışık mikroskopik görüntüsü. ➡, malperfüzyonlu alanlar. **A,** normal; **B,** orta düzeyde malperfüzyon; **C,** yüksek düzeyde malperfüzyon. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** A, B, C, x10.

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında villöz ödem, sağlıklı plasentalara göre anlamlı bir şekilde artmış olduğunu tespit ettik ($p<0,05$) (Şekil 4.22). Villöz ödem, hasta olan grubun 21'inde normal, 5'inde orta seviyede 4'ünde ise yüksek seviyedeydi. Sağlıklı grubun 26'sında normal, 4'ünde orta derecedeydi (Tablo 4.1).



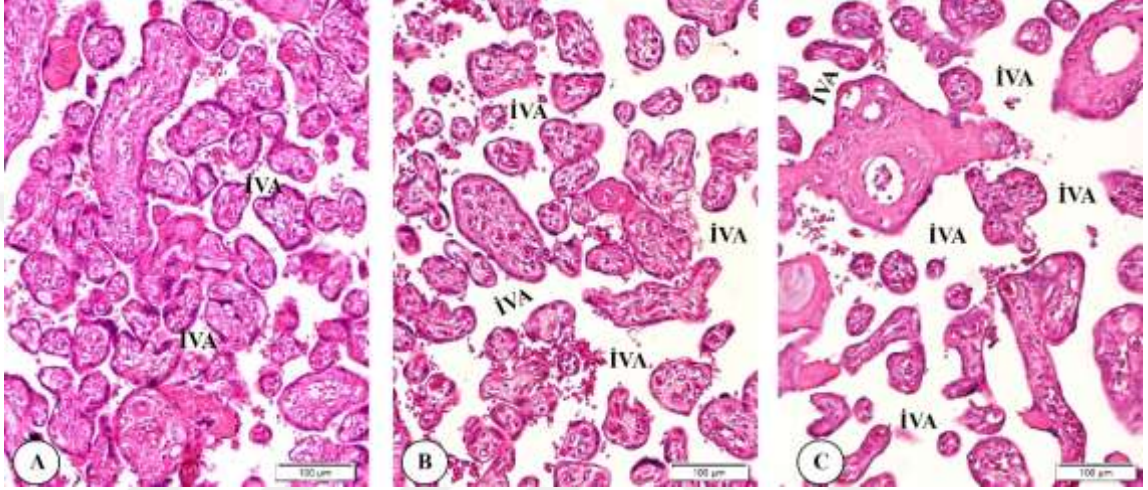
Şekil 4.22. Villöz ödem bulgusunun ışık mikroskopik görüntüsü. ★, ödemli alanlar. **A**, normal; **B**, orta düzeyde ödem; **C**, yüksek düzeyde ödem. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** **A, B, C**, x10.

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında, sinsityal düğümlerin artışı sağlıklı plasentalara göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Şekil 4.23). Sinsityal düğümler, hasta olan grubun 18'inde normal, 9'unda orta seviyede artmış 3'ünde ise yüksek seviyede artmıştı. Sağlıklı grubun 20'sinde normal, 8'inde orta, 2'sinde yüksek seviyede artmıştı (Tablo 4.1).



Şekil 4.23. Artan sinsityal düğümlerin ışık mikroskopik görüntüsü. →, sinsityal düğümler. **A**, normal; **B**, orta düzeyde artmış sinsityal düğüm; **C**, yüksek oranda artmış sinsityal düğüm. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** **A, B, C**, x10.

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında, intervillöz aralıkların sağlıklı plasentalara göre artmış olduğunu tespit ettik (Şekil 4.24). Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Intervillöz aralık, hasta olan grubun 21'inde normal, 6'sında geniş seviyede 3'ün de ise azalmış seviyedeydi. Sağlıklı grubun 26'sında normal, 2'sinde geniş ve yine 2'sinde daralmış olarak gözlemlendi (Tablo 4.1).



Şekil 4.24. Artmış intervillöz aralık bulgusunun ışık mikroskopik görüntüsü. İVA, intervillöz aralık. A, dar aralık; B, normal-orta aralık; C, artmış aralık bulgusu. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** A, B, C, x10.

Tablo 4.1. Sağlıklı ve İUGG'li Plasentalarda Histolojik Skorumla Sonuçları

		Sağlıklı Grup (n=30) (%)	İUGG'li Grup (n=30) (%)	Toplam (%)	p-değeri
1.	İntravillöz ve Perivillöz Fibrin Birikimi				
	Normal	26 (86,67)	20 (66,67)	46 (76,67)	0,025 *
	Orta	4 (13,33)	7 (23,33)	11 (18,33)	
	Yüksek	0 (0)	3 (10)	3 (5)	
	Toplam (%)	30 (100)	30 (100)	60 (100)	
2.	Malperfüzyon				
	Normal	26 (86,67)	17 (56,67)	43 (71,67)	0,0051 **
	Orta	4 (13,33)	8 (26,67)	12 (20)	
	Yüksek	0 (0)	5 (16,66)	5 (8,33)	
	Toplam (%)	30 (100)	30 (100)	60 (100)	
3.	Villöz Ödem				
	Normal	26 (86,67)	21 (70)	47 (78,33)	0,0383 *
	Orta	4 (13,33)	5 (16,67)	9 (15)	
	Yüksek	0 (0)	4 (13,33)	4 (6,67)	
	Toplam (%)	30 (100)	30 (100)	60 (100)	
4.	Sinsityal Düğüm				
	Normal	20 (66,67)	18 (60)	38 (63,33)	0,5649
	Orta	8 (26,67)	9 (30)	17 (28,33)	
	Yüksek	2 (6,66)	3 (10)	5 (8,34)	
	Toplam (%)	30 (100)	30 (100)	60 (100)	
5.	İntervillöz Aralık				
	Normal	26 (86,67)	21 (70)	47 (78,33)	0,0391 *
	Geniş	2 (6,67)	6 (20)	8 (13,33)	
	Dar	2 (6,66)	3 (10)	5 (8,34)	
	Toplam (%)	30 (100)	30 (100)	60 (100)	

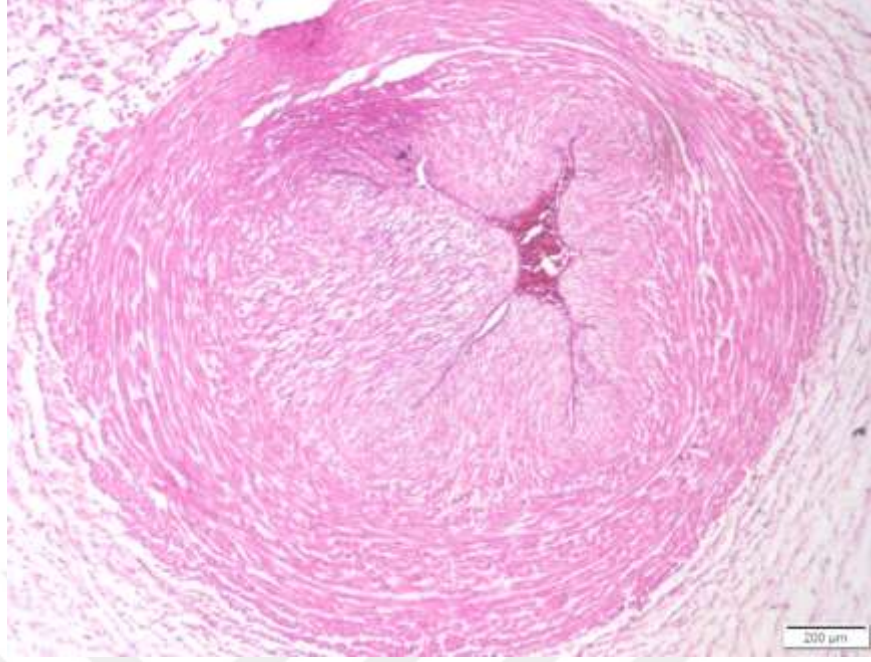
4.2.4. İUGG Göbek Kordonu Bulguları

İntrauterin gelişme geriliği tanısı alan bebeklere ait göbek kordonu örnekleri histolojik olarak incelendiğinde, en dikkat çekici bulgular, ven damar duvarlarının belirgin derecede incelmesi ve sağlıklı gruba kıyasla daralmış arter lümen görüntüleri ve daha küçük arter yapılarının varlığıydı (Şekil 4.25 ve Şekil 4.26).

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen bebeklerin göbek kordonlarında, ven duvarlarının sağlıklı göbek kordonu ven duvarlarına göre incelmesi ($p<0,01$), arter lümenlerinin kesitsel alanının sağlıklı gruba göre daha küçük olduğu ($p<0,05$) ve bu durumların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Sağlıklı gruba göre İUGG'li göbek kordonlarındaki arter duvar kalınlıklarının azaldığı tespit edildi ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).



Şekil 4.25. İUGG tanısı almış bebeklere ait göbek kordonunun ışık mikroskopik görüntüsü. **Vd**, incelmış ven duvarı. **Mb**, mezenşimal bağ dokusu. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.

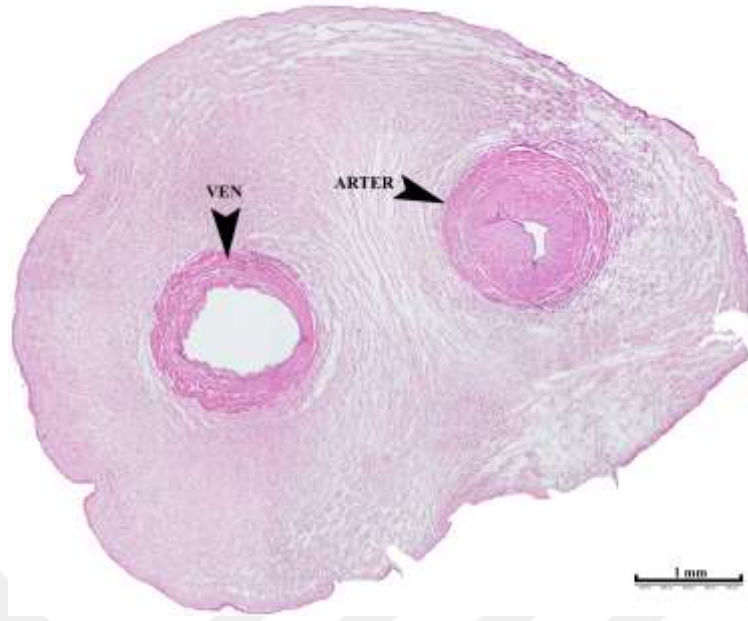


Şekil 4.26. İUGG tanısı almış bebeklere ait göbek kordonunun ışık mikroskopik görüntüsü. Küçük arter ve daralmış lümen yapısı. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.

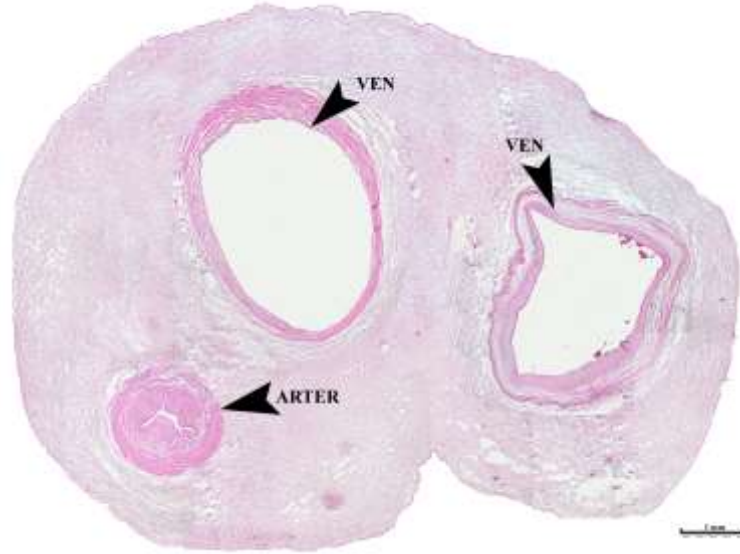
Tablo 4.2. Sağlıklı ve İUGG'li Göbek Kordonlarında Damar Ölçümleri

Ölçüm adı	Sağlıklı (n=30) (Ortalama ± Standart Hata)	İUGG (n=30) (Ortalama ± Standart Hata)	p
Ven Duvarı Kalınlığı	395,5 ± 26,58 µm	283,9 ± 24,57 µm	0,0034 **
Arter Lümen Alanı	212700 ± 41020 µm ²	112600 ± 17180 µm ²	0,0383 *
Arter Duvar Kalınlığı	728 ± 26,98 µm	742,9 ± 31,67 µm	0,7217

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen grupta yirmi beş göbek kordonu 2 arter 1 vene sahipken, üç adet göbek kordonu 1 arter 1 ven, bir adet göbek kordonu 1 arter 2 ven, bir adet göbek kordonu ise 2 arter 2 ven yapısına sahipti (Şekil 4.27 ve Şekil 4.28) (Tablo 4.3).



Şekil 4.27. İUGG tanısı almış bebeğe ait göbek kordonunun ışık mikroskopik görüntüsü. 1 arter, 1 ven yapısı. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.



Şekil 4.28. İUGG tanısı almış bebeğe ait göbek kordonunun ışık mikroskopik görüntüsü. 1 arter, 2 ven yapısı. **Boya:** H-E. **Büyütme objektifi:** x4.

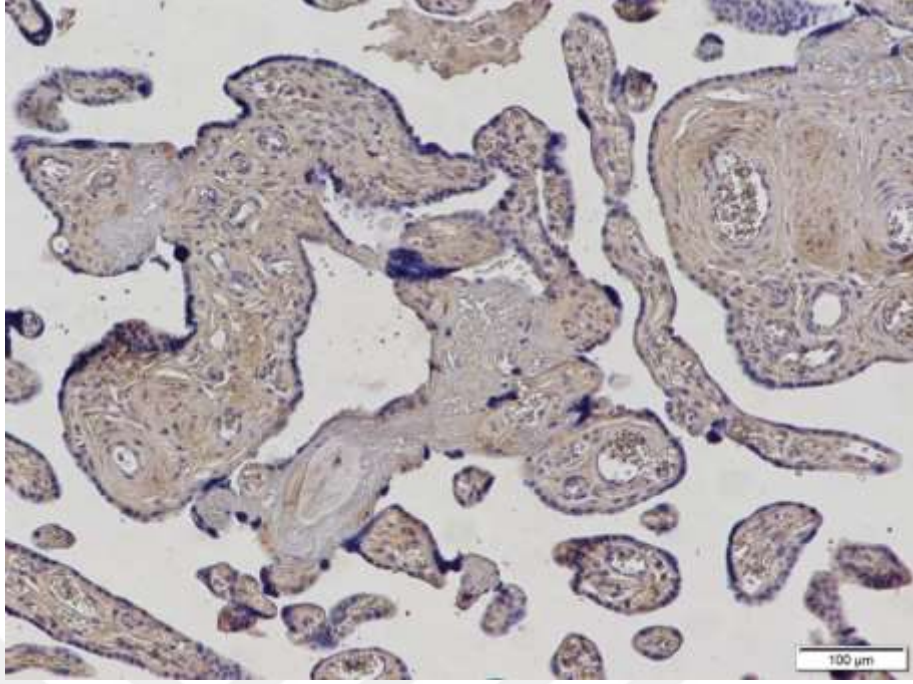
Tablo 4.3. Sağlıklı ve İUGG'li Göbek Kordonlarında Görülen Damar Sayıları

Damar Sayısı	Sağlıklı Grup (n=30) Vaka Sayısı (%)	İUGG'li Grup (n=30) Vaka Sayısı (%)	Toplam (%)
2 Arter 1 Ven	28 (93,33)	25 (83,33)	54 (88,33)
1 Arter 1 Ven	1 (3,33)	3 (10)	3 (5)
1 Arter 2 Ven	0 (0)	1 (3,33)	2 (3,33)
2 Arter 2 Ven	1(3,33)	1 (3,33)	2 (3,33)
Toplam (%)	30 (100)	30 (100)	60 (100)

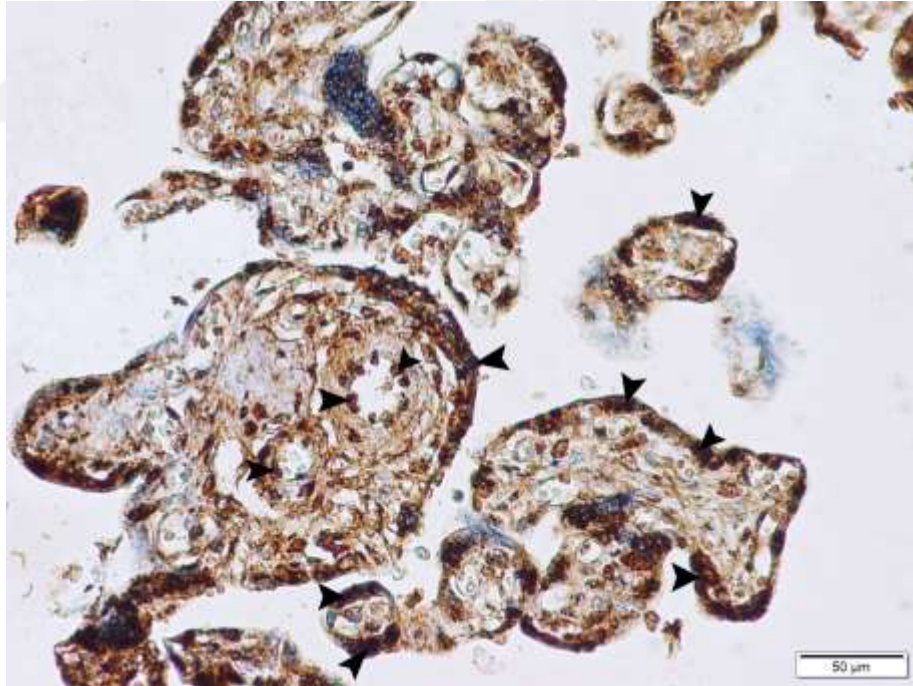
4.3. İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları

4.3.1 Ürotensin II İHC Boyama Bulguları

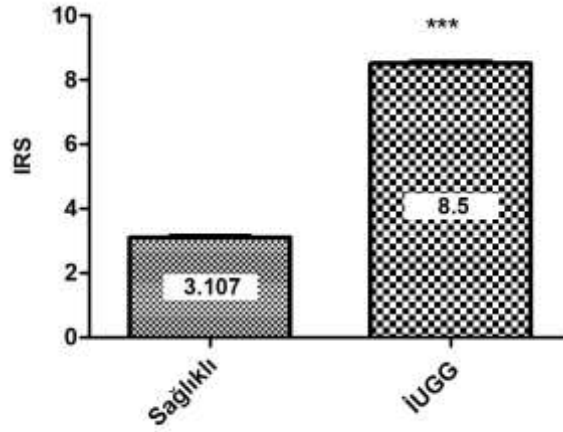
Plasentada yapılan UT II immünohistokimyasal boyama bulgularına göre; sağlıklı plasenta hücrelerinde az sayı ve yoğunlukta immünpozitiflik gözlemlendi (Şekil 4.29). İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında özellikle villuslarda damar endotelinde, sinsityal düğümlerde ve yer yer villus içerisindeki bağ doku hücrelerinin çoğunluğunda belirgin yoğunlukta boya tutan immünpozitif hücreler görüldü (Şekil 4.30). Ürotensin II'nin plasenta immünreaktif skor grafiği Şekil 4.31'de verildi. İntrauterin gelişim geriliği tespit edilen plasentalarda UT II'ye ait IRS değerleri sağlıklı gruptakilerle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.29. Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. **Boya:** Ürotensin II İHC. **Büyütme objektifi:** x10.

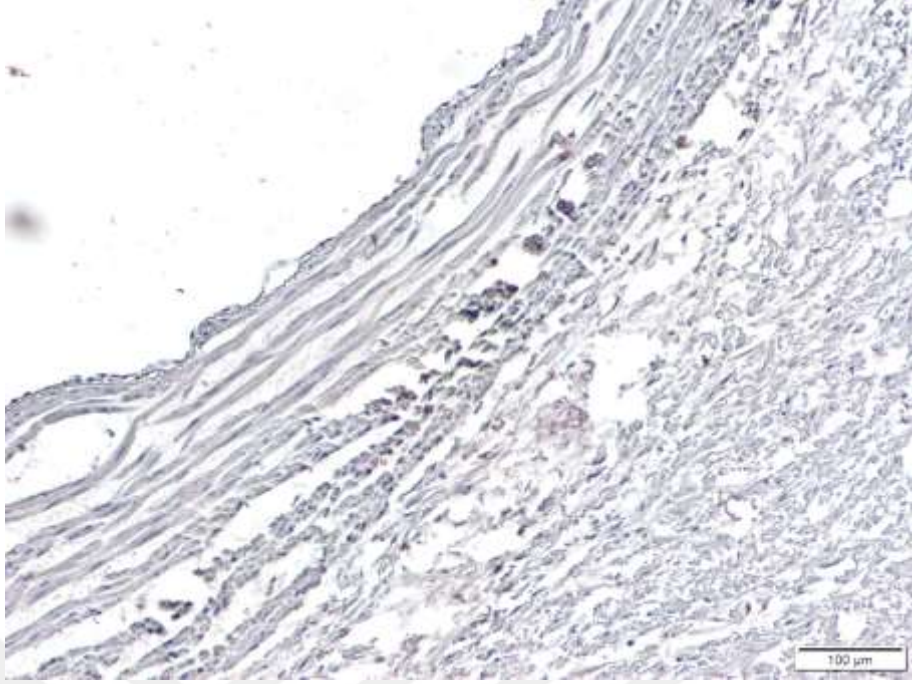


Şekil 4.30. İUGR'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ➤, immünpozitif hücreler. **Boya:** Ürotensin II İHC. **Büyütme objektifi:** x20.

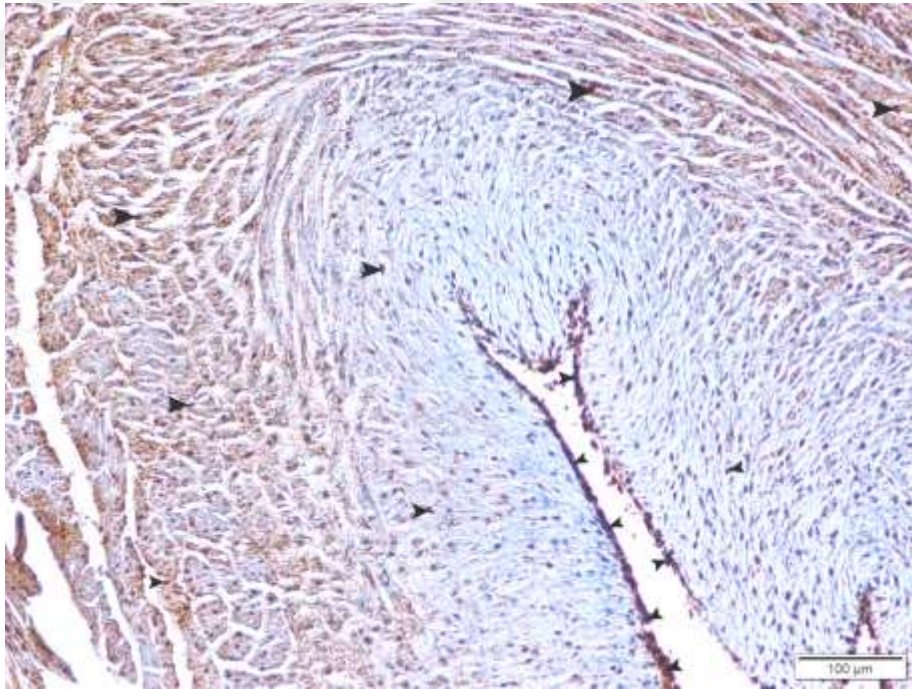


Şekil 4.31. Plasenta Ürotensin II IRS Grafiği

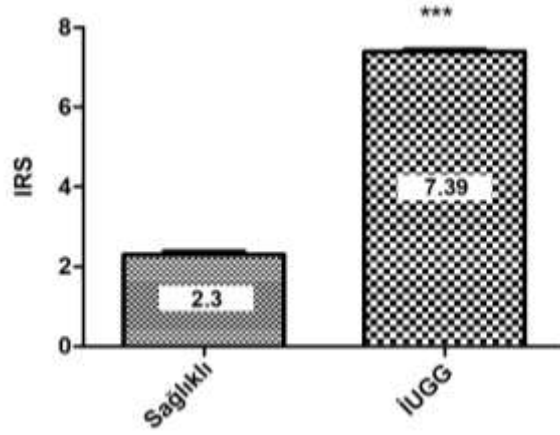
Göbek kordonunda yapılan UT II immünohistokimyasal boyama bulgularına göre; sağlıklı grupta, düşük oranda immünpozitif hücrelere rastlanırken (Şekil 4.32), İUGG'li grupta damar endotelinde ve yer yer damar çevresinde düz kas hücrelerinde belirgin sayıda ve yoğunlukta immünpozitif hücreler görüldü (Şekil 4.33). Ürotensin II'nin göbek kordonu immünreaktif skor grafiği Şekil 4.34'te verildi. Sağlıklı ve İUGG'li bebeklere ait göbek kordonlarında UT II ekspresyonunu gösteren IRS değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, İUGG'li bebeklere ait göbek kordonlarında UT II ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.32. Sağlıklı bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü. **Boya:** Ürotensin II İHC. **Büyütme objektifi:** x10.



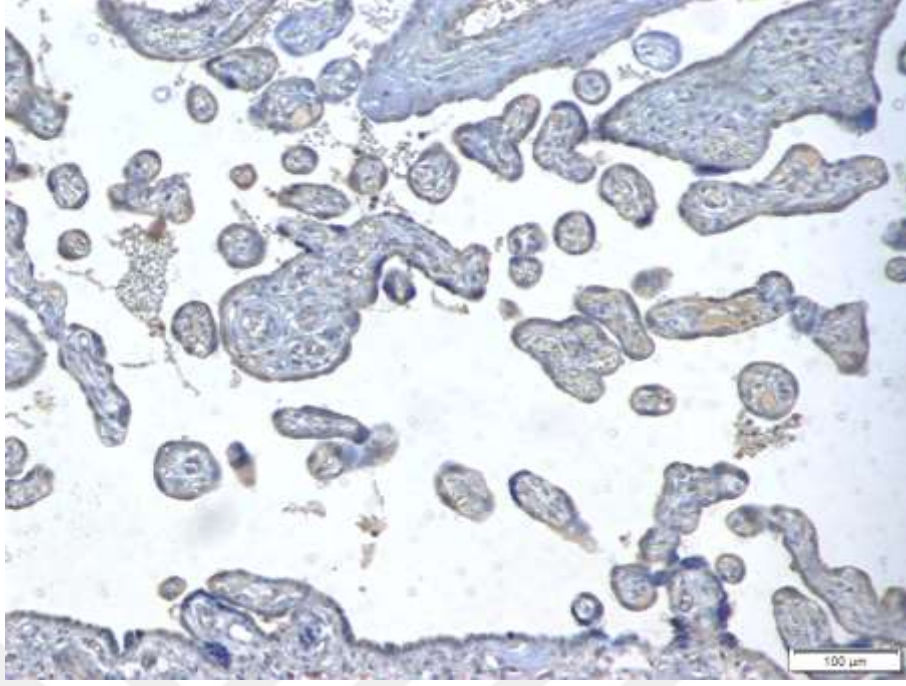
Şekil 4.33. İUGG'li bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü. ➤, immünpozitif hücreler. **Boya:** Ürotensin II İHC. **Büyütme objektifi:** x10.



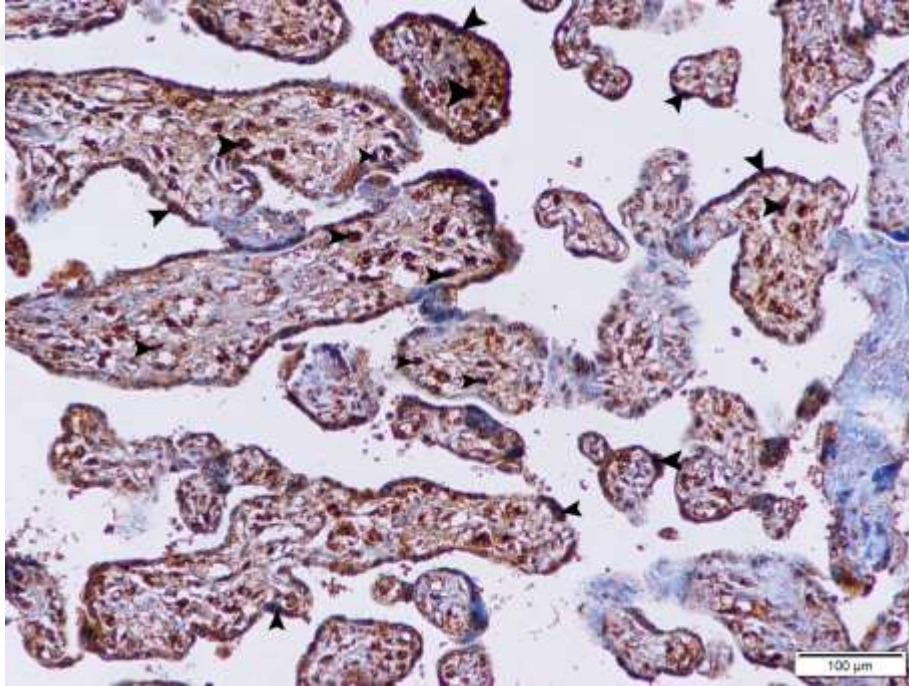
Şekil 4.34. Göbek kordonu Ürotensin II IRS grafiği.

4.3.2. Beclin 1 İHC Boyama Bulguları

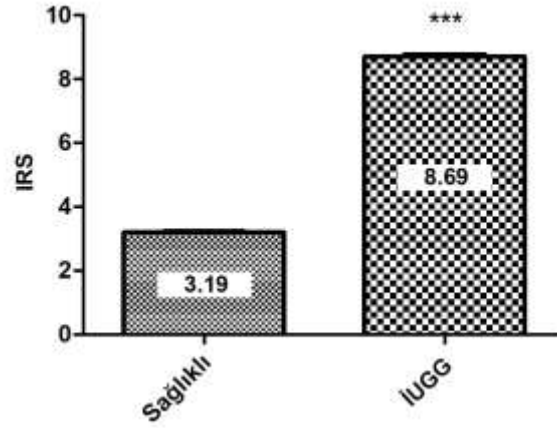
Plasentada yapılan Beclin 1 immünohistokimyasal boyama bulgularına göre; sağlıklı grupta nadiren immünpozitif hücreler gözlenirken (Şekil 4.35) İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe grubuna ait plasentalarda serbest villuslarda, sinsityal düğümlerde ve villus içerisindeki bağ doku hücrelerinde belirgin immünpozitif hücreler görüldü (Şekil 4.36). Beclin 1'in plasenta immünreaktif skor grafiği Şekil 4.37'de verildi. İntrauterin gelişim geriliği tespit edilen gebe plasenta örneklerine ait Beclin 1 ekspresyon IRS değerleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.35. Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. **Boya:** Beclin 1 İHC. **Büyütme objektifi:** x10.

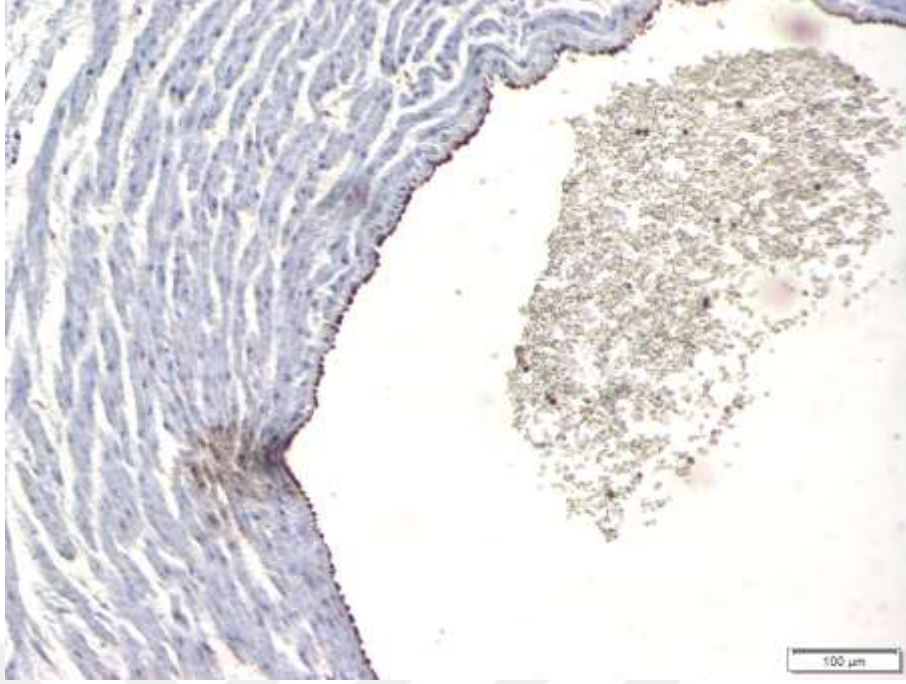


Şekil 4.36. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ➤, immünpozitif hücreler. **Boya:** Beclin 1 İHC. **Büyütme objektifi:** x10.

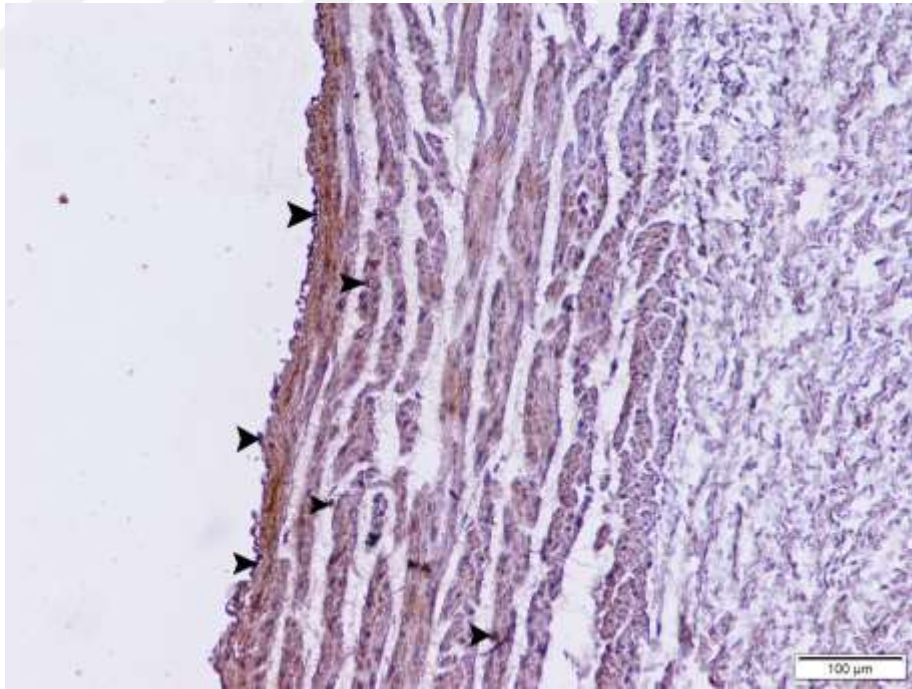


Şekil 4.37. Placenta Beclin 1 IRS grafiği.

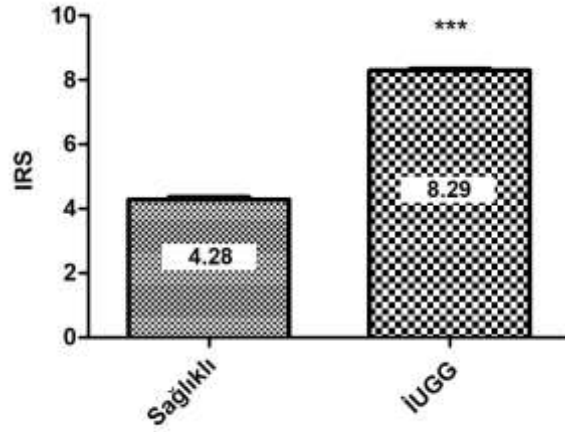
Göbek kordonunda yapılan Beclin 1 immünohistokimyasal boyama bulgularına göre; sağlıklı grupta immünpozitif hücrelerin sayı ve yoğunluğu düşük miktarda görülürken (Şekil 4.38), İUGG'li grupta damar endotelinde, damar duvarında, düz kas hücrelerinde artmış sayı ve yoğunlukta immünpozitif hücreler görülmekteydi (Şekil 4.39). Beclin 1 göbek kordonu immünreaktif skor grafiği Şekil 4.40'da verildi. İntrauterin gelişim geriliği tespit edilen bebeklere ait göbek kordonlarında, Beclin 1 IRS değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.38. Sağlıklı bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü. **Boya:** Beclin 1 İHC. **Büyütme objektifi:** x10.



Şekil 4.39. İUGG'li bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü. ►, immünpozitif hücreler. **Boya:** Beclin 1 İHC. **Büyütme objektifi:** x10.

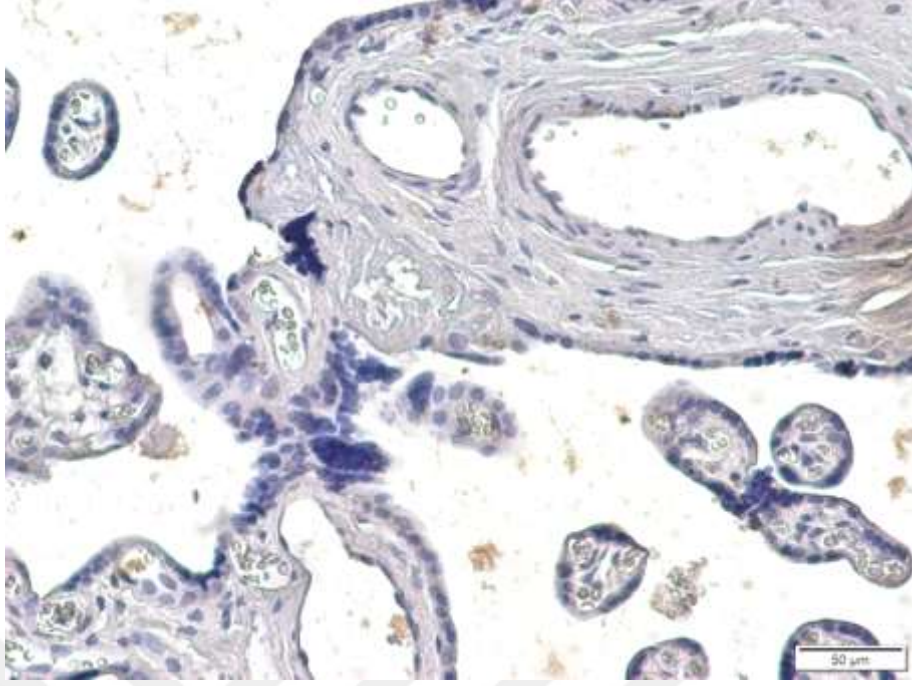


Şekil 4.40. Göbek kordonu Beclin 1 IRS grafiği.

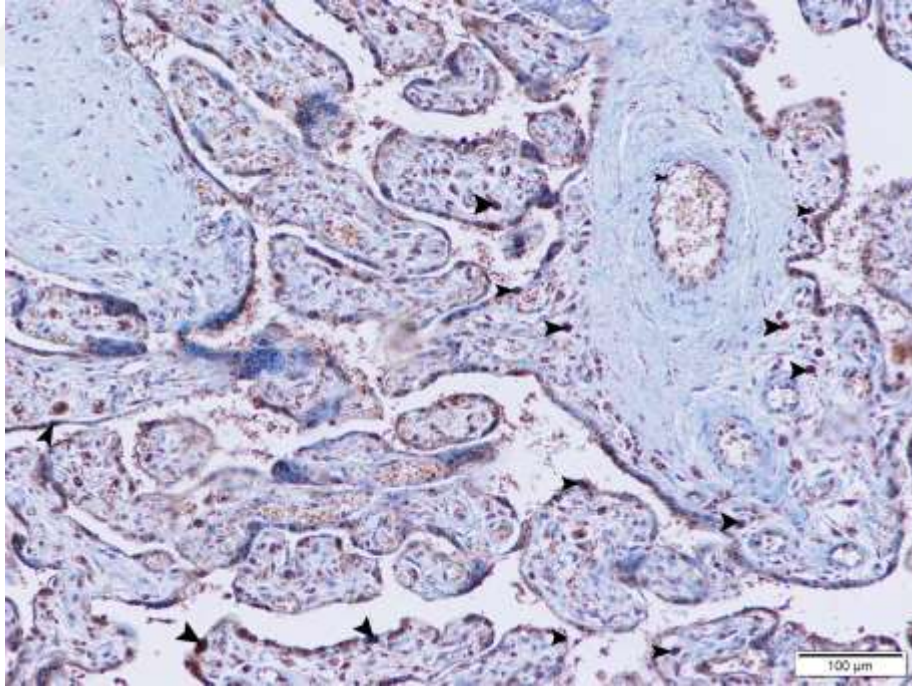
4.3.3. Kaspaz 3 İHC Boyama Bulguları

Plasentada yapılan kaspaz 3 immünohistokimyasal boyama bulgularına göre; sağlıklı grupta çok az sayıda sinsityal düğümlerde immünpozitif hücreler gözlenirken (Şekil 4.41) İUGG'li gruba ait plasentaların kök villus ve serbest villuslarında villus içerisindeki bağ doku hücrelerinde belirgin sayı ve yoğunlukta immünpozitif hücreler görüldü (Şekil 4.42). Kaspaz 3 plasenta immünreaktif skor grafiği Şekil 4.43'de verildi.

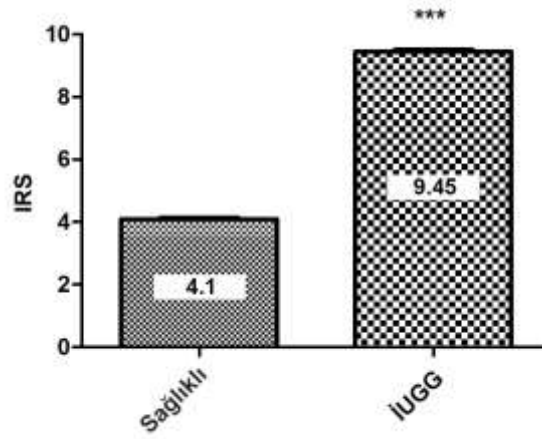
Plasentada kaspaz 3 ekspresyonu IRS değerleri, kontrol grubuna kıyasla İUGG grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldi ($p < 0.001$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.41. Sağlıklı gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. **Boya:** kaspaz 3 İHC. **Büyütme objektifi:** x10.

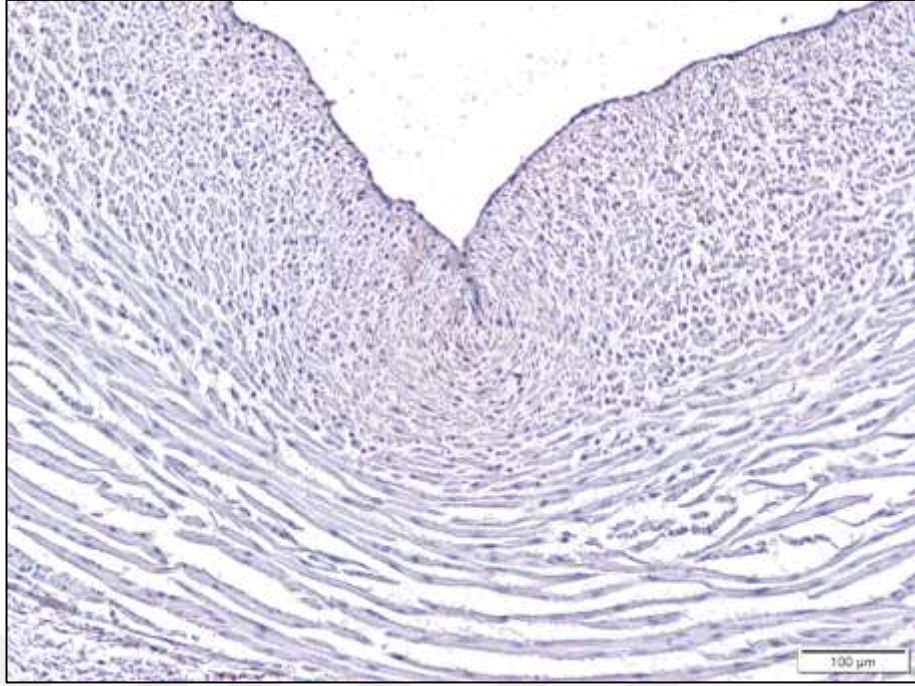


Şekil 4.42. İUGG'li gruba ait plasentanın ışık mikroskopik görüntüsü. ➤, immünpozitif hücreler. **Boya:** kaspaz 3 İHC. **Büyütme objektifi:** x10.

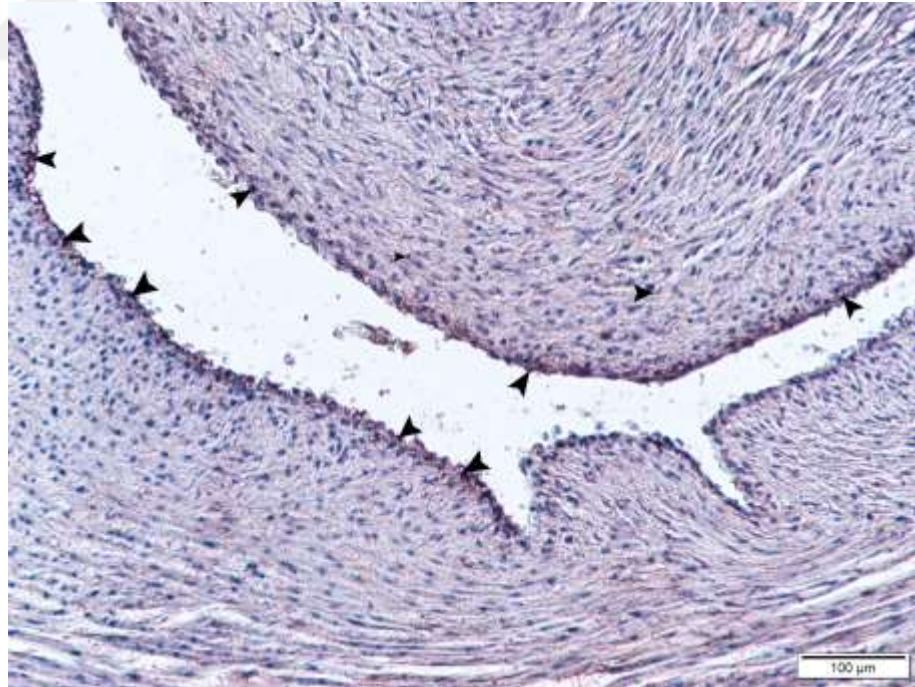


Şekil 4.43. Placenta kaspaz 3 IRS grafiği

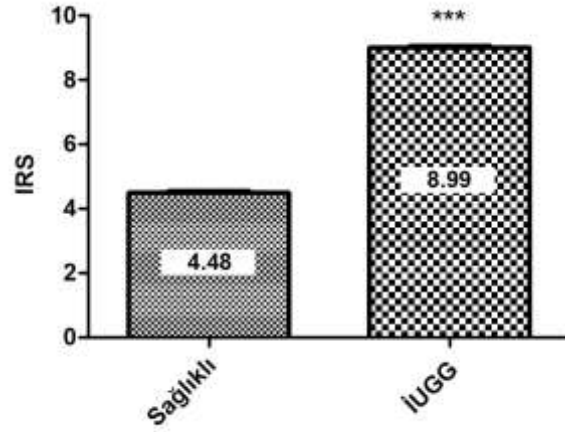
Göbek kordonunda yapılan kaspaz 3 immünohistokimyasal boyama bulgularına göre; sağlıklı bebeklere ait göbek kordonu damar duvarında az sayı ve az yoğunlukta immünopozitif hücrelere görülürken (Şekil 4.44), İUGG'li grupta damar endotelinde damar duvarında düz kas hücrelerinde çok sayıda ve yoğunlukta immünopozitif hücreler görüldü (Şekil 4.45). Kaspaz 3 göbek kordonu immünreaktif skor grafiği Şekil 4.46'da verildi. İntrauterin gelişim geriliği tespit edilen bebeklere ait göbek kordonlarında kaspaz 3 ekspresyonunu gösteren IRS değerleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldi ($p<0.001$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.44. Sağlıklı bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü. **Boya:** kaspaz 3 İHC.
Büyütme objektifi: x10.



Şekil 4.45. İUGG'li bebeklere ait göbek kordonu ışık mikroskopik görüntüsü. ➤, immünpozitif hücreler. **Boya:** kaspaz 3 İHC. **Büyütme objektifi:** x10.



Şekil 4.46. Göbek kordonu kaspaz 3 IRS grafiği.

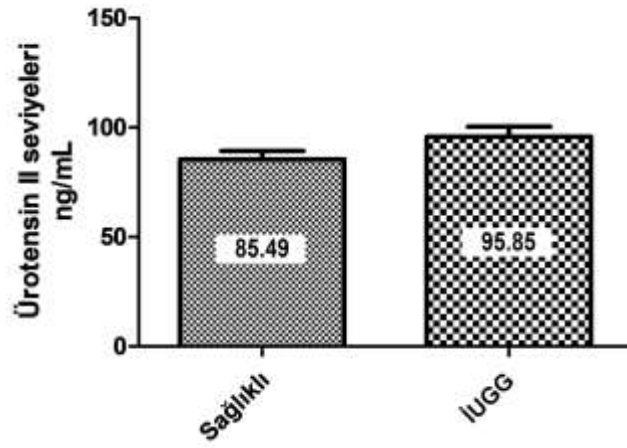
Tablo 4.4. Plasenta ve Göbek Kordonunda İmmünreaktif Skor Sonuçlarını Gösteren Tablo

Doku Tipi	Antibody	Sağlıklı	İUGG	p değeri
Plasenta	Ürotensin II	3,1	8,5	<0,001 ***
	Beclin 1	3,2	8,7	<0,001 ***
	Kaspaz 3	4,1	9,5	<0,001 ***
Göbek	Ürotensin II	2,3	7,4	<0,001 ***
	Beclin 1	4,3	8,3	<0,001 ***
	Kaspaz 3	4,5	9,0	<0,001 ***

4.4. Biyokimyasal Bulgular

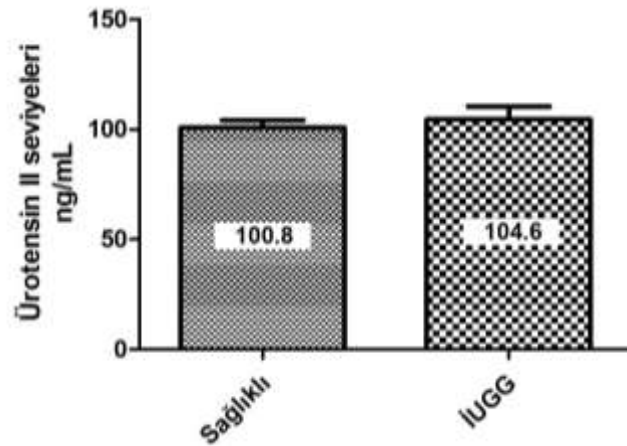
4.4.1 Ürotensin II Analiz Bulguları

Maternal serum UT II seviyelerinde, sağlıklı ve İUGG'li hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 4.47) (Tablo 4.3).



Şekil 4.47. Maternal serum Ürotensin II düzeyleri.

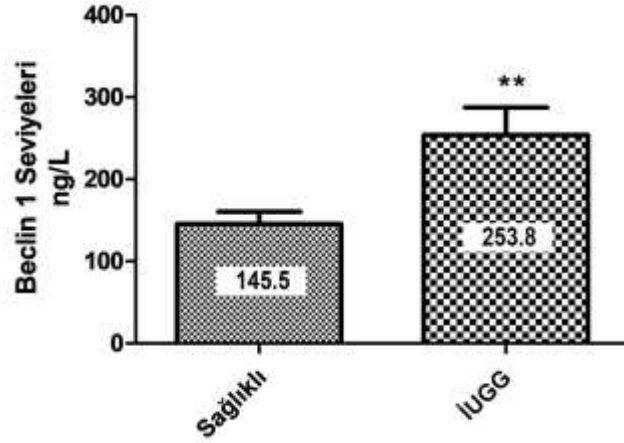
Göbek kordonu UT II seviyelerinde, sağlıklı ve İUGG'li grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi ($p > 0,05$) (Şekil 4.48) (Tablo 4.3).



Şekil 4.48. Göbek kordonu Ürotensin II düzeyleri.

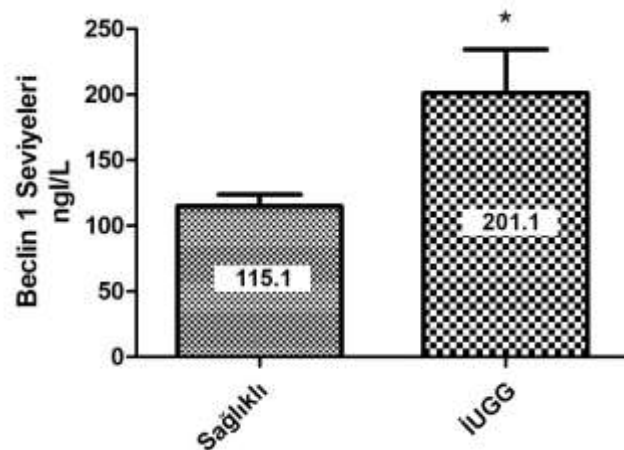
4.4.2. Beclin 1 Analiz Bulguları

Maternal serum Beclin 1 seviyelerinin, İUGG olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirledik ($p < 0,01$) (Şekil 4.49) (Tablo 4.5).



Şekil 4.49. Maternal serum Beclin 1 düzeyleri

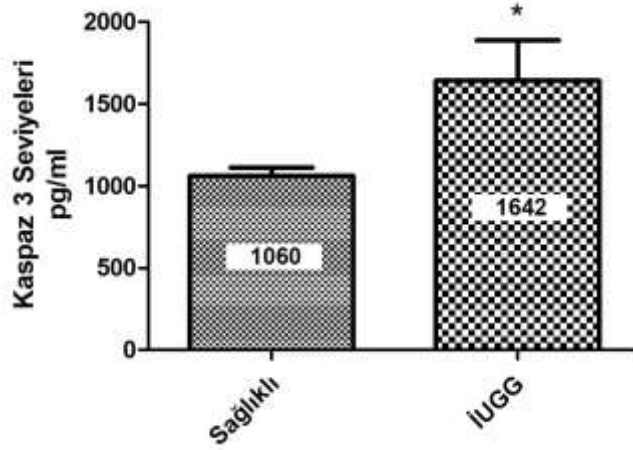
Göbek kordonu serum Beclin 1 seviyelerinin, İUGG olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirledik ($p < 0,05$) (Şekil 4.50) (Tablo 4.5).



Şekil 4.50. Göbek kordonu serum Beclin 1 düzeyleri

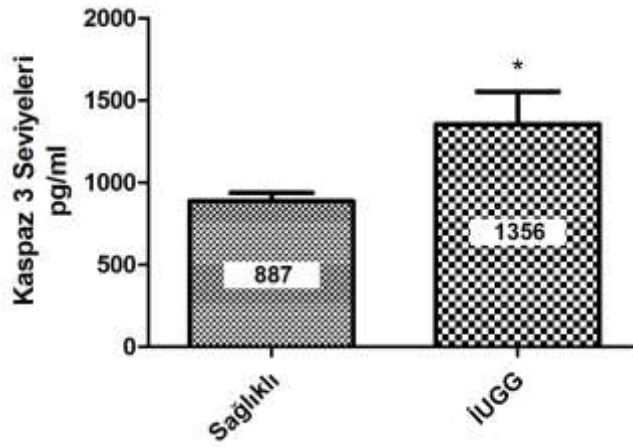
4.4.3. Kaspaz 3 Analiz Bulguları

Maternal serum kaspaz 3 seviyelerinin, sağlıklı ve İUGG'li hastalar arasındaki değerlendirilmesinde sağlıklı gruba göre İUGG grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Şekil 4.51) (Tablo 4.5).



Şekil 4.51. Maternal serum kaspaz 3 düzeyleri

Göbek kordonu kaspaz 3 seviyelerinin, sağlıklı ve İUGG'li grup arasında yapılan değerlendirilmesinde sağlıklı gruba göre İUGG grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Şekil 4.52) (Tablo 4.5).



Şekil 4.52. Göbek kordonu serum kaspaz 3 düzeyleri

Tablo 4.5. Sağlıklı ve İUGG'li Gebelere Ait Maternal Serum ve Göbek Kordonu Serum Düzeylerinin Karşılaştırmalı İstatistik Tablosu.

Serum Tipi	Antibody	Ortalama $\pm$ Standart Hata (SEM)		t	df	R ²	P değeri
		Sağlıklı	İUGG				
Maternal Serum	Ürotensin II	85,49 $\pm$ 3,881	95,85 $\pm$ 4,547	1,77	42	0,6674	0,0904
	Beclin 1	145,5 $\pm$ 15,05	253,8 $\pm$ 33,52	2,94	42	0,1715	0,0052 **
	Kaspaz 3	1060 $\pm$ 52,07	1642 $\pm$ 247,1	2,30	42	0,1122	0,0262 *
Göbek Kordon Serumu	Ürotensin II	100,8 $\pm$ 3,381	104,6 $\pm$ 5,85	0,56	52	0,0060	0,5775
	Beclin 1	115,1 $\pm$ 8,824	201,1 $\pm$ 33,4	2,49	42	0,1288	0,0168 *
	Kaspaz 3	887 $\pm$ 49,67	1356 $\pm$ 197,7	2,30	42	0,1121	0,0263 *

5. TARTIŞMA

İntrauterin gelişme geriliği, perinatal mortaliteyi yaklaşık %10-%25 oranında ve yenidoğan morbiditesini de yaklaşık olarak %50-%75 oranında artırmaktadır. İntrauterin gelişme geriliği, dolaylı yoldan fakat önemli derecede yenidoğan ölümlerine sebebiyet vermektedir. Dünya genelinde yapılan araştırmalarda, yenidoğan ölümlerinde %80'den daha fazlasında, düşük doğum ağırlıklı fetüs tespit edilmiştir [280-283]. İntrauterin gelişme geriliği ile doğan bir bebeğin, günümüzde çokça mücadele edilen diabetes mellitus ve kalp hastalığına yatkın bireylerin artmasına sebep olduğu artık bilinen bir gerçektir [284].

Gebelik takibi sırasında gebelik yaşına göre fetüsün normal büyüme eğrisinden progresif olarak sapması fetüste düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilir. Bu durum gestasyonel yaş ile birlikte değerlendirildiğinde fetüsün ağırlığının, 10. persentilin altında olması, intrauterin gelişme geriliği olarak değerlendirilir [285]. Gebeliklerin yaklaşık %5'inde görülen İUGG, fetüsün beklenen düzeyde büyüüp gelişmemesine bağlı olarak morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır [286]. İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebeliklerde sağlıklı gebeliklere göre ölü doğum oranının fazla olması [286, 287] erken tanı ve tedavinin ne kadar elzem olduğunu göstermektedir. Tanıyı doğru koymada ultrasonografik olarak fetüsün biyometrik vücut ölçümlerinin yanı sıra, gestasyonel yaşın bilinmesi çok önemlidir. Ultrasonografik incelemede fetüsün biparyetal çapı, femur uzunluğu ve baş popo mesafesi temel alınarak bu ölçümlerin düzenli bir şekilde yapılması ile İUGG için erken tanıda çok kıymetlidir. Buna ilaveten doppler ultrasonografi ile umbilikal arter, orta serebral arter, duktus venosus ve uterin arter gibi damarların kan akım örnekleme testi tanıyı kolaylaştıran diğer yöntemlerdendir [288, 289].

Geçmişte yapılan çalışmalarda İUGG'li bebeklerde, plasental faktörlerin etiyolojide rol oynayabileceği üzerinde durulmazken [290], son yıllarda plasental patolojilerin İUGG oluşumunda önemli rol oynadığı kabul edilmektedir [16, 291].

İntrauterin gelişim geriliği tespit edilen olgularda, fetüsün büyümesini olumsuz yönde etkileyen çeşitli etiyolojik sebepler görülmüştür. Bunlar arasında maternal,

plasental, fetal ve genetik pek çok faktör utero-plasental dolaşım yetersizliğine neden olmaktadır. Maternal faktörlerin içinde anne yaşının 16'dan az ya da 35'den yüksek olması, yüksek rakımda yaşama, annede hipertansiyon, astım, diyabet gibi hastalıklar ve annenin bağımlılık yapan madde kullanımı gibi sebepler sayılabilir. Plasental faktörler için spiral arterin gelişim ve perfüzyonunda aksama, avasküler villus durumları, sinsityal düğüm artışları, sitotrofoblast hücrelerinde beklenen azalmanın olmaması ve kalınlaşmış sitotrofoblast bazal membranı sayılabilir. İlâveten plasental hemanjiom, plasental enfeksiyonlar, göbek kordonu yapı ve damar anomalileri örnek verilebilir [103, 290, 291].

İntrauterin gelişme geriliğine neden olan fetal faktörler arasında, kromozomal anomaliler, genetik sendromlar, majör konjenital anomaliler, çoğul gebelikler ve fetal metabolik problemler yer almaktadır [103, 292]. Ayrıca, plasental 11 Beta Hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 mRNA seviyelerinin düşmesi ve Plasental büyüme faktörünün düşük ekspresyonları da İUGG etiyojisinde yer alır [34, 293].

Ortaya çıkan İUGG, fetüsün vücut organ ve yapılarının asimetrik ya da simetrik bir şekilde küçük gelişmesine yol açar. Kronik yüksek tansiyon, ileri düzeyde yetersiz beslenme ve genetik sebepler asimetrik İUGG'ye neden olurken, erken dönem intrauterin enfeksiyonlar, anemi, annede madde bağımlılığı ve kromozomal anomaliler simetrik İUGG'ye yol açar. İntrauterin gelişme geriliği, bebeklerde kısa ve uzun vadeli problemlere yol açmaktadır. Metabolik ve kronik rahatsızlıklar, motor becerilerin yeterli gelişmemesi, yetersiz nöronal gelişime bağlı anlama kavrama ve entelektüel zekâ başarısının düşük olması örnek verilebilir [294].

Bununla birlikte, çoğunluğu idiopatik olarak tanımlanan İUGG vakaları için daha fazla klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu noktada, yöntem kolaylığı nedeniyle maternal serum ve göbek kordon serumu üzerinden biyokimyasal çalışmalar genellikle tercih edilmektedir. Ancak ortaya çıkan sonuçlar yüzeysel kalmaktadır, yeterli ve açıklayıcı veriler sunamamaktadır. Bu noktada plasentanın kendisi üzerinde yapılacak histopatolojik ve moleküler incelemeler bize daha kesin ve de daha net bilgiler verecektir. Bu amaçla çalışmamızda, UT II'nin İUGG gelişimindeki rolünü, otofaji ve apoptoz ile ilişkisini İUGG tanısı almış gebelerde, hem plasenta ve göbek

kordonu dokusunda histolojik ve immünohistokimyasal olarak, hem de maternal ve göbek kordon serumunda biyokimyasal olarak inceledik.

Bir gebeliğin başarılı bir şekilde sonlanıp sağlıklı bir yenidoğanın dünyaya gelmesi için, embriyo gelişiminin, plasenta oluşumunun ve maternal endometriyumdaki desidualizasyonun birbiri ile mükemmel bir uyum göstermesi gerekir. Desidualizasyon gebelik boyunca devam eder ve trofoblast hücrelerince maternal endometriyum istilaya uğrar. Trofoblastik invazyondan sonra miyometriyumun iç üçte birlik kısmında spiral arterlerin fizyolojik gelişimi tamamlanır. İnterstisyel ve endovasküler trofoblast istilasıyla birlikte radyal spiral arterler ile uteroplakental arterler intervillöz aralık sayesinde bağlantı kurarlar. Spiral arterlerin başarılı bir uteroplakental dolaşımı sağlayabilmesi için, plakental yatağa hem interstisyel hem de intravasküler sitotrofoblast invazyonu gereklidir. Uteroplakental dolaşımda, gelişim aşamasındaki herhangi bir basamaktaki aksama plakantasyon bozukluğa ve beraberinde intrauterin dönemde gelişme geriliğine sebep olur [295].

Yapılan araştırmalarda, plasenta örneklerinde histopatolojik analizlerde gözlenen hızlanmış villus olgunlaşmaları, fetal vasküler malperfüzyon, villus ödemi, fibrin birikimleri, sinsityal düğüm artışları İUGG ile ilişkilendirilmiştir [296, 297]. Çalışmamızda, klinik olarak İUGG tanısı almış gebelerin plakentalarında yaptığımız histolojik incelemelerde literatürle uyumlu olarak hızlanmış villus olgunlaşması, yapışmış villus yapıları, intravillöz ve perivillöz fibrin birikimleri, avasküler, küçük ve gelişmemiş villuslar, gelişmemiş damar ağının izlendiği kök villuslar, ödem görülen serbest villuslar ve kalınlaşmış sinsityal düğüm yapılarını tespit ettik. Bu bulgular İUGG grubuna ait plakentaların, hastalığın bulgularını yansıttığını göstermektedir. Buna ilaveten makroskopik plasenta örneklerinin de sağlıklı gruba kıyasla küçük olması, İUGG grubundaki bulguları desteklemektedir.

Vakalarımızın histolojik olarak incelemeleri sırasında, intravillöz ve perivillöz fibrin birikiminin İUGG'li grupta sağlıklı gruba kıyasla yüksek olması dikkat çekiciydi. Demirhan'ın yaptığı derlemede plakentada yer yer koryon plağı ile intervillöz alan arasında bir miktar fibrin birikiminin doğal olabileceği belirtilmektedir [298]. Ancak bunun varlığının derecesi net değildir. Park ve ark. da yapmış oldukları

çalışmada villöz fibrin birikimi ve perivillöz fibrin depolanmasını önemli ölçüde artmış olarak bulmuşlardır [291]. Son yıllarda literatüre eklenen İUGG ile ilgili çalışmalarda da plasentaların çeşitli yerlerinde fibrin depolanma artışları tespit edilmiş [299] ve artan fibrinin fetal prognoza etkisinin kötü olduğu gösterilmiştir [123, 124]. Biz de çalışmamızda, İUGG’li plasentalarda belirgin bir intravillöz ve perivillöz fibrin birikimi tespit ettik.

Malperfüzyon olarak, villus hipovasküleritesi, damarsız villus yapıları, kapillerlerin sinsityotrofoblastlara optimal uzaklıktan daha fazla olması, terminal villus yetmezliği de bu grupta değerlendirilmiştir. Fetüs canlılığının idamesi için gerekli olan feto-maternal besin alışverişi, plasentadaki iyi gelişmiş bir damar ağına bağlıdır. Malperfüzyon bu sebeple fetüste iyi beslenememeye yol açarak İUGG’ye neden olmaktadır. Literatürde de plasentadaki kötü damarlanmanın çok çeşitli patolojilere sebep olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur [300, 301]. Villus gelişiminin kendini tamamlayamaması da kötü damarlanma ile neticelenmektedir [302]. Bu da plasentanın fizyolojik gelişimini sekteye uğratarak plasentada fonksiyon kaybına sebep olmaktadır [303]. Villus olgunlaşmasındaki gecikme, villus stromasında artışa ve merkezi kılcal damarlarda azalmaya ve vaskülosinsityal membran azalmasına sebep olur. Sonuç olarak da fetoplasental madde alışverişi yetersiz kalır [304]. Maternal vasküler malperfüzyonun başta gelen sebepleri arasında spiral arter akım yetersizliği gösterilmiştir [305]. Bunlardan kısmi olanı villöz olgunlaşmanın hızlanmasına sebep olur. Bunun olumsuz yansıması da gelişimini fizyolojik ve histolojik anlamda tamamlamış bir plasentada görülmesi gereken spiral arterlerden düşük hız, yüksek hacimli anne kan akışından villusların yeterli miktarda yararlanamaması demektir. Çalışmamızda da İUGG grubuna ait plasentalarda, malperfüzyonlu villus miktarının kayda değer seviyede yüksek olduğunu gözlemledik.

Histopatolojik bulgularımız arasında yer alan villus ödemi çeşitli plasenta patolojilerinde rapor edilmiştir. Bu durumun uzun vadeli nörogelişim kusurlarına ve fetal asidemi gibi morbiditelere sebep olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [306-308]. Park ve ark.’nın plasenta üzerine yapmış oldukları çalışmada normal plasentalarda %16.7 oranında, İUGG plasentaların ise %11.1’inde villöz ödem tespit edilmiştir [291]. Biz de İUGG’li plasentalarda %13 oranında şiddetli villöz ödem

varlığını belirledik. Yine İUGG'li plasentalarda %16 oranında ve sağlıklı plasenta villuslarında % 13 oranında orta derecede villöz ödem tespit ettik. Bu durum hasta grubundaki villöz ödemin İUGG ile ilişkili olduğunu düşündürdü.

Villus yüzeyinde normal olarak bulunan nükleus grupları sinsityal düğümleri oluşturur. Sinsityal düğümler ve onları takip eden nükleus içermeyen düz kısmı olan vaskülosinsityal membran difüzyonda önemli rol oynamaktadır. Uteroplasental iskemi varlığında ve trofoblastik iskemi varlığında plasental sinsityal düğümlenmelerin arttığı bildirilmiştir [309]. Bazı çalışmalarda anlamlı farklar bulunamazken [310], literatürde artışların olduğu yayınlar da mevcuttur [165]. İntrauterin gelişme geriliği üzerine ülkemiz kaynaklı başka bir çalışmada plasental sinsityal düğümlerin arttığı gösterilmiştir [118]. Bizim çalışmamızda da İUGG'li grupta sinsityal düğümlerin sayısında bir artış söz konusuydu. Ancak bu artış sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Maternal kan, spiral arterler aracılığı ile intervillöz mesafeye dökülür. Spiral arterlerin çıkış noktalarının bir huni şeklini alması maternal kan akımını yavaşlatır. Plasental villus kapillerleri ile bu aralıktan fetomaternal madde difüzyonları gerçekleşir [311]. Rainey ve ark.'ı yapmış oldukları bir çalışmada, İUGG'li plasenta örneklerinde villus gelişimlerinin kötü olmasının, intervillöz mesafelerinin olması gerekenden daha küçük kalmasına neden olarak, iletkenlik ve difüzyonda yetersizliğe yol açtığını savunmuşlardır [141]. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, mekonyumlu doğumlardan elde edilen plasenta örneklerindeki histopatolojik incelemelerde %19.5 oranında intervillöz mesafenin artmış olduğu gösterilmiştir [312]. Yaptığımız çalışmada da idiopatik İUGG olan plasenta örneklerinde intervillöz aralığın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını gözlemledik.

İntrauterin gelişme geriliğinde plasental histolojik bulgularının yanı sıra göbek kordonuna ait histolojik bulgular da önem arz etmektedir. Literatürde göbek kordonu üzerine plasenta kadar çok çalışma bulunmamaktadır. Sharony ve ark. göbek kordonu üzerine yapmış oldukları bir çalışmada Warton jelini, preeklampsili İUGG ve yalnızca İUGG vakalarında önemli ölçüde azalmış olarak bulmuşlardır. Bu bulguları İUGG'li olmayan preeklampsilerde pozitif değildir. Aynı çalışmada İUGG'li göbek kordonu

damar duvarlarında da incelmeler gözlemlenmişlerdir [284]. Jakó ve ark.'nın İUGG'li plasenta ve göbek kordonları üzerine yaptıkları çalışmada, göbek kordon arter lümeninin önemli ölçüde daraldığını savunmuşlardır. Arter damar duvar kalınlığını da azalmış olarak bulmuşlardır fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemlenmişlerdir [104]. Yaptığımız çalışmada, İUGG'li gruba ait göbek kordonlarının ven duvarlarında inceme ve arter lümenlerinde daralmaların varlığını tespit ettik. Bu değişiklikler sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlıydı. Yaptığımız ölçümler sonucunda sağlıklı ve İUGG'li gruba ait göbek kordonlarının arter duvar kalınlıkları arasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik.

Göbek kordonlarından alınan kesitlerin incelenmesi ile sağlıklı ve İUGG'li gruba ait göbek kordonu damar sayılarında da farklılıklar tespit ettik. Bunlardan bazıları normalde olması gereken 2 arter 1 ven yapısının yerine, 1 arter 1 ven veya fazladan dördüncü bir damar varlığı şeklindeydi. Ülkemiz kaynaklı bir çalışmada 300 göbek kordonunun incelenmesiyle sadece 2 vakada tek umbilikal arter gözlemlenmiştir. Fakat buradaki çalışmada vakaların hepsi İUGG'li değildir [313]. Çalışmamızda sağlıklı grupta yalnızca 2 adet göbek kordonunda damar sayılarında farklılık gördük % 93'ü normal 2 arter 1 ven yapısındaydı. İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen bebeklere ait göbek kordonlarının yaklaşık % 17'sinde damar sayılarında farklılıklar söz konusuydu. Bu damar patolojilerinin fetüsün beslenmesini olumsuz etkileyerek İUGG'ye sebep olabileceği sonucuna vardık.

Plasenta damarlanma yönünden gelişmiş bir organdır. Anne ile fetüs arasında kurulmuş binlerce damar ağı sayesinde fetüse sürekli besin, oksijen gibi önemli molekül ve bileşikler taşınırken ters yönde gelişmiş akım yönü ile de fetüsten atık ürün ve karbondioksitin uzaklaştırılması sağlanır. Bu derece yüksek damarlı bir yapının damar ilişkili patolojilerden doğrudan etkilenmesi yüksek bir beklentidir. Gerçekten de İUGG ile yapılan araştırmalarda endotelin 1 gibi vazokonstrüktör ve nitrik oksit gibi vazodilatör ajanlarla ilişkisi üzerine durulmuştur [314, 315]. Vasküler sistemler üzerinde rol oynayan bir diğer önemli ajan ise değişken durumlarda vazokonstrüktör ya da vazodilatör olarak da davranabilen, bilinen en güçlü vazokonstrüktör ajanlardan biri olan UT II'dir. İntrauterin gelişim geriliği ile UT II'nin ilişkilendirildiği bir çalışmada, maternal serumda UT II seviyeleri araştırılmış ve bu ajanın İUGG'de rol

oynayabileceği düşünülmüştür [12]. Ancak bu konuda yapılan araştırma yalnızca tüm anne kan havuzu içinden alınmış maternal serumda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada maternal serumda UT II seviyelerinde, İUGG'li ve sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da, çalışmanın sadece maternal serum üzerinde tek yönlü bir değerlendirme ile yapılmış olması bu bulgunun yeteri kadar irdelenmediğini göstermektedir. Önemi klinisyenler açısından tartışılmaz olan bu molekülün patofizyolojisi açısından tam bir netlik ortaya konulamamıştır. Vücutta birçok noktada anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ürotensin II, merkezi sinir sistemi dahil, akciğer, kalp, böbrek, dişi ve erkek genital sisteminin bazı noktalarında olmakla beraber vasküler sistemin periferinde çoğunlukla bulunmaktadır [316-318]. Vücutta UT II metabolizmasındaki değişiklikler pek çok klinik yansımalarla sebep olmuştur. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki ülser, varis kanamaları, kardiyovasküler sistemle ilgili hastalıklar dahil böbrek rahatsızlıkları ve daha pek çok yerde hasara neden olmuştur [319]. Ürotensin II üzerine yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğunun preeklampsi ile sınırlı kalması bizi bu çalışmayı yapmaya yönlendirmiştir. Çok güçlü bir vazokonstriktör olmasına karşın, vazodilatasyona da sebep olması bu molekülü hayli şaşırtıcı kılmaktadır. Hücre içi kalsiyumunu artırarak vazokonstrüksiyona neden olurken, diğer taraftan nitrik oksit salınımının artmasıyla sonuç vazodilatasyon şeklinde yansımaktadır [320, 321]. Ayrıca UT II'nin normal plazma seviyesi sağlıklı bireylerde yüksek seyretmemektedir [322].

Ürotensin II ile yapılan çalışmalar özellikle kardiyovasküler sisteme yoğunlaşmış olmakla beraber neslin devamı için majör önem arz eden sistemlere yöneltildiği de kayda değer olacaktır. Biz yapmış olduğumuz çalışmada, hem plasenta ve göbek kordonu dokularında immünohistokimyasal olarak hem de maternal ve göbek kordon kanı düzeyinde biyokimyasal olarak UT II'nin İUGG ile ilişkisini araştırdık. Elde ettiğimiz bulgularda, serum örneklerinde anlamlılık görülmeyen UT II seviyelerinin, İUGG'li gebe grubuna ait plasenta ve göbek kordonu dokularında belirgin şekilde eksprese edildiğini gözlemledik. İmmünohistokimyasal boyama bulgularında görülen pozitif hücre ve yoğun tutulumun, bu molekülün dokudaki artmış ekspresyonun, serum örneklerine yansımadığını göstermektedir.

Plasental kusurlar içinde önemli bir yer tutan preeklampsili vakalarında yapılan bir çalışma UT II'nin ciddi preeklampsili plasentalarda ekspresyon seviyelerinin arttığını ortaya koymuştur. Üstelik bu durumun ciddi preeklampsili vakalarında otofaji markırı LC3 seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğine vurgu yapılmıştır [19]. Anlaşılabacağı üzere UT II otofaji gibi önemli hücresel olaylarda anahtar bir molekül ya da bir belirteç olabilir.

Otofaji; hücre içinde bulunan molekülün ve organellerin bir kesecik içine alınarak lizozomlara yönlendirilmesi ve lizozomla birleşerek parçalanmasını sağlayan bir mekanizmadır [323]. Bu yolla yaşlanmış organeller ve hatalı moleküller hücrede daha ileri problemlere yol açmadan ortadan kaldırılır. Normal şartlarda sağlıklı hücrelerde de meydana gelmektedir. Bu yol hücresel açlık durumlarında enerji eldesi için de kullanılan bir yoldur. Normal şartlarda denge durumunda olan bu mekanizma kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıklar gibi patolojik durumlarda bozulmaktadır. Oksijenizasyonun azlığı veya açlık durumlarında otofaji, aktive olarak hücreyi programlı şekilde ölüme götüren diğer bir mekanizmadır [324]. Bu açıdan artmış otofaji hücresel hasar hakkında bilgi vericidir. Nitekim oksidatif stres ile ilişkili pek çok çalışmada hasarın boyutu hakkında bilgi edinmek için özellikle Beclin 1 gibi belirleyici otofaji markırları tercih edilmektedir [325]. Yine yapılan başka bir araştırmada preeklampsili gebelere ait plasenta örneklerinde Beclin 1'in arttığı gösterilmiştir [326]. Otofaji markırlarının özellikle sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve ekstrasillöz trofoblastlarda arttığı gözlemlenmiştir [327]. Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada İUGG'li hastaların plasentaları elektron mikroskopik olarak incelenmiş ve çeşitli otofaji proteinlerinin arttığı tespit edilmiştir [328]. Bu çalışmada da bizim bulgularımıza benzer şekilde tutulum, sinsityotrofoblast tabakasında yoğunlaşmıştır.

Beclin 1, dokuda hücre hasarı hakkında bilgi edinmek için iyi bir biyomarkırdır. Biz de İUGG'li gebelere ait plasenta ve göbek kordonlarında, Beclin 1 ekspresyonunu sağlıklı gruba göre artmış olarak bulduk ve tutulumun literatürle uyumlu bir şekilde sinsityotrofoblast tabakasında olduğunu gözlemledik. Ayrıca hem maternal hem de göbek kordonu serum örneklerinde biyokimyasal Beclin 1 seviyelerinin sağlıklı gruba göre yüksek çıkması da, yüksek Beclin 1 immünreaktif

skoru desteklemektedir. Bu bulgular Tai-Ho ve ark.'nın İUGG'de otofajinin arttığını rapor ettikleri çalışmayı da destekler niteliktedir [16].

Hücre içinde, otofajinin yetersiz geldiği hatalı organel ve molekül varlığı durumlarında, hücre bir ileri adım atarak kendisini apoptoza sürüklemektedir. Kontrollü hücre ölümü olarak da bilinen apoptozis, hatalı hücreleri doku içinde ortadan kaldırmanın en pratik yoludur. Nitekim tüm biyolojik canlılarda kullanılan ortak yıkım yollarından birisidir. Normal şartlar altında da gerçekleşen bu olay ile hasarlı ve yaşlanmış hücreler ortadan kaldırılmaktadır. Böylece ileri dönemlerde ortaya çıkabilecek istenmeyen durumların önüne geçilir. Ne yazık ki istenmeyen patolojik durumlarda apoptozis şiddetlenmektedir. Bu açıdan apoptotik yolda iş gören moleküllerin ekspresyon düzeyleri hücre hasarın boyutları hakkında bize bilgi verebilir. Sharp ve ark.'nın yaptığı bir derlemede, plasental gelişim esnasında apoptozisin normal sınırlarda görülebileceği üzerinde durulmuştur. Aynı derlemede preeklampsi, İUGG, mol hidatiform ve bazı gebelik komplikasyonlarında apoptozun abartılı şekilde arttığı gözlemlenmiştir [23]. İlk üç trimesterde tüm plasental hücre tiplerinde (endotel hücreleri, trofoblast ve stromal hücreler) apoptoz normal gelişim süreci ile birlikte izlenebilmektedir [329]. Bu türlü izlem apoptozisin plasentanın normal yaşam süreci ile iç içe olduğunu göstermektedir [330]. Apoptozisin ilk trimesterde spontan abortuslarla, postmatür gebeliklerle ve İUGG ile yakından ilişkili olduğunu gösterir birçok çalışma mevcuttur [330-332]. Di Federico ve ark.'nın yaptığı çalışmada uterin duvar içinde sitotrofoblast hücrelerinde apoptoz artışının preeklampsi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [333]. İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarında artmış sitotrofoblast proliferasyonuna ilaveten sinsityotrofoblast hücrelerinde de apoptozisin daha fazla olmasıyla sitotrofoblastların geri dönüşümünün bozulduğunu gözlemlenmiştir [334]. Son yıllarda yapılan başka bir İUGG'li plasenta çalışmasında apoptotik hücre oranının kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür [335].

Anlaşılabacağı üzere İUGG gibi durumlarda plasenta ve göbek kordonu dokularında apoptozu göstermek hasarın boyutları hakkında bize ileri bir bilgi kazandırır. Bu amaçla apoptotik yollar içinde kavşak noktada bulunan kaspaz 3 seviyelerini ölçmek ve belirlemek İUGG'de hücre hasarı hakkında bize ciddi katkı

sağlayacaktır. Bu açıdan yaptığımız çalışmanın bulgularına baktığımızda, maternal ve göbek kordonu serum örneklerinde kaspaz 3 seviyelerinin sağlıklı gruba göre İUGG grubunda anlamlı derecede artması bizi şaşırtmamıştır. Plasenta ve göbek kordonunda immünohistokimyasal olarak kaspaz 3 immünpozitif boyanan hücrelerin sağlıklı gruba göre hem sayısal hem de yoğunluk olarak artmış olması biyokimyasal bulgularımızı da desteklemektedir. Gerçekten de Aban ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada İUGG ve preeklampside apoptotik BCL-2, kaspaz 3 ve M30 markırlarının artmış olduğunu bulmuşlardır ve bu çalışma da bizim bulgularımızı destekler niteliktedir [336]. İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen plasentalar üzerinde yapılan elektron mikroskobu ve TUNEL boyaması ile yapılan bir çalışmada, İUGG'li plasentalarda apoptozun sağlıklı gruba oranla arttığı bulunmuştur [331]. Artan apoptozu başka bir İUGG çalışmasında, plasentada en çok villöz trofoblast hücreleri ile stromal dokuda gözlemlemişlerdir [337].

İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen gebe plasentalarının histopatolojik ve fonksiyonel düzeydeki birtakım değişikliklerinin, fetüs için gerekli ürünlerin taşınmasının kolaylaşması adına olduğu düşünülmüştür [338]. Plasentada apoptozun artması hipoksi veya oksidatif stres gibi çeşitli uyaranlarla başlatılabilir [23]. Artan hipoksida apoptoz daha da tetiklenmektedir [339]. Şöyle ki apoptozun bu durumda hem hipoksinin bir sonucu hem de hipoksi sonucu oluşabilecek hasarın koruyucusu veya telafisi için de artmış olabileceği yönünde görüşler mevcuttur [335]. İntrauterin gelişme geriliğinde, plasental villusların sinsityotrofoblastlarında yaygın olarak görülen apoptoz, fetüse besin ve oksijen taşınımında aksamaya sebep olabilir [23].

Bulgularımızdan serum UT II seviyelerinde, sağlıklı gruba kıyasla İUGG'li grupta her ne kadar anlamlı bir artış gözlenmese de immünohistokimyasal boyama bulgularımızın hem plasenta hem de göbek kordonu dokularında belirgin şekilde pozitiflik göstermesi ve IRS'nin yüksek olması bu molekülün İUGG patofizyolojisinde rol aldığını göstermektedir. Bunun yanında İUGG'de otofaji ve apoptoz markırlarının yükselmiş biyokimyasal ve histokimyasal bulguları, hem serum hem de doku düzeyinde Beclin 1 ve kaspaz 3 ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Tüm bunlar neticesinde doku, kötü bir şekilde kanlanarak hipoksik kalmış ve çeşitli histopatolojik bulgular ortaya çıkmıştır.

İntrauterin gelişme geriliği ile doğan bebeklerin klinik yansımaları çeşitli olumsuzluklar barındırmaktadır. İntrauterin gelişme geriliği olan çocuklar ileri yaşamlarında metabolik sendromlar, boy kısalığı, tip 2 diyabet, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma oranları yönünden yüksek risk taşımaktadırlar. Ayrıca yapılan çalışmalarda bu çocukların pubertal zamanlama ve üreme fonksiyonlarında da anormallikler olabileceği belirtilmiştir [340].

İntrauterin gelişme geriliği etiolojisinde maternal, fetal ve plasentaya ilişkin genetik faktörler açısından önemli birkaç gen de tanımlanmıştır [340]. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yetişkinlik döneminde ortaya çıkabilecek hastalıklarda yalnızca rahim içi ortamın önemli olmadığını aynı zamanda çevresel faktörlerin ve epigenetiğin de bir o kadar önemli olduğunu göstermektedir [341]. İntrauterin gelişme geriliği sebebiyle fetal beslenmedeki değişiklikler ve erken yaşam dönemindeki beslenmenin fetüsün glukoz – insülin metabolizmasını kalıcı değiştiren adaptasyonlara neden olarak bireyleri ileriki yaşamlarında endokrin ve kardiyovasküler hastalıklara yatkın hale getirdiği yönünde çeşitli epidemiyolojik klinik ve hayvan çalışmaları bulunmaktadır [341-344]. Bozulan glukoz – insülin mekanizmasına bağlı doğum sonrası düşük doğum ağırlığıyla doğanlar ve doğum sonrası yeterli büyümeyi sağlayan bebeklerde dahi ileriki yaşamlarında obezite olmasa bile çocuklukta, ergenlikte ve yetişkinlikte insülin direnci görülebilmektedir [345]. Ayrıca bu sonuçlar hayvan deneylerinde de elde edilmiştir [343].

Yenidoğan şayet İUGG'li ise onun fizik muayenesi de normal olmayacaktır. Bakınca ilk göze çarpan, bebeğin kafası diğer vücut kısımlarına oranla olması gerektiğinden daha da büyüktür. Membranöz kemiğin zayıf olmasına bağlı ön fontanel geniştir ve yaşlı bir bireyi andırır şekilde yanaklarda cilt altı yağ dokusu azdır. Genel olarak kemik kütlesi düşük kalmış ve vücutta yaygın şekilde cilt altı yağ dokusu azdır. Göbek kordonu ince kalmış ve zaman zaman mekonyumla boyalıdır. Tırnaklar uzun ve skafoid şekilde karın küçük kalabilir. Özellikle ensede, skapulalar arasında ve bebeğin arka gluteal bölgesinde belirgin olmakla beraber vücutta gevşek ve katlı cilt görünümü hakimdir. Yine cilt gevşek, kuru ve soluk görünümündedir. Bu bebeklerde ajite bir duygu durumu da söz konusudur. Yenidoğan şayet kızsaa, dış genital organ da yeterli olgunluğa erişmemiş olacaktır [34, 346, 347].

Yapılan klinik çalışmalarda, İUGG'li bebeklerde beslenmeye karşı direnç, yenidoğan sarılığı, yine beslenme problemi ile ortaya çıkabilen nekrotizan enterokolit, hipo veya hiperglisemi durumları, hipokalsemi, polistemi, pulmoner hemoraji, serumda ferritin düzeylerinin düşük kalması, mekonyum aspirasyonu, pulmoner hipertansiyon, perinatal asfiksi ve hipotermi gibi erken dönemde görülen komplikasyonların geliştiği rapor edilmiştir [347-350].

Uzun vadede bu çocukların nörogelişimsel olarak, okul başarıları düşük olup özel eğitimlere yönlendirilmeleri gerekebilir, kaba motor gelişimleri zayıf kalabilir. Ayrıca dikkat eksiliği ile beraber hiperaktivite bozukluğu, görsel algı, matematik ve okuma öğrenme güçlükleri, serabral palsi, çalışma kapasitesinde yetersizlik ve sosyal zekâda zayıflık gibi sonuçlar doğurabilmektedir [347, 351-353].

İntrauterin gelişim geriliği ile doğan bebeklerde, birçok çalışmada gösterilmiş ki yetişkinlik çağlarında da birçok hastalığa karşı eğilimleri daha fazladır. Bunlar arasında, koroner kalp hastalıkları, insülin metabolizma bozuklukları, obezite ve diyabetes mellitus, kolesterol metabolizma bozuklukları, karaciğer, böbrek rahatsızlıkları, immün sisteme ait rahatsızlıklar, şizofreniform bozukluklar, kas iskelet sistemine ait osteoporoz gibi hastalıklar ve birçok kansere yatkınlığın olması örnek olarak gösterilebilir [354-357].

Anne ile fetüs arasındaki elektrolit, besin ve atık madde doğal alışverişine izin veren intervillöz aralıktaki kanın koryonik villuslar arasında dolaşması olağandır. Gebelik ilerledikçe de fetüsün artan besin ihtiyacını karşılamak için plasentanın, maternal ve fetal kısımlarında sürekli bir yüzey alan arttırımı olmaktadır. Intervillöz aralığa daha fazla anne kanının akabilmesi için de spiral arterlerde damar direnci düşer ve daha geniş çaplı hale gelirler [140]. Bu esnada anne ile fetüs arasında besin ve atık madde alışverişi için hemodinamik bir denge kurulur. Ancak hemodinamideki bozulmalar plasental patolojilere neden olmaktadır [298]. Yaptığımız çalışma verileri, bu bozulmuş hemodinamiye UT II'nin neden olduğu düşündürmekle birlikte bunun neticesinde otofaji ve apoptozun arttığı kanaatindeyiz.

Ülkemiz şartlarında morbidite ile doğum ve ölü doğumların her birinde plasenta örnekleri saklanmamaktadır. Medikal açıdan her kötü doğumun nedeni plasental anormallik olmayabilir [358]. Ancak yeterli koşul ve imkânlar dahilinde elde edilen plasenta örneklerinin histopatolojik incelemesi ile bu oranın artıp patolojik tanı alabileceği kanaatindeyiz ki yapılan birçok çalışma da plasentaların %30'un üzerinde incelenen histopatoloji ile tespit edilen patolojik bulgular arasında doğumların olumsuz etkilendiğini göstermiştir [359, 360]. Yeterli sayıda vakanın titizlikle mikroskop altında incelenmesiyle makroskobik bir deformasyon göstermeyen birçok plasenta dokusunda dahi mikro düzeyde hasarın tespit edilebileceği görüşündeyiz. Bu anlamda hem kadın doğum hekimlerinin hangi hastadan hangi dokuyu alması hem de patologların bu dokuları histokimyasal analizlerin yanında immünohistokimyasal açıdan inceleyip gerçek bir skor tablosu ışığı altında derecelendirerek makro dokuya mikro tanı koyması çok kıymetli olacaktır.

2017 yılında dünyada 2,5 milyon yenidoğan ölümü gerçekleşmiş ve her 1000 canlı doğumdan 18 yenidoğanın öldüğü tespit edilmiştir [361]. Dünya Sağlık Örgütü 2025 yılına kadar düşük doğum ağırlıklı yenidoğan sayısını %30 oranında azaltmayı planlamaktadır [362]. Önlenebilir ölümlerini azaltmak Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Planı içinde yer almaktadır. Tüm bunlar ışığı altında çalışmamızın yenidoğan ölüm oranının azaltılmasına katkı sağlaması umudundayız.

Sonuç olarak, dokuda artan UT II'nin, otofajiye ve apoptoza neden olarak plasenta ve göbek kordonu dokusunda hasara sebep olduğu kanaatindeyiz. Artmış UT II seviyeleri, plasenta ve göbek kordonunda vazokonstrüksiyona sebep olarak kanlanmayı olumsuz etkilemiş, fetomaternal difüzyon bozulmuştur. Oluşan hipoksi sonucunda otofaji ile beraber apoptozun artarak İUGG'nin patofizyolojisinde rol oynadığı düşüncesindeyiz. Bu sebeple, anne karnındaki fetüs İUGG tanısı alır almaz, annede otofaji ve apoptoz markırlarına bakılarak annenin doğuma kadar gerekli tedavi edici ajanlarla desteklenmesinin bebek için olumlu sonuçlar doğuracağı kanaatindeyiz.

Hastalıkların kesin tedavisinin, en başta hastalığı anlamak ile mümkün olduğunu düşündüğümüzde İUGG açısından, bulduğumuz bilgiler hayati önem taşımaktadır. Yaptığımız araştırmanın daha sonra yapılacak birçok araştırmaya örnek

olacağını umut etmekteyiz. Gelişen teknoloji ve gelişmiş yeni tekniklerle UT II - İUGG arasındaki ilişki muhtemelen daha iyi anlaşılacaktır. Böylece erken tanı ve tedavi sürecinde, elde ettiğimiz verilerin önemli bir rol oynayarak yeni farmakolojik deneylere yön vereceği ümidindeyiz.

En önemlisi ise annelerin hastaneden eve kucağında sağlıklı bebekle dönmesini sağlamada küçük de olsa pay sahibi olmak bize büyük bir onur kaynağı olacaktır.



KAYNAKLAR

1. Cunningham GMP MP, et al., *Fetal growth restriction*. Vol. 20. 1997.
2. Mandruzzato, G., et al., *Intrauterine restriction (IUGR)*. J Perinat Med, 2008. **36**(4): p. 277-81.
3. Johnston, L.B., A.J. Clark, and M.O. Savage, *Genetic factors contributing to birth weight*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002. **86**(1): p. F2-3.
4. Lin, C.C. and J. Santolaya-Forgas, *Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology*. Obstet Gynecol, 1998. **92**(6): p. 1044-55.
5. Kaufmann, P., S. Black, and B. Huppertz, *Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia*. Biology of reproduction, 2003. **69**(1): p. 1-7.
6. Parra, M.C., et al., *Vasoactive mediator release by fetal endothelial cells in intrauterine growth restriction and preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(3): p. 497-502.
7. Shu, X.O., et al., *Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study*. Epidemiology, 1995. **6**(2): p. 115-20.
8. Arslan, M., et al., *Endothelin 1 and leptin in the pathophysiology of intrauterine growth restriction*. Int J Gynaecol Obstet, 2004. **84**(2): p. 120-6.
9. Irani, R.A., et al., *The detrimental role of angiotensin receptor agonistic autoantibodies in intrauterine growth restriction seen in preeclampsia*. J Exp Med, 2009. **206**(12): p. 2809-22.
10. Zhu, Y.C., Y.Z. Zhu, and P.K. Moore, *The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases*. Br J Pharmacol, 2006. **148**(7): p. 884-901.
11. Balat, O., et al., *Increased plasma levels of Urotensin-II in preeclampsia–eclampsia: a new mediator in pathogenesis?* European Journal of Obstetrics Gynecology Reproductive Biology, 2005. **120**(1): p. 33-38.
12. Celik, E., et al., *Urotensin 2 and Oxidative Stress Levels in Maternal Serum in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction*. Medicina (Kaunas), 2019. **55**(7).

13. Gong, J.S. and G.J. Kim, *The role of autophagy in the placenta as a regulator of cell death*. Clin Exp Reprod Med, 2014. **41**(3): p. 97-107.
14. Fisher, S.J., *Why is placentation abnormal in preeclampsia?* Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(4 Suppl): p. S115-22.
15. Bildirici, I., et al., *Survival by self-destruction: a role for autophagy in the placenta?* Placenta, 2012. **33**(8): p. 591-8.
16. Hung, T.H., et al., *Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies*. PLoS One, 2012. **7**(7): p. e40957.
17. Chifenti, B., et al., *Autophagy-related protein LC3 and Beclin-1 in the first trimester of pregnancy*. Clin Exp Reprod Med, 2013. **40**(1): p. 33-7.
18. Gong, J.-S. and G.J. Kim, *The role of autophagy in the placenta as a regulator of cell death*. Clinical experimental reproductive medicine, 2014. **41**(3): p. 97-107.
19. Pan, Y.J., et al., *Expression of urotensin II is associated with placental autophagy in patients with severe preeclampsia*. J Hum Hypertens, 2018. **32**(11): p. 759-769.
20. Scifres, C.M. and D.M. Nelson, *Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death*. J Physiol, 2009. **587**(Pt 14): p. 3453-8.
21. Li, J. and J. Yuan, *Caspases in apoptosis and beyond*. Oncogene, 2008. **27**(48): p. 6194-206.
22. Ka, H. and J.S. Hunt, *Temporal and spatial patterns of expression of inhibitors of apoptosis in human placentas*. The American journal of pathology, 2003. **163**(2): p. 413-422.
23. Sharp, A.N., et al., *Placental apoptosis in health and disease*. Am J Reprod Immunol, 2010. **64**(3): p. 159-69.
24. Brodsky, D. and H. Christou, *Current concepts in intrauterine growth restriction*. Journal of intensive care medicine, 2004. **19**(6): p. 307-319.
25. Tamsel, S., *İntrauterin Gelişme Geriliği*, in Trd Sem. 2017. p. 321 - 331.
26. Seeds, J.W., *Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis*. Obstetrics gynecology, 1984. **64**(3): p. 303-310.

27. Gulczynska, E., et al., *[Biomarkers of intrauterine growth restriction]*. Wiad Lek, 2019. **72**(3): p. 436-441.
28. Sharma, D., et al., *Intrauterine growth restriction - part 1*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(24): p. 3977-87.
29. Fanaroff, A.A. and R.J. Martin, *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. Vol. 7 th edn. 1987.
30. Lin, C.-C., S.-J. Su, and L.P. River, *Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation*. American journal of obstetrics gynecology, 1991. **164**(6): p. 1535-1542.
31. Wollmann, H.A., *Intrauterine growth restriction: definition and etiology*. Horm Res, 1998. **49 Suppl 2**: p. 1-6.
32. Lewitt, M.S. and G.W. Boyd, *The Role of Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins in the Nervous System*. Biochem Insights, 2019. **12**: p. 1178626419842176.
33. Saki, F., et al., *Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes*. Int J Endocrinol Metab, 2014. **12**(4): p. e19378.
34. Sharma, D., S. Shastri, and P. Sharma, *Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects*. Clin Med Insights Pediatr, 2016. **10**: p. 67-83.
35. Vaughan, O.R., et al., *Effect of high altitude on human placental amino acid transport*. J Appl Physiol (1985), 2020. **128**(1): p. 127-133.
36. Liu, J.L., S.Q. Ma, and T.N. Wuren, *[Effect of high altitude hypoxia on fetal development during pregnancy and the reason analysis]*. Sheng Li Xue Bao, 2017. **69**(2): p. 235-239.
37. Ball, S.J., P. Jacoby, and S.R. Zubrick, *Socioeconomic status accounts for rapidly increasing geographic variation in the incidence of poor fetal growth*. Int J Environ Res Public Health, 2013. **10**(7): p. 2606-20.
38. Kader, M. and N.K. Perera, *Socio-economic and nutritional determinants of low birth weight in India*. N Am J Med Sci, 2014. **6**(7): p. 302-8.
39. Agorinya, I.A., et al., *Socio-demographic determinants of low birth weight: Evidence from the Kassena-Nankana districts of the Upper East Region of Ghana*. PLoS One, 2018. **13**(11): p. e0206207.

40. Mohammad, K., et al., *Factors associated with birth weight inequalities in Jordan*. Int Nurs Rev, 2014. **61**(3): p. 435-40.
41. Anderson, N.H., et al., *INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(4): p. 509 e1-509 e7.
42. Diana, D.T., *Study on Clinical Profile, Risk Factors, Morbidity and Mortality Pattern of Intrauterine Growth Restricted (IUGR) Babies Admitted in Sick Neonatal Nursery in a Tertiary Care Hospital*, in *Pediatric Medicine*. 2011, The Tamilnadu Dr. M.G.R. Medical University.
43. Cai, C., et al., *The impact of occupational activities during pregnancy on pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **222**(3): p. 224-238.
44. Zhu, B.P., et al., *Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes*. N Engl J Med, 1999. **340**(8): p. 589-94.
45. Malacova, E., et al., *Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis*. BJOG, 2018. **125**(2): p. 183-192.
46. D'Angelo, D.V., et al., *Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment*. Fertil Steril, 2011. **96**(2): p. 314-320 e2.
47. Cetin, I., C. Mando, and S. Calabrese, *Maternal predictors of intrauterine growth restriction*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013. **16**(3): p. 310-9.
48. Mohammad, N., et al., *Maternal Predictors of Intrauterine Growth Retardation*. J Coll Physicians Surg Pak, 2018. **28**(9): p. 681-685.
49. Suhag, A. and V. Berghella, *Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis*. Current Obstetrics and Gynecology Reports, 2013. **2**(2): p. 102-111.
50. Martinez-Payo, C., et al., *Intrauterine Growth Restriction Associated with Hematologic Abnormalities: Probable Manifestations of Placental Mesenchymal Dysplasia*. AJP Rep, 2015. **5**(2): p. e085-8.

51. Wu, J., et al., *Management and outcomes of pregnancy with or without lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis*. Ther Clin Risk Manag, 2018. **14**: p. 885-901.
52. Veerbeek, J.H., et al., *Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension*. Placenta, 2014. **35**(9): p. 696-701.
53. Gutaj, P. and E. Wender-Ozegowska, *Diagnosis and Management of IUGR in Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes Mellitus*. Curr Diab Rep, 2016. **16**(5): p. 39.
54. Divon, M. and A. Ferber, *Overview of causes and risk factors for fetal growth restriction In: Lockwood CJ*. UpToDate <http://www.uptodate.com> accessed, 2012. **12**: p. 25.
55. Lateef, A. and M. Petri, *Managing lupus patients during pregnancy*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2013. **27**(3): p. 435-47.
56. Di Prima, F.A., et al., *Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art*. Journal of prenatal medicine, 2011. **5**(2): p. 41.
57. Al Kahtani, M.A., et al., *Morbidity and pregnancy outcomes associated with sickle cell anemia among Saudi women*. Int J Gynaecol Obstet, 2012. **119**(3): p. 224-6.
58. Longo, S., et al., *IUGR and infections*. Early human development, 2014. **90**: p. S42-S44.
59. Steketee, R.W., et al., *The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2001. **64**(1_suppl): p. 28-35.
60. Ferrazzi, E., et al., *Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns*. Placenta, 2011. **32**(7): p. 487-492.
61. Kupferminc, M.J., et al., *Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia*. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2002. **109**(12): p. 1373-1376.
62. Çorbacioğlu Esmer, A., *Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation*. 2012.

63. Salafia, C.M., et al., *Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features*. American journal of obstetrics and gynecology, 1995. **173**(4): p. 1049-1057.
64. Sharma, D., et al., *Intrauterine growth restriction—part 1*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016. **29**(24): p. 3977-3987.
65. Veerbeek, J., et al., *Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension*. Placenta, 2014. **35**(9): p. 696-701.
66. Romo, A., R. Carceller, and J. Tobajas, *Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology*. Pediatr Endocrinol Rev, 2009. **6**(Suppl 3): p. 332-336.
67. Heazell, A., et al., *Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species*. Placenta, 2007. **28**: p. S33-S40.
68. Viscardi, R.M. and C.-C.J. Sun, *Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities*. Early human development, 2001. **62**(1): p. 1-10.
69. Hua, M., et al., *Single umbilical artery and its associated findings*. Obstetrics & Gynecology, 2010. **115**(5): p. 930-934.
70. Lindqvist, P.G. and C. Happach, *Risk and risk estimation of placental abruption*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2006. **126**(2): p. 160-164.
71. Biswas, S. and S. Ghosh, *Gross morphological changes of placentas associated with intrauterine growth restriction of fetuses: a case control study*. Early human development, 2008. **84**(6): p. 357-362.
72. Hendrix, N. and V. Berghella. *Non-placental causes of intrauterine growth restriction*. in *Seminars in perinatology*. 2008. Elsevier.
73. Queenan, J.T., C.Y. Spong, and C.J. Lockwood, *Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach*. 2015: John Wiley & Sons.
74. Divon, M.Y. and Z. Weiner. *Ultrasound in twin pregnancy*. in *Seminars in perinatology*. 1995. Elsevier.
75. Sato, Y., et al., *Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases*. 2013.

76. Sahlin, L., et al., *Decreased expression of thioredoxin and glutaredoxin in placentae from pregnancies with pre-eclampsia and intrauterine growth restriction*. Placenta, 2000. **21**(7): p. 603-609.
77. Strobino, D.M., et al., *Mechanisms for maternal age differences in birth weight*. American Journal of Epidemiology, 1995. **142**(5): p. 504-514.
78. Gross, S.J., *Intrauterine growth restriction: a genetic perspective*. Clin Obstet Gynecol, 1997. **40**(4): p. 730-9.
79. Martin-Estal, I., R.G. de la Garza, and I. Castilla-Cortazar, *Intrauterine Growth Retardation (IUGR) as a Novel Condition of Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Deficiency*. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2016. **170**: p. 1-35.
80. Wilkins-Haug, L., B. Quade, and C.C. Morton, *Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction*. Prenat Diagn, 2006. **26**(5): p. 428-32.
81. Group, G.S., *A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation*. BJOG, 2003. **110**(1): p. 27-32.
82. Campbell, S. and A. Thoms, *Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation*. Br J Obstet Gynaecol, 1977. **84**(3): p. 165-74.
83. Riyami, N.A., et al., *Utility of head/abdomen circumference ratio in the evaluation of severe early-onset intrauterine growth restriction*. J Obstet Gynaecol Can, 2011. **33**(7): p. 715-719.
84. Lees, C.C., et al., *ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020. **56**(2): p. 298-312.
85. Lausman, A., J. Kingdom, and C. Maternal Fetal Medicine, *Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management*. J Obstet Gynaecol Can, 2013. **35**(8): p. 741-748.
86. Alfircvic, Z., T. Stampalija, and T. Dowswell, *Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **6**: p. CD007529.

87. Ferrazzi, E., et al., *Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **19**(2): p. 140-6.
88. Cosmi, E., et al., *Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses*. Obstet Gynecol, 2005. **106**(6): p. 1240-5.
89. Baschat, A.A., et al., *Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **22**(3): p. 240-5.
90. Mari, G., et al., *Staging of intrauterine growth-restricted fetuses*. J Ultrasound Med, 2007. **26**(11): p. 1469-77; quiz 1479.
91. Figueras, F. and E. Gratacos, *Stage-based approach to the management of fetal growth restriction*. Prenat Diagn, 2014. **34**(7): p. 655-9.
92. Figueras, F. and E. Gratacos, *Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol*. Fetal Diagn Ther, 2014. **36**(2): p. 86-98.
93. Zhu, M.Y., et al., *The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(3): p. 367 e1-367 e17.
94. Maulik, D., J. Frances Evans, and L. Ragolia, *Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms*. Clin Obstet Gynecol, 2006. **49**(2): p. 219-27.
95. Zur, R.L., et al., *The Placental Basis of Fetal Growth Restriction*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2020. **47**(1): p. 81-98.
96. Maulik, D., *Fetal growth restriction: the etiology*. Clin Obstet Gynecol, 2006. **49**(2): p. 228-35.
97. Ernst, L.M., *Maternal vascular malperfusion of the placental bed*. APMIS, 2018. **126**(7): p. 551-560.
98. Fitzgerald, B., et al., *Villous trophoblast abnormalities in extremely preterm deliveries with elevated second trimester maternal serum hCG or inhibin-A*. Placenta, 2011. **32**(4): p. 339-45.
99. Vedmedovska, N., et al., *Placental pathology in fetal growth restriction*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **155**(1): p. 36-40.

100. Biswas, S. and S.K. Ghosh, *Gross morphological changes of placentas associated with intrauterine growth restriction of fetuses: a case control study*. Early Hum Dev, 2008. **84**(6): p. 357-62.
101. Sornes, T., *Umbilical cord knots*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(3): p. 157-9.
102. Egbor, M., et al., *Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction*. BJOG, 2006. **113**(5): p. 580-9.
103. Lewis SH, P.E., *Pathology of the placenta*. 1999, New York: Churchill Livingstone.
104. Jako, M., et al., *Maternal Hematological Parameters and Placental and Umbilical Cord Histopathology in Intrauterine Growth Restriction*. Med Princ Pract, 2019. **28**(2): p. 101-108.
105. Visan, V., et al., *Morphological and histopathological changes in placentas of pregnancies with intrauterine growth restriction*. Rom J Morphol Embryol, 2020. **61**(2): p. 477-483.
106. Huizinga, C.T., et al., *Ligation of the uterine artery and early postnatal food restriction - animal models for growth retardation*. Horm Res, 2004. **62**(5): p. 233-40.
107. Staff, A.C., R. Dechend, and C.W. Redman, *Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses*. Placenta, 2013. **34 Suppl**: p. S73-8.
108. Robson, S.C., et al., *Punch biopsy of the human placental bed*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(5): p. 1349-55.
109. Reister, F., et al., *Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women*. Lab Invest, 2001. **81**(8): p. 1143-52.
110. Fitzgerald, B., et al., *Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology*. J Clin Pathol, 2011. **64**(8): p. 729-32.

111. Neville, G., et al., *Rounded intraplacental hematoma - A high risk placental lesion as illustrated by a prospective study of 26 consecutive cases*. Placenta, 2019. **81**: p. 18-24.
112. Fogarty, N.M., A.C. Ferguson-Smith, and G.J. Burton, *Syncytial knots (Tenney-Parker changes) in the human placenta: evidence of loss of transcriptional activity and oxidative damage*. Am J Pathol, 2013. **183**(1): p. 144-52.
113. Longtine, M.S., et al., *Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR*. Placenta, 2012. **33**(5): p. 352-9.
114. Chiu, Y.H., et al., *New insights into the regulation of placental growth factor gene expression by the transcription factors GCM1 and DLX3 in human placenta*. J Biol Chem, 2018. **293**(25): p. 9801-9811.
115. Langbein, M., et al., *Impaired cytotrophoblast cell-cell fusion is associated with reduced Syncytin and increased apoptosis in patients with placental dysfunction*. Mol Reprod Dev, 2008. **75**(1): p. 175-83.
116. Baczyk, D., et al., *Glial cell missing-1 transcription factor is required for the differentiation of the human trophoblast*. Cell Death Differ, 2009. **16**(5): p. 719-27.
117. Sankar, K.D., et al., *Vasculosyncytial membrane in relation to syncytial knots complicates the placenta in preeclampsia: a histomorphometrical study*. Anat Cell Biol, 2012. **45**(2): p. 86-91.
118. Iskender-Mazman, D., et al., *Placental findings of IUGR and non-IUGR*. Turk J Pediatr, 2014. **56**(4): p. 368-73.
119. Eren, S., et al., *Light and Electron Microscopic Investigation of Preeclamptic and Normal Placentas*. Scie, 1999. **10**(3): p. 758-760.
120. Ashfaq, M., M.Z. Janjua, and M. Nawaz, *Effects of maternal smoking on placental morphology*. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2003. **15**(3): p. 12-5.
121. Mayhew, T.M., et al., *Fibrin-type fibrinoid in placentae from pregnancies associated with maternal smoking: association with villous trophoblast and impact on intervillous porosity*. Placenta, 2003. **24**(5): p. 501-9.
122. Moser, G., et al., *Maternal Platelets-Friend or Foe of the Human Placenta?* Int J Mol Sci, 2019. **20**(22).

123. Stanek, J., *Chorionic disk extravillous trophoblasts in placental diagnosis*. Am J Clin Pathol, 2011. **136**(4): p. 540-7.
124. Nelson, D.M., et al., *Trophoblast interaction with fibrin matrix. Epithelialization of perivillous fibrin deposits as a mechanism for villous repair in the human placenta*. Am J Pathol, 1990. **136**(4): p. 855-65.
125. Chen, K.H., L.R. Chen, and Y.H. Lee, *Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **37**(3): p. 328-34.
126. Katzman, P.J. and D.R. Genest, *Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: histological definitions, association with intrauterine fetal growth restriction, and risk of recurrence*. Pediatr Dev Pathol, 2002. **5**(2): p. 159-64.
127. Gunyeli, I., et al., *Histopathological analysis of the placental lesions in pregnancies complicated with IUGR and stillbirths in comparison with noncomplicated pregnancies*. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2011. **12**(2): p. 75-9.
128. Özdemir, B., *İntrauterin Büyüme ve Gelişme Geriliğinin Maternal ve Fetal IGF-I Seviyesi, Sigara Kullanımı ve Plasental Patolojiler ile İlişkisi*, in *Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi*. 2006.
129. Redline, R.W., *Classification of placental lesions*. 2015/10/03 ed. Am J Obstet Gynecol. Vol. 213. 2015. S21-8.
130. Pereira, L., et al., *Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection*. J Infect Dis, 2014. **209**(10): p. 1573-84.
131. Chisholm, K.M. and A. Heerema-McKenney, *Fetal thrombotic vasculopathy: significance in liveborn children using proposed society for pediatric pathology diagnostic criteria*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(2): p. 274-80.
132. Ravikumar, G. and J. Crasta, *Do Doppler Changes Reflect Pathology of Placental Vascular Lesions in IUGR Pregnancies?* Pediatr Dev Pathol, 2019. **22**(5): p. 410-419.
133. Gluck, O., et al., *Pregnancy outcome and placental pathology in small for gestational age neonates in relation to the severity of their growth restriction*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019. **32**(9): p. 1468-1473.

134. Clapp, J.F., 3rd, B. Lopez, and S. Simonean, *Nuchal cord and neurodevelopmental performance at 1 year*. J Soc Gynecol Investig, 1999. **6**(5): p. 268-72.
135. Redline, R.W. and A. Pappin, *Fetal thrombotic vasculopathy: the clinical significance of extensive avascular villi*. Hum Pathol, 1995. **26**(1): p. 80-5.
136. Novac, M.V., et al., *Placental findings in pregnancies complicated with IUGR - histopathological and immunohistochemical analysis*. Rom J Morphol Embryol, 2018. **59**(3): p. 715-720.
137. Khong, T.Y., et al., *Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement*. Arch Pathol Lab Med, 2016. **140**(7): p. 698-713.
138. Korzeniewski, S.J., et al., *Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(5): p. 629 e1-629 e17.
139. Kelly, R., et al., *Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery*. Am J Epidemiol, 2009. **170**(2): p. 148-58.
140. Sadler, T.W., *Langman's Medical Embryology*. 2014.
141. Rainey, A. and T.M. Mayhew, *Volumes and numbers of intervillous pores and villous domains in placentas associated with intrauterine growth restriction and/or pre-eclampsia*. Placenta, 2010. **31**(7): p. 602-6.
142. Wu, G., et al., *Maternal nutrition and fetal development*. The Journal of nutrition, 2004. **134**(9): p. 2169-2172.
143. Kramer, M.S., et al., *Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome*. Pediatrics, 1990. **86**(5): p. 707-713.
144. Can, G., et al., *Yenidoğan ve hastalıkları*. Vol. 2nd ed. 1993, İstanbul: Nobel Tıp Yayınevleri. 208-225.
145. Desai, N., *Intrauterine growth retardation, small-for-gestational age infant*. Neonatology, 1992: p. 362-367.

146. Goldenberg, R., H. Hoffman, and S. Cliver, *Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants*. European Journal of Clinical Nutrition, 1998. **52**: p. S54-8.
147. Grivetti, L., et al., *Report of IDECG working group on variation of fetal growth and adult disease*. European journal of clinical nutrition, 1998.
148. Hack, M., *Effects of intrauterine growth retardation on mental performance and behavior, outcomes during adolescence and adulthood*. European Journal of Clinical Nutrition, 1998. **52**: p. S65-70; discussion S70-1.
149. Figueras, F., et al., *Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **218**(2S): p. S790-S802 e1.
150. Carlson, B.M., *Human Embryology and Developmental Biology*. 2014: Elsevier Inc.
151. Keith Moore , T.V.N.P., Mark Torchia, *The Developing Human-Clinically Oriented Embryology*. 2008.
152. Eroschenko, V.P., *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlation*. 2013: Wolters Kluwers-Lipinkot Williams and Wilkins.
153. Burton, G.J., J. Hempstock, and E. Jauniaux, *Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review*. Placenta, 2001. **22 Suppl A**: p. S70-7.
154. Chaddha, V., et al. *Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2004. Elsevier.
155. Moore, K.L., T.V.N. Persaud, and M.G. Torchia, *The Developing Human-E-Book: Clinically Oriented Embryology*. 2018: Elsevier Health Sciences.
156. Jauniaux, E., et al., *Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies*. Am J Pathol, 2003. **162**(1): p. 115-25.
157. Eşrefoğlu, M., *Embriyoloji*. 2016: İstanbul Tıp Kitapevleri.
158. Saraswat, L., et al., *Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review*. BJOG, 2010. **117**(3): p. 245-57.
159. Gartner, L.P., *Color Atlas and Text of Histology*. 2014: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, .

160. Wallace, A.E., et al., *Increased angiogenic factor secretion by decidual natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function*. Hum Reprod, 2014. **29**(4): p. 652-60.
161. Gude, N.M., et al., *Growth and function of the normal human placenta*. Thromb Res, 2004. **114**(5-6): p. 397-407.
162. Glazier, J.D. and T. Jansson, *Placental transport in early pregnancy--a workshop report*. Placenta, 2004. **25 Suppl A**: p. S57-9.
163. Kaufman, D.P., J. Khattar, and S.L. Lappin, *Physiology, Fetal Hemoglobin*, in *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
164. Baumann, M.U., S. Deborde, and N.P. Illsley, *Placental glucose transfer and fetal growth*. Endocrine, 2002. **19**(1): p. 13-22.
165. Xing, A.Y., et al., *Unexpected expression of glucose transporter 4 in villous stromal cells of human placenta*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): p. 4097-101.
166. Cariappa, R., E. Heath-Monnig, and C.H. Smith, *Isoforms of amino acid transporters in placental syncytiotrophoblast: plasma membrane localization and potential role in maternal/fetal transport*. Placenta, 2003. **24**(7): p. 713-26.
167. Haggarty, P., *Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth--a review*. Placenta, 2002. **23 Suppl A**: p. S28-38.
168. Stulc, J., *Placental transfer of inorganic ions and water*. Physiol Rev, 1997. **77**(3): p. 805-36.
169. Shennan, D.B. and C.A. Boyd, *Ion transport by the placenta: a review of membrane transport systems*. Biochim Biophys Acta, 1987. **906**(3): p. 437-57.
170. Sangkhae, V. and E. Nemeth, *Placental iron transport: The mechanism and regulatory circuits*. Free Radic Biol Med, 2019. **133**: p. 254-261.
171. Marin, J.J., R.I. Macias, and M.A. Serrano, *The hepatobiliary-like excretory function of the placenta. A review*. Placenta, 2003. **24**(5): p. 431-8.
172. Pasanen, M., *The expression and regulation of drug metabolism in human placenta*. Adv Drug Deliv Rev, 1999. **38**(1): p. 81-97.
173. Han, M., et al., *Effects of alcohol, lithium, and homocysteine on nonmuscle myosin-II in the mouse placenta and human trophoblasts*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **207**(2): p. 140 e7-19.

174. Louchet, M., et al., *Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus disease 2019*. Am J Obstet Gynecol MFM, 2020. **2**(3): p. 100159.
175. Huque, M.S. and M. Ravi, *Interval Hysterectomy for Placenta Percreta - a Case Report*. Cent Asian J Glob Health, 2019. **8**(1): p. 345.
176. Xu, Y., et al., *Passive Immunoprophylaxis for the Protection of the Mother and Her Baby: Insights from In Vivo Models of Antibody Transport*. J Immunol Res, 2017. **2017**: p. 7373196.
177. Soilleux, E.J. and N. Coleman, *Transplacental transmission of HIV: a potential role for HIV binding lectins*. Int J Biochem Cell Biol, 2003. **35**(3): p. 283-7.
178. Reyes, L., B. Wolfe, and T. Golos, *Hofbauer Cells: Placental Macrophages of Fetal Origin*. Results Probl Cell Differ, 2017. **62**: p. 45-60.
179. Moffett, A. and Y.W. Loke, *The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal*. Placenta, 2004. **25**(1): p. 1-8.
180. Chatuphonprasert, W., K. Jarukamjorn, and I. Ellinger, *Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta*. Front Pharmacol, 2018. **9**: p. 1027.
181. Snoeck, J., *[The physiology of the human placenta]*. Triangulo Rev Sandoz Cienc Med, 1962. **5**: p. 180-90.
182. Malassine, A. and L. Cronier, *Hormones and human trophoblast differentiation: a review*. Endocrine, 2002. **19**(1): p. 3-11.
183. Handwerger, S. and M. Freemerk, *The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13**(4): p. 343-56.
184. Lacroix, M.C., et al., *Human placental growth hormone--a review*. Placenta, 2002. **23 Suppl A**: p. S87-94.
185. Nayak, N.R. and L.C. Giudice, *Comparative biology of the IGF system in endometrium, decidua, and placenta, and clinical implications for foetal growth and implantation disorders*. Placenta, 2003. **24**(4): p. 281-96.
186. King, R.G., et al., *Human placental acetylcholine*. Reprod Fertil Dev, 1991. **3**(4): p. 405-11.

187. Mescher, A.L., *Junqueira's Basic Histology- Text and Atlas*. 2013: McGraw-Hill Education.
188. Michael H. Ross, W.P., *Histology a Text and Atlas*. 2016: Wolters Kluwer.
189. William Ovalle, P.N., *Netter's Essential Histology*. 2020: Elsevier.
190. Benirschke, K. and S.G. Driscoll, *The pathology of the human placenta*, in *Placenta*. 1967, Springer. p. 97-571.
191. Heil, J.R. and B. Bordoni, *Embryology, Umbilical Cord*, in *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
192. Persutte, W.H. and J. Hobbins, *Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995. **6**(3): p. 216-29.
193. Hegazy, A.A., *Anatomy and embryology of umbilicus in newborns: a review and clinical correlations*. *Front Med*, 2016. **10**(3): p. 271-7.
194. Moshiri, M., et al., *Comprehensive imaging review of abnormalities of the umbilical cord*. *Radiographics*, 2014. **34**(1): p. 179-96.
195. Zhou, C., et al., *Immunomodulatory effect of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on lymphocytes*. *Cell Immunol*, 2011. **272**(1): p. 33-8.
196. Safari, F., et al., *Human umbilical cord-derived scaffolds for cartilage tissue engineering*. *J Biomed Mater Res A*, 2019. **107**(8): p. 1793-1802.
197. Anderson-Bagga, F.M. and A. Sze, *Placenta Previa*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
198. Spinillo, A., et al., *Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019. **98**(12): p. 1585-1594.
199. Aouache, R., et al., *Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases*. *Int J Mol Sci*, 2018. **19**(5).
200. Douglas, S.A., *Human urotensin-II as a novel cardiovascular target: 'heart' of the matter or simply a fishy 'tail'?* *Current opinion in pharmacology*, 2003. **3**(2): p. 159-167.
201. Maguire, J.J., R.E. Kuc, and A.P. Davenport, *Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1*. *British journal of pharmacology*, 2000. **131**(3): p. 441-446.

202. Ross, B., K. McKendy, and A. Giaid, *Role of urotensin II in health and disease*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative Comparative Physiology, 2010. **298**(5): p. R1156-R1172.
203. Ames, R.S., et al., *Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14*. Nature, 1999. **401**(6750): p. 282.
204. Russell, F.D., P. Molenaar, and D.M. O'Brien, *Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart in vitro*. British journal of pharmacology, 2001. **132**(1): p. 5-9.
205. Stirrat, A., et al., *Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries*. American Journal of Physiology-Heart Circulatory Physiology, 2001. **280**(2): p. H925-H928.
206. Bottrill, F.E., et al., *Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries*. British journal of pharmacology, 2000. **130**(8): p. 1865-1870.
207. Gray, G.A., M.R. Jones, and I. Sharif, *Human urotensin II increases coronary perfusion pressure in the isolated rat heart: potentiation by nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibition*. Life sciences, 2001. **69**(2): p. 175-180.
208. Maguire, J.J., et al., *Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries*. Peptides, 2004. **25**(10): p. 1767-1774.
209. Gardiner, S., et al., *Depressor and regionally-selective vasodilator effects of human and rat urotensin II in conscious rats*. British journal of pharmacology, 2001. **132**(8): p. 1625-1629.
210. Gardiner, S.M., et al., *Bolus injection of human UII in conscious rats evokes a biphasic haemodynamic response*. British journal of pharmacology, 2004. **143**(3): p. 422-430.
211. Zhang, A.Y., et al., *Urotensin II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2003. **285**(4): p. F792-F798.
212. Hillier, C., et al., *Effects of urotensin II in human arteries and veins of varying caliber*. Circulation, 2001. **103**(10): p. 1378-1381.

213. Sondermeijer, B., et al., *Effect of exogenous urotensin-II on vascular tone in skin microcirculation of patients with essential hypertension*. American journal of hypertension, 2005. **18**(9): p. 1195-1199.
214. Maguire, J.J. and A.P. Davenport, *Is urotensin-II the new endothelin?* British journal of pharmacology, 2002. **137**(5): p. 579-588.
215. Loscher, T., *Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system*. European heart journal, 1991. **12**(suppl_E): p. 2-11.
216. Moncada, S. and E. Higgs, *Nitric oxide and the vascular endothelium*, in *The vascular endothelium I*. 2006, Springer. p. 213-254.
217. Tzanidis, A., et al., *Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy*. Circulation research, 2003. **93**(3): p. 246-253.
218. Ong, K.L., K.S. Lam, and B.M. Cheung, *Urotensin II: its function in health and its role in disease*. Cardiovascular drugs therapy, 2005. **19**(1): p. 65-75.
219. Zhu, Y.C., Y.Z. Zhu, and P.K. Moore, *The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases*. British journal of pharmacology, 2006. **148**(7): p. 884-901.
220. Watanabe, T., et al., *Human urotensin II accelerates foam cell formation in human monocyte-derived macrophages*. Hypertension, 2005. **46**(4): p. 738-744.
221. Watson, A.M. and C.N. May, *Urotensin II, a novel peptide in central and peripheral cardiovascular control*. Peptides, 2004. **25**(10): p. 1759-1766.
222. Hunt, B.D., L.L. Ng, and D.G. Lambert, *A rat brain atlas of urotensin-II receptor expression and a review of central urotensin-II effects*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 2010. **382**(1): p. 1-31.
223. Jégou, S., et al., *Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system*. Journal of Comparative Neurology, 2006. **495**(1): p. 21-36.
224. Johns, D.G., et al., *Urotensin-II-mediated cardiomyocyte hypertrophy: effect of receptor antagonism and role of inflammatory mediators*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 2004. **370**(4): p. 238-250.
225. Duygu K and Erol A, *Ürotensin ve ürotensin reseptörlerinin kardiyovasküler sistemdeki etkisi*. J Clin Analytical Med, 2014. **1**: p. 1-7.

226. Tabur, S., et al., *Urotensin-II level and its association with oxidative stress in early diabetic nephropathy*. Journal of Diabetes its Complications, 2015. **29**(1): p. 115-119.
227. Bulbul, F., et al., *New molecule in the etiology of schizophrenia: Urotensin II*. Psychiatry clinical neurosciences, 2014. **68**(2): p. 133-136.
228. Ohsumi, Y., *Ubiquitin and proteasomes: Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems*. Nature reviews Molecular cell biology, 2001. **2**(3): p. 211.
229. Mizushima, N., et al., *Autophagy fights disease through cellular self-digestion*. Nature, 2008. **451**(7182): p. 1069.
230. Shintani, T. and D.J. Klionsky, *Autophagy in health and disease: a double-edged sword*. Science, 2004. **306**(5698): p. 990-995.
231. Yang, Z. and D.J. Klionsky, *Eaten alive: a history of macroautophagy*. Nature cell biology, 2010. **12**(9): p. 814.
232. He, C. and D.J. Klionsky, *Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy*. Annual review of genetics, 2009. **43**.
233. Bialik, S., et al., *Systems biology analysis of programmed cell death*. Trends in biochemical sciences, 2010. **35**(10): p. 556-564.
234. Eisenberg-Lerner, A., et al., *Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them*. Cell death differentiation, 2009. **16**(7): p. 966.
235. Liu, B., et al., *Autophagic pathways as new targets for cancer drug development*. Acta Pharmacologica Sinica, 2010. **31**(9): p. 1154.
236. Ravikumar, B., et al., *Mammalian macroautophagy at a glance*. Journal of cell science, 2009. **122**(11): p. 1707-1711.
237. Xie, Z. and D.J. Klionsky, *Autophagosome formation: core machinery and adaptations*. Nature cell biology, 2007. **9**(10): p. 1102.
238. Arslan, D.Ö., G. Korkmaz, and D. Gözüaık, *Otofaji: Bir hücresel stres yanıtı ve ölüm mekanizması*. Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, 2011.
239. Kim, D.-H., et al., *mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery*. Cell, 2002. **110**(2): p. 163-175.

240. Mooren, F.C. and K. Krüger, *Exercise, autophagy, and apoptosis*, in *Progress in molecular biology and translational science*. 2015, Elsevier. p. 407-422.
241. Chen, S., et al., *Autophagy is a therapeutic target in anticancer drug resistance*. *Biochimica et Biophysica Acta -Reviews on Cancer*, 2010. **1806**(2): p. 220-229.
242. Aita, V.M., et al., *Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21*. *Genomics*, 1999. **59**(1): p. 59-65.
243. Searle, J., *Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance*. *Pathol Annu*, 1982. **17**(2): p. 229-259.
244. Kerr, J.F., *History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept*. *Toxicology*, 2002. **181**: p. 471-474.
245. Galle, P.R., *Apoptosis in liver disease*. *Journal of hepatology*, 1997. **27**(2): p. 405-412.
246. Staley, K., A.J. Blaschke, and J. Chun, *Apoptotic DNA fragmentation is detected by a semi-quantitative ligation-mediated PCR of blunt DNA ends*. *Cell death differentiation* 1997. **4**(1): p. 66.
247. Wyllie, A., et al., *Chromatin cleavage in apoptosis: association with condensed chromatin morphology and dependence on macromolecular synthesis*. *The Journal of pathology*, 1984. **142**(1): p. 67-77.
248. Majno, G. and I. Joris, *Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death*. *The American journal of pathology*, 1995. **146**(1): p. 3.
249. Hengartner, M.O., *The biochemistry of apoptosis*. *Nature*, 2000. **407**(6805): p. 770.
250. Elmore, S., *Apoptosis: a review of programmed cell death*. *Toxicologic pathology*, 2007. **35**(4): p. 495-516.
251. Yan, N. and Y. Shi, *Mechanisms of apoptosis through structural biology*. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2005. **21**: p. 35-56.
252. Smith, S.C., P.N. Baker, and E.M. Symonds, *Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction*. *American journal of obstetrics gynecology*, 1997. **177**(6): p. 1395-1401.

253. Pridjian, G., *Feto-maternal interactions: placental physiology and its role as a go-between*. Neonatology: Pathophysiology Management of the Newborn, 1994. **4th edn**: p. 126-143.
254. Barrio, E., et al., *Intrauterine growth retardation: study of placental apoptosis*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004. **17 Suppl 3**: p. 451-6.
255. Igney, F.H. and P.H. Krammer, *Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis*. Nature Reviews Cancer, 2002. **2**(4): p. 277.
256. Martinvalet, D., P. Zhu, and J. Lieberman, *Granzyme a induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis*. Immunity, 2005. **22**(3): p. 355-370.
257. Johnson, A.L. and J.T. Bridgham, *Caspase-mediated apoptosis in the vertebrate ovary*. Reproduction-Cambridge, 2002. **124**(1): p. 19-27.
258. Yuan, J., et al., *The C. elegans cell death gene ced-3 encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 β -converting enzyme*. Cell, 1993. **75**(4): p. 641-652.
259. Cohen, J.J., *Apoptosis: the physiologic pathway of cell death*. Hospital practice, 1993. **28**(12): p. 35-43.
260. Rao, R.V., et al., *Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program mechanism of caspase activation*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(36): p. 33869-33874.
261. Riedl, S.J., et al., *Structural basis for the inhibition of caspase-3 by XIAP*. Cell, 2001. **104**(5): p. 791-800.
262. Chai, J., et al., *Structural basis of caspase-7 inhibition by XIAP*. Cell, 2001. **104**(5): p. 769-780.
263. Arama, E., J. Agapite, and H. Steller, *Caspase activity and a specific cytochrome C are required for sperm differentiation in Drosophila*. Developmental cell, 2003. **4**(5): p. 687-697.
264. Hung, T.-H., et al., *Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies*. PloS one, 2012. **7**(7): p. e40957.
265. Curtis, S., et al., *Identification of autophagic vacuoles and regulators of autophagy in villous trophoblast from normal term pregnancies and in fetal growth restriction*. The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine, 2013. **26**(4): p. 339-346.

266. Chen, Y. and D.J. Klionsky, *The regulation of autophagy—unanswered questions*. J Cell Sci, 2011. **124**(2): p. 161-170.
267. Levy, R., et al., *Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression*. American journal of obstetrics gynecology, 2002. **186**(5): p. 1056-1061.
268. Matsushita, K., et al., *Tissue culture study on neuronal migration in the rat cerebral cortex: effects of low dose radiation*. Brain Development, 1997. **19**(7): p. 452-458.
269. Thomaidou, D., et al., *Apoptosis and its relation to the cell cycle in the developing cerebral cortex*. Journal of Neuroscience, 1997. **17**(3): p. 1075-1085.
270. Kerr, J.F., *A histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes*. The Journal of pathology bacteriology, 1965. **90**(2): p. 419-435.
271. Krikun, G., et al., *Thrombin activation of endometrial endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction*. Thrombosis haemostasis, 2007. **97**(02): p. 245-253.
272. Basciani, S., et al., *Imatinib interferes with survival of multi drug resistant Kaposi's sarcoma cells*. FEBS letters, 2007. **581**(30): p. 5897-5903.
273. Qian, W., et al., *Arsenic trioxide induces not only apoptosis but also autophagic cell death in leukemia cell lines via up-regulation of Beclin-1*. Leukemia research, 2007. **31**(3): p. 329-339.
274. Espert, L., et al., *Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope proteins to CXCR4*. The Journal of clinical investigation, 2006. **116**(8): p. 2161-2172.
275. Xue, L., G.C. Fletcher, and A.M. Tolkovsky, *Autophagy is activated by apoptotic signalling in sympathetic neurons: an alternative mechanism of death execution*. Molecular Cellular Neuroscience, 1999. **14**(3): p. 180-198.
276. Bauvy, C., et al., *Autophagy delays sulindac sulfide-induced apoptosis in the human intestinal colon cancer cell line HT-29*. Experimental cell research, 2001. **268**(2): p. 139-149.
277. Donthi, D., et al., *An Objective Histopathological Scoring System for Placental Pathology in Pre-Eclampsia and Eclampsia*. Cureus, 2020. **12**(10): p. e11104.

278. Fedchenko, N. and J. Reifenrath, *Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review*. Diagn Pathol, 2014. **9**: p. 221.
279. Demirci T, et al., *The Protective Effect of N-acetylcysteine Against Methotrexate-Induced Hepatotoxicity in Rat*. Eurasian Journal of Medical Investigation, 2019. **3**(3): p. 219-226.
280. Lee, A.C., et al., *National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010*. Lancet Glob Health, 2013. **1**(1): p. e26-36.
281. Katz, J., et al., *Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis*. Lancet, 2013. **382**(9890): p. 417-425.
282. Lawn, J.E., et al., *Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival*. Lancet, 2014. **384**(9938): p. 189-205.
283. Blencowe, H., et al., *National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications*. Lancet, 2012. **379**(9832): p. 2162-72.
284. Sharony, R., et al., *Morphometric characteristics of the umbilical cord and vessels in fetal growth restriction and pre-eclampsia*. Early Hum Dev, 2016. **92**: p. 57-62.
285. Lugo, G. and G. Cassady, *Intrauterine growth retardation. Clinicopathologic findings in 233 consecutive infants*. Am J Obstet Gynecol, 1971. **109**(4): p. 615-22.
286. Genc, S.O., et al., *Serum Bcl-2, caspase-9 and soluble FasL levels as perinatal markers in late preterm pregnancies with intrauterine growth restriction*. Turk J Pediatr, 2019. **61**(5): p. 686-696.
287. Skardoutsou, A., et al., *Bcl-2 and Caspase-9 serum levels in children and adolescents with idiopathic epilepsy and active seizures*. Minerva Pediatr, 2017.
288. Neilson, J.P. and Z. Alfirevic, *Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000073.

289. Westergaard, H.B., et al., *A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(6): p. 466-76.
290. H., F., *Pathology of the placenta*. 2 ed. 1997, London (UK): WB Saunders.
291. So-Young Park, M.Y.K., Yee Jeong Kim, Yi Kyeong Chun and H.S.K. Hye Sun Kim, Sung Ran Hong, *Placental Pathology in Intrauterine Growth Retardation*. The Korean Journal of Pathology, 2002: p. 36.
292. Hoffman, H.J. and L.S. Bakketeig, *Heterogeneity of intrauterine growth retardation and recurrence risks*. Semin Perinatol, 1984. **8**(1): p. 15-24.
293. S, T., *İntrauterin Gelişme Geriliği*. Trd Sem 2017. **5**: p. 321-31.
294. Robinson, R., *The fetal origins of adult disease*. BMJ, 2001. **322**(7283): p. 375-6.
295. Brosens, J.J., R. Pijnenborg, and I.A. Brosens, *The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(5): p. 1416-23.
296. Redline, R.W. and P. Patterson, *Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast*. Human Pathology 1995. **26**(6): p. 594-600.
297. de Laat, M.W., et al., *Hypercoiling of the umbilical cord and placental maturation defect: associated pathology?* Pediatr Dev Pathol, 2007. **10**(4): p. 293-9.
298. Demirhan, B., *Plasentanın Klinik ve Histopatolojik İncelenme Yöntemleri ve Önemi*. Perinatoloji Dergisi, 1993. **1**: p. 246-255.
299. Salafia CM, M.V., Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM, *Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: Associated placental pathologic features*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1995. **173**(4): p. 1049-1057.
300. Hills, F.A., et al., *The effects of labor on maternal and fetal levels of insulin-like growth factor binding protein-1*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **171**(5): p. 1292-5.

301. Viscardi, R.M. and C.C. Sun, *Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities*. Early Hum Dev, 2001. **62**(1): p. 1-10.
302. Hustin, J., J.M. Foidart, and R. Lambotte, *Cellular proliferation in villi of normal and pathological pregnancies*. Gynecol Obstet Invest, 1984. **17**(1): p. 1-9.
303. Brosens, I., et al., *The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(3): p. 193-201.
304. Redline, R.W. and D. Wilson-Costello, *Chronic peripheral separation of placenta. The significance of diffuse chorioamnionic hemosiderosis*. Am J Clin Pathol, 1999. **111**(6): p. 804-10.
305. Redline, R.W., et al., *Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns*. Pediatr Dev Pathol, 2004. **7**(3): p. 237-49.
306. Redline, R.W. and M.A. O'Riordan, *Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(12): p. 1785-91.
307. Redline, R.W., et al., *Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (<1 kg)*. Pediatr Dev Pathol, 2007. **10**(4): p. 282-92.
308. Avagliano, L., et al., *Placental histology in clinically unexpected severe fetal acidemia at term*. Early Hum Dev, 2015. **91**(5): p. 339-43.
309. Fanaroff, A.A., *Neonatal Perinatal Medicine*. Sixth ed. 1997. 203-237.
310. Sevinç, A., *Plasentasyon Bozukluğu İle Birlikte Olan Gebeliklerde Plasentanın Histopatolojik İncelenmesi*. 2016, Osmangazi Üniversitesi.
311. Kliman, H.J., *Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion*. Am J Pathol, 2000. **157**(6): p. 1759-68.
312. Mondal, T.R., et al., *Histopathological Changes of Placenta in Meconium Stained Liquor and Its Relevance in Fetal Distress: A Case Control Study*. Turk Patoloji Derg, 2019. **35**(2): p. 107-118.
313. Kaçar, F., et al., *300 plasentanın incelenmesinde saptanan umbilikal kordun damar anomalileri*. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2004. **5**(1): p. 23-25.

314. Nezar, M.A., et al., *Endothelin-1 and leptin as markers of intrauterine growth restriction*. Indian J Pediatr, 2009. **76**(5): p. 485-8.
315. Singh, S., et al., *Effect of l-Arginine on Nitric Oxide Levels in Intrauterine Growth Restriction and its Correlation with Fetal Outcome*. Indian J Clin Biochem, 2015. **30**(3): p. 298-304.
316. Jegou, S., et al., *Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system*. J Comp Neurol, 2006. **495**(1): p. 21-36.
317. Doan, N.D., et al., *Biochemical and pharmacological characterization of nuclear urotensin-II binding sites in rat heart*. Br J Pharmacol, 2012. **166**(1): p. 243-57.
318. Nguyen, T.T., et al., *Presence of urotensin-II receptors at the cell nucleus: specific tissue distribution and hypoxia-induced modulation*. Int J Biochem Cell Biol, 2012. **44**(4): p. 639-47.
319. Ross, B., K. McKendy, and A. Giaid, *Role of urotensin II in health and disease*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010. **298**(5): p. R1156-72.
320. Douglas, S.A., et al., *Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II*. Lancet, 2002. **359**(9322): p. 1990-7.
321. Moncada, S. and E.A. Higgs, *Nitric oxide and the vascular endothelium*. Handb Exp Pharmacol, 2006(176 Pt 1): p. 213-54.
322. Duygu, K. and A. Erol, *The importance of urotensin and urotensin receptors in cardiovascular system*. Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2014. **5**: p. 136-142.
323. Ravanan, P., I.F. Srikumar, and P. Talwar, *Autophagy: The spotlight for cellular stress responses*. Life Sci, 2017. **188**: p. 53-67.
324. Tsujimoto, Y. and S. Shimizu, *Another way to die: autophagic programmed cell death*. Cell Death Differ, 2005. **12 Suppl 2**: p. 1528-34.
325. Yin, Y., et al., *Oxidative Stress Suppresses Cellular Autophagy in Corneal Epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. **59**(8): p. 3286-3293.
326. Akcora Yildiz, D., et al., *Evaluation of protein levels of autophagy markers (Beclin 1 and SQSTM1/p62) and phosphorylation of cyclin E in the placenta of women with preeclampsia*. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017. **63**(12): p. 51-55.

327. Akaishi, R., et al., *Autophagy in the placenta of women with hypertensive disorders in pregnancy*. Placenta, 2014. **35**(12): p. 974-80.
328. Curtis, S., et al., *Identification of autophagic vacuoles and regulators of autophagy in villous trophoblast from normal term pregnancies and in fetal growth restriction*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013. **26**(4): p. 339-46.
329. Smith, S.C., P.N. Baker, and E.M. Symonds, *Placental apoptosis in normal human pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(1): p. 57-65.
330. Kokawa, K., T. Shikone, and R. Nakano, *Apoptosis in human chorionic villi and decidua during normal embryonic development and spontaneous abortion in the first trimester*. Placenta, 1998. **19**(1): p. 21-6.
331. Smith, S.C., P.N. Baker, and E.M. Symonds, *Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(6): p. 1395-401.
332. Smith, S.C. and P.N. Baker, *Placental apoptosis is increased in post-term pregnancies*. Br J Obstet Gynaecol, 1999. **106**(8): p. 861-2.
333. DiFederico, E., O. Genbacev, and S.J. Fisher, *Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall*. Am J Pathol, 1999. **155**(1): p. 293-301.
334. Huppertz, B., M. Kadyrov, and J.C. Kingdom, *Apoptosis and its role in the trophoblast*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 29-39.
335. Erel, C.T., et al., *Apoptosis in the placenta of pregnancies complicated with IUGR*. Int J Gynaecol Obstet, 2001. **73**(3): p. 229-35.
336. Aban, M., et al., *Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study*. Tohoku J Exp Med, 2004. **204**(3): p. 195-202.
337. Axt, R., et al., *Immunohistochemical evaluation of apoptosis in placentae from normal and intrauterine growth-restricted pregnancies*. Clin Exp Obstet Gynecol, 1999. **26**(3-4): p. 195-8.
338. Krebs, C., et al., *Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(6): p. 1534-42.

339. Graeber, T.G., et al., *Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours*. Nature, 1996. **379**(6560): p. 88-91.
340. Clayton, P.E., et al., *Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(3): p. 804-10.
341. Hanson, M.A. and P.D. Gluckman, *Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology?* Physiol Rev, 2014. **94**(4): p. 1027-76.
342. Barker, D.J., et al., *Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis*. Int J Epidemiol, 2002. **31**(6): p. 1235-9.
343. Mohan, R., D. Baumann, and E.U. Alejandro, *Fetal undernutrition, placental insufficiency, and pancreatic beta-cell development programming in utero*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2018. **315**(5): p. R867-R878.
344. Osmond, C. and D.J. Barker, *Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women*. Environ Health Perspect, 2000. **108 Suppl 3**: p. 545-53.
345. Leger, J., et al., *Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study*. BMJ, 1997. **315**(7104): p. 341-7.
346. Rosenberg, A., *The IUGR newborn*. Semin Perinatol, 2008. **32**(3): p. 219-24.
347. Murki, S. and D. Sharma, *Intrauterine growth retardation—a review article*. J Neonatal Biol, 2014. **3**(135): p. 2167-0897.
348. Sharma, D., et al., *Intrauterine growth restriction—part 2*. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2016. **29**(24): p. 4037-4048.
349. Padidela, R. and V. Bhat, *Neurobehavioral assessment of appropriate for gestational and small for gestational age babies*. Indian pediatrics, 2003. **40**(11): p. 1063-1068.
350. Mukhopadhyay, K., et al., *Iron status at birth and at 4 weeks in preterm-SGA infants in comparison with preterm and term-AGA infants*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2012. **25**(8): p. 1474-1478.

351. Wang, Y., W. Fu, and J. Liu, *Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions*. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2016. **29**(4): p. 660-668.
352. Kutschera, J., et al., *Small for gestational age-somatic, neurological and cognitive development until adulthood*. Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie, 2002. **206**(2): p. 65-71.
353. Løhaugen, G.C., et al., *Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults*. The Journal of pediatrics, 2013. **163**(2): p. 447-453. e1.
354. Barker, D.J., et al., *Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life*. BMJ, 1990. **301**(6746): p. 259-62.
355. Sharma, D., et al., *Intrauterine growth restriction - part 2*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(24): p. 4037-48.
356. Barker, D.J. and C. Osmond, *Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales*. Lancet, 1986. **1**(8489): p. 1077-81.
357. Calkins, K. and S.U. Devaskar, *Fetal origins of adult disease*. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2011. **41**(6): p. 158-76.
358. Macpherson, T., *Fact and fancy. What can we really tell from the placenta?* Arch Pathol Lab Med, 1991. **115**(7): p. 672-81.
359. Horn, L.C., et al., *Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **113**(2): p. 134-8.
360. Incerpi, M.H., et al., *Stillbirth evaluation: what tests are needed?* Am J Obstet Gynecol, 1998. **178**(6): p. 1121-5.
361. Hug, L., et al., *National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis*. Lancet Glob Health, 2019. **7**(6): p. e710-e720.
362. Organization, W.H., *Global Nutrition Targets 2025: Low birth weight policy brief*. 2014, World Health Organization.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL KARARI



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/204
Konu : Etik Kurul Kararı

22.04.2019

Sayın:Dr.Öğr.Üy.Tuba DEMİRCİ
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"İntrauterin Gelişme Geriliği Saptanan Gebeliklerde, Plasenta ve Göbek Kordonunda
Ürotensin II Ekspresyonunun Histolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Araştırılması"
isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Dr.Öğr.Üy.Tuba DEMİRCİ
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Intrauterin Gelişme Geriliği Saptanan Gebeliklerde, Plasenta ve Göbek Kordonunda Ürotensin II Ekspresyonunun Histolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Araştırılması
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 03 Karar No: 33	Tarih: 22.04.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK 2. TEMEL TIP BİLİMLERİ KURUL KARARI

TEMEL TIP BİLİMLERİ BÖLÜM KURUL KARARI

TARİH: 25.2.2019

NO: 2

Temel Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu Prof.Dr. Ebubekir BAKAN başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Karar 1-Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Raziye ALACA'ya "İntrauterin Gelişme Geriliği Saptanan Gebeliklerde, Plasenta ve Göbek Kordonunda Ürotensin II Ekspresyonunun Histolojik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Araştırılması" isimli çalışmanın tez konusu olarak verilmesine

oy birliği ile karar verilmiştir.