

T.C.
GENEL KURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ, ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN RAT
FETUSLARDA POSTNATAL DÖNEMDE TESTİS
GELİŞİMİNİN İNCELENMESİ

BİLAL ALTAN
DZ. TBP. YZB.

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŐMANI
SUZİ DEMİRBAĞ
PROF. TBP. KD. ALB.

ANKARA
2014

ONAY

'İntrauterin gelişme geriliği olan rat fetuslarda postnatal dönemde testis gelişiminin incelenmesi' konulu bu çalışma jürimiz tarafından Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb. İlhami SÜRER

Üye : Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. Suzi DEMİRBAĞ

Üye : Doç.Hv.Tbp.Alb. Ahmet GÜVEN

ONAY:

Bilal ALTAN'ın 18/08/2014 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Mustafa BAŞBOZKURT

Prof.Tbp.Tuğgeneral

GATA K.Bil.Yrd.

Askeri Tıp Fakültesi Dekanı ve

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. İlhami SÜRER'e,

Tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Suzi DEMİRBAĞ'a, değerli hocam Doç. Dr. Ahmet GÜVEN'e, başasistanım Yrd. Doç. Dr. Bahadır Çalışkan'a, Op. Dr. Cüneyt ATABEK'e ve Op. Dr. Mehmet Turgay SAKARYA'ya,

Deneysel çalışmalardaki yardımları için Doç. Dr. Bülent UYSAL'a,

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesindeki emeklerinden dolayı Dr. Aslan ÖZDEN ve Prof. Dr. Cengizhan AÇIKEL'e

Değerli arkadaşım Dr. Burak BULUT'a ve ailesine,

Ayhan KABAÇELİK başta olmak üzere tüm klinik personeline,

Manevi olarak her zaman varlıklarına ihtiyaç duyduğum değerli eşime ve oğluma,

Ve canım aileme,

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.I
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2. FETAL PROGRAMLAMA.....	21
2.3. İNFERTİLİTEDE ERKEK FAKTÖRÜ	26
2.4. TESTİSİN YAPISI.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI.....	38
3.2. HİSTOLOJİK İNCELEME YÖNTEMİ	43
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEME YÖNTEMİ.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. GENEL BULGULAR.....	44
4.2. HİSTOLOJİK BULGULAR	45
4.3. İSTATİSTİKSEL BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ.....	59
KAYNAKLAR	60

ÖZET

İntrauterin gelişme geriliği tüm dünyadaki yenidoğanlarda oldukça yaygın olarak görülen bir problemdir. Perinatal dönemdeki mortalite ve morbidite artışından sorumlu olduğu gibi literatürde kabul görmüş olan fetal programlama hipotezine göre sebep olduğu epigenetik değişikliklerden dolayı postnatal dönemde de fetus üzerindeki olumsuz sistemik etkisini devam ettirmektedir. İntrauterin gelişme geriliğine bağlı olarak sıklığı arttığı bilinen bazı hastalıkların yanısıra testisler üzerindeki olumsuz etkisini inceleyen çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmada intrauterin gelişme geriliğinin testisler üzerindeki muhtemel olumsuz etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmada 12 adet gebe rat 3 gruba ayrılarak 1. gruptaki 6 adet rata gebeliklerinin 18. gününde bilateral uterin arter ligasyonu yapıldı. 2. grup kontrol grubu olarak seçildi ve gebelik süresince herhangi bir işlem yapılmadı. 3. gruba ise cerrahinin olumsuz etkisini dışlayabilmek amacıyla yine gebeliğin 18. gününde uterin arter ligasyonu yapılmadan sadece laparotomi yapıldı. Daha sonra gebeliğin 21. Gününde tüm gebe ratlara sezeryan yapılarak yavrular dışarı alındı ve yavrulardan elde edilen testis dokuları histolojik olarak değerlendirildi. Testis çapları, seminifer tübül sayıları, seminifer tübül çapları, herbir seminifer tübüle ait sertoli hücreleri ve spermatogoniumlar testisin gelişmişliği için kriter olarak kabul edildi.

Elde edilen bulgulara göre intrauterin gelişme geriliği oluşturulan gruptaki fetusların testisleri diğer gruplardakine göre anlamlı olarak küçük olmakla birlikte seminifer tübül sayıları ve çapları ile spermatogonium sayıları da anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç olarak bu çalışmada, intrauterin gelişme geriliğinin testis dokuları üzerinde atrofi olarak değerlendirilebilecek olumsuz etkisi olduğunun yanı sıra, fetusu tümüyle etkileyen sistemik bir problem olduğu fikrini de güçlendirmiştir.

Anahtar kelimeler : intrauterin gelişme geriliği, testis, fetal programlama, infertilite

SUMMARY

Intrauterine growth retardation is a common problem in newborns all over the world. It is responsible for the increase in perinatal mortality and morbidity, and according to the fetal programming hypothesis, which is already recognized in the literature, continues its adverse systemic effects on the fetus at the postnatal period due to the epigenetic changes. Depending on the frequency of intrauterine growth retardation there are some diseases which are known to increase, but any study that examines the negative effects on the testes has not been reported in the literature. In this study, the possible adverse effects of intrauterine growth retardation on the testes are investigated.

In this study, 12 pregnant rats were divided into three groups: 6 rats in the group 1 at 18 days of gestation were performed bilateral uterine artery ligation. 2 was selected as the control group, and no action was taken during pregnancy. Group 3 were in order to exclude the negative effects of the surgery, only laparotomy was performed at the 18th day of pregnancy without uterine artery ligation. Later on day 21th of pregnancy, a cesarean section was performed in all pregnant rats and the obtained testicular tissue of the offspring was evaluated histologically. Testis diameter, the number of seminiferous tubules, seminiferous tubule diameter, Sertoli cells and spermatogonia of each of the seminiferous tubules of the testis were considered as criteria for development.

According to these findings, the testes were significantly smaller in fetus with intrauterine growth retardation than in the other groups. The number and diameter of seminiferous tubules with spermatogonia number were also significantly lower.

In conclusion, we can say that intrauterine growth retardation has an adverse effect on testicular tissue atrophy, as well as it may be a systemic problem that affects all the fetus.

Keywords: intrauterine growth retardation, testis, fetal programming, infertility

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) , prematürüteden sonraki en sık perinatal mortalite ve morbidite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde yenidoğanların % 15 ini, gelişmekte olan ülkelerde ise % 24 ünü etkilemektedir. Ayrıca postnatal dönemde de birçok metabolik hastalık için en önemli predispozan faktörlerden biridir (1).

İUGG patofizyolosinde uterin kan akımında yetersizliğe bağlı fetal beslenmede eksiklik, buna bağlı olarak da fetal organların büyüme ve matürasyonunda bazı değişiklikler önemli rol oynamaktadır (52).

Barker'in 'Fetal Kökenler' teorisine göre fetal beslenmede yetersizliğe bağlı olarak endokrin durum değişiklikleri ve gelişimsel adaptasyon mekanizmalarındaki kalıcı metabolik ve yapısal değişiklikler, erişkin dönemindeki kardiyovasküler, metabolik ve endokrin hastalıklar için önemli bir predispozan faktördür. Fetal hayatta gelişimin duyarlı olduğu bir dönemdeki uyarılar kalıcı ve uzun dönem etkilere yol açmakta ve bu durum fetal programlama olarak adlandırılmaktadır. Doğum sonrası dönemde de fetal kontrol mekanizmalarının matürasyonu devam ettiğinden fetal organlar doğum sonrası dönemde de bu süreçten etkilenmektedir (55).

İUGG nedeniyle düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerde daha genç yaşlarda obezite ve insülin direnci ortaya çıktığı, yetişkinlik dönemindeyse bu hastaların iskemik kalp hastalıkları, tip-2 diabet, hipertansiyon, inme (stroke), nörogelişimsel bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunlarıyla daha çok karşı karşıya kaldıkları bilinmektedir (80-92).

Lane ve arkadaşları, İUGG'nin mitokondriyal gen ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu ve rat fetusların iskelet kası fonksiyonlarında bazı değişiklikler meydana getirdiği fikrini ortaya atmışlardır (132).

Schreuder ve arkadaşlarının deneysel İUGG oluşturdukları bir çalışmada İUGG olan rat fetusların erişkin dönemde renal fonksiyonlarının etkilendiği fikri ortaya atılmıştır (133).

Joss-Moore ve arkadaşlarının bir çalışmada ise İUGG olan rat fetusların akciğer matürasyonunun postnatal dönemde geciktiği fikri ileri sürülmüştür (134).

Delghingaro-Augusto ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan bir çalışmasına göre ise bilateral uterin arter ligasyonu ile İUGG oluşturulmuş ratlarda yüksek yağlı diyetten bağımsız olarak bile pankreas islet hücrelerinde inflamasyon, hemosiderozis ve fibrozis ile karakterize hasara yatkınlık olduğu yönünde bir fikir ortaya çıkmıştır (135).

Ancak İUGG olan bireylerde testis gelişimi ile ilgili olası patolojik süreçler hakkında literatürde hemen hemen hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında İUGG olan bireylerin testislerinde histolojik olarak bazı değişiklikler olması muhtemeldir. Erişkinlik döneminde infertiliteye neden olabilecek bu olası değişiklikler ile ilgili henüz bir literatür bilgisi yoktur. Bu çalışmada amaç uterin arter ligasyonu yapılarak elde edilen intrauterin gelişme geriliği olan rat fetusların testis dokularını incelemek ve olası histopatolojik değişiklikleri ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) , ABD gibi gelişmiş ülkelerde yenidoğanların yaklaşık olarak % 15 ini, gelişmekte olan ülkelerde ise % 24 ünü etkiler. Prematürüteden sonraki en sık perinatal mortalite ve morbidite nedenidir (1). Herhangi bir infantın in utero potansiyel tam büyüme sınırına ulaşamaması olarak tanımlanırsa da, gerçekte infantların büyüme potansiyelini ölçebilecek bir yöntem henüz bulunmamaktadır. İUGG terimi, tahmini ağırlığı beklenen ağırlığının (genellikle 10. persantil) altında olan fetusları tanımlamak için kullanılır. Bu terim hem büyüme spektrumunun alt ucunda bulunan normal fetusları, hem de ekstrensek (sigara, enfeksiyon) ve intrensek (anöploidi) faktörlere bağlı meydana gelen gelişme geriliklerini kapsar (14).

1961 yılında Warkany ve arkadaşları, fetal büyüme geriliğini tanımlamaya yardımcı olmak amacıyla bebeklerin ağırlık, boy ve baş çevresinin normal değerlerini yayınlamışlardır (2).

1963 yılında Lubchenco ve arkadaşları, doğum ağırlığının kolay ölçülebilmesi nedeniyle gebelik haftası ile doğum ağırlığını geniş serilerle karşılaştırarak, gestasyonel yaşa göre olması gereken fetal ağırlığın belirlenmesini sağlayan kriterler elde etmişlerdir (3).

1967 yılında Lubchenco ve Battaglia, gestasyonel yaşına göre doğum ağırlığı 10. persantilden küçük olan bebekleri SGA (small for gestational age) olarak tanımlamışlardır. Buna göre bebeklerin % 10' u SGA olarak doğmuş ve aynı zamanda bu bebeklerin artmış neonatal ölüm riski ile karşı karşıya oldukları gösterilmiştir (4). Ancak SGA terimi, genelde İUGG ile eşanlamlı olarak kullanılmakla beraber içerik olarak farklı durumları ifade eder. Doğum tartısı beklenenin altında olan term bir bebekte İUGG olabilir, fakat bebek SGA olmayabilir. Çünkü İUGG'den söz ediliyorsa karşılığında patolojik bir durum bulunmalıdır. Ancak bazı SGA yenidoğanlar herhangi bir patoloji bağlı olmaksızın

yapısal olarak düşük doğum ağırlığına sahiptirler. Ayrıca 2500gr'ın altında doğan her bebek her zaman preterm olmayabilir. Çünkü dünyada bir yıl içinde kilosu 2500 gr'dan düşük yaklaşık 20 milyon bebek doğmaktadır. Bunların yaklaşık %30'unu oluşturan SGA bebekler ise term olarak doğarlar fakat iyi gelişim gösterememişlerdir.

İUGG ve SGA farkı kısaca örneklendirilecek olursa; fetusun büyüme potansiyeli 50. persantile kadarken maternal, fetal, plasental kaynaklı herhangi bir nedenden dolayı fetusun büyümesi kısıtlanmış ve 10. persantilin altına kadar düşmüşse bu fetus İUGG olarak tanımlanmaktadır. Ama büyüme potansiyeli genetik nedenlerden dolayı 5. persantile kadar olan bir fetus, doğum ağırlığına göre 5. persantilde ise bu fetus SGA olarak tanımlanmaktadır ve perinatal risklerde artış söz konusu değildir.

1984 yılında Seeds ve arkadaşları, İUGG ve SGA tanımında doğum ağırlığının 5. persantilin altında olması gerektiğini savunmuşlarsa da (5) 1999 yılında McIntire ve arkadaşları, 122.754 gebeyi kapsayan bir çalışmada termde doğmuş bebeklerde sadece doğum ağırlıkları gebelik yaşına göre 3. persantilin altında olduğunda mortalite ve morbiditenin anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır (6). 1969 yılında Usher ve Mclean , İUGG sıklığını oldukça düşürecek bir tanımla ortaya çıkmış ve fetal gelişim standartlarının ortalama bir değer ve ± 2 standart deviasyon şeklinde belirtilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (7).

Bu bilgiler ışığında İUGG tanımında iki durum karşımıza çıkmaktadır ;

1. Doğum ağırlığının 10. persantilin altında oluşu
2. Fetusun normal büyüme potansiyeline ulaşmasını engelleyen bir patolojinin varlığı

SGA da ise doğum ağırlığının 10. persantilin altında olmasına rağmen fetus beklenen büyüme potansiyeline ulaşmış ve patolojik neden saptanmamaktadır.

Doğum ağırlığının bulunduğu persantillere göre bir tanımlama yapıldığında fetuslar 4 gruba ayrılır;

1. Gestasyonel yaşına göre çok küçük fetuslar (very SGA - İUGG): < 3. persantil

2. Gestasyonel yaşına göre küçük fetuslar (SGA): <10. persantil
3. Gestasyonel yaşına göre uygun fetuslar (AGA): 10-90. persantil
4. Gestasyonel yaşına göre büyük fetuslar (LGA): >90. persantil

Tablo 1: Tekil canlı doğumlarda gebelik yaşına göre sonografik olarak tespit edilen doğum ağırlığı (gr) persantilleri gösterilmiştir (8).

HAFTA	3.	10.	50.	90.	97.
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1824	1649
31	1313	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2595	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4524

İUGG'nin erken dönemde tespit edilmesi perinatal mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından çok önemlidir. 1995 yılında Manning ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cinsiyetine ve gebelik yaşına göre doğum tartıları 10. persantilin altında olan 10.135 yenidoğanda bu durumun ultrasonografi ile tanısı ve takibi yapılanlarda, gebelik boyunca tanı konulamayan ve takip edilmeyen gebelere oranla %60 oranında daha az mortaliteyle karşılaşılmıştır (9). İntrauterin büyüme ve gelişme geriliğinin önemi sadece perinatal mortalitenin artışından değil, konjenital anomaliler, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan fetal dolaşım, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi ve polisitemi gibi risklerin de artışından dolaydır.

Ayrıca postnatal dönemde de birçok metabolik hastalık için predispozan faktördür. Fetal organlardaki matürasyon değişiklikleri postnatal dönemde de devam ettiğinden İUGG olan bireylerde daha sonraki yıllarda da çeşitli problemler saptanmaktadır. Örneğin İUGG nedeniyle düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerde daha genç yaşlarda obezite ve insülin direnci ortaya çıktığı, yetişkinlik dönemindeyse bu hastaların iskemik kalp hastalıkları, tip-2 diabet, hipertansiyon, inme (stroke), nörogelişimsel bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunlarıyla daha çok karşı karşıya kaldıkları bilinmektedir (80-92).

İUGG olarak takip edilen fetusların %80-85' i herhangi bir patolojiye bağlı olmaksızın yapısal olarak küçük olduğundan (SGA) bu grupta perinatal dönemdeki mortalite ve morbidite riskindeki artış anlamlı değildir.

İUGG insidansı coğrafi bölgeye, çalışılan popülasyona ve kullanılan büyüme eğrisi tablolarına göre değişmektedir. Maternal yaş, ırk, sosyal statü, deniz seviyesinden yüksekte yaşama, fetal cinsiyet, parite gibi birçok non-patojen faktör insidansı etkilemektedir. Örneğin; (10)

- İlk gebeliklerde ve çok doğum yapmış annelerin bebekleri daha küçük olma eğilimindedir.
- Erkek bebeklerde doğum kilosu daha düşüktür.

- Deniz seviyesinden yüksekte yaşayan annelerin bebeklerinde düşük oksijen basıncı nedeniyle doğum kilosu daha düşüktür.
- Irksal farklılıklar açısından Asyalılarda doğum kilosu daha düşüktür.
- Sosyokültürel seviye düşükçe yetersiz beslenme ile açıklanamayan bir düşük doğum ağırlığı sıklığı vardır.

2.1.1. SINIFLANDIRMA

Düşük doğum ağırlığı (SGA) olan bebekler iki gruba ayrılabilir ;

1. Gestasyon yaşına göre 10. persantilin altında olan ve 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler (preterm ve SGA)
2. Gestasyon yaşına göre 10. persantilin altında olan ve 37. gebelik haftasından sonra doğmuş bebekler (miadında SGA)

Tüm düşük ağırlıklı bebeklerin %33 'ü miadında SGA olan bebeklerdir.

Gelişme zamanı, nedeni, USG ölçümleri gözönüne alındığında İUGG iki sınıfa ayrılabilir ;

1. Simetrik (erken başlangıçlı)
2. Asimetrik (geç başlangıçlı)

İlk olarak 1977 yılında Campbell ve Thomps tarafından İUGG olan bebekleri, orantılı olarak küçük anlamında ' simetrik ' ve orantısız olarak abdominal büyümede geri kalmış anlamında ' asimetrik ' olarak alt gruplara ayırmak için sonografik olarak baş çevresi / abdomen çevresi (HC / AC) oranının kullanımı tanımlanmıştır. Bu yazarlar, yaklaşık 500 normal fetusu inceleyerek HC / AC oranı normlarını oluşturmuşlar ve uteroplental yetmezlik riski altında olan 31 fetusda bu normların kullanımını değerlendirmişlerdir. HC /AC oranı %95'in üzerinde olan fetusların, %70'ini asimetrik olarak tanımlamışlardır (11).

SİMETRİK İUGG

Baş ve vücut boyutlarının orantılı olarak azalması durumunu ifade eder. Winick ve arkadaşları tarafından ilk kez malformasyonlu bir fetusta tanımlanmıştır.

Beyin gelişimi önemli derecede etkilendiği için merkezi sinir sistemi anomalileri eşlik edebilir. Postnatal gelişimleri kötüdür. Embriyonal gelişim safhasında 16. gebelik haftasına kadar hiperplazi olarak adlandırılan hücre sayısında artış yoğun olarak devam eder 32. haftaya kadar da giderek yavaşlayan seyir izler. 32. haftadan sonra ise hiperplazinin yerini hücresel boyutta artış anlamına gelen hipertrofi dönemi alır. Simetrik büyüme ve gelişme geriliğinde hem hücre sayısında hem de hücre boyutunda önemli bir azalma söz konusudur. Bunun sebebi ise gebeliğin erken dönemlerinden itibaren (32. haftaya kadar) maruz kalınan kimyasal ajanlar, bazı viral hastalıklar, anöploidi, annede uzun süren malnütrisyon ve sigara içimi gibi faktörlerdir. Simetrik İUGG de büyüme potansiyeli zayıftır.

2000 yılında Dashe ve arkadaşları tekil gebelikten doğan 8722 fetusu baş /abdomen çevresi oranları açısından doğum öncesi 4 hafta boyunca ultrasonografik olarak değerlendirmiş ve büyüme geriliği olan fetusların sadece %20'sinde baş /abdomen asimetrisi olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca asimetrik gelişme geriliği olan bu fetusların intrapartum ve neonatal komplikasyonlar açısından artmış risk altında oldukları görülmüştür. Oysa simetrik İUGG de bu riskler bulunmamaktadır. Sonuç olarak; Simetrik büyüme geriliği daha çok normal, genetik olarak belirlenmiş kısa boyluluğun bir sonucuyken, asimetrik fetal büyüme geriliği anlamlı bir şekilde patolojik bir fetal büyümeyi göstermektedir (12).

ASİMETRİK İUGG

Sadece fetal ağırlığın etkilendiği durumu ifade eder. Büyüme potansiyeli normaldir. Vücut ağırlığına göre boy ve baş çevresi normale yakındır. Baş çevresinin etkilenme derecesine göre merkezi sinir sistemi anomalileri gelişebilir. Postnatal gelişim bu grupta daha iyidir. Geç dönemde gelişen İUGG tipidir. Hipertansiyon veya ilerlemiş diabetes mellitus gibi uteroplental perfüzyonun bozulduğu bir plasental yetmezliğin varlığı söz konusudur. Neden olan faktör 28. veya 32. gebelik haftasından sonra yani hipertrofi döneminde etki göstermiştir. Bu İUGG tipinde plasental yetmezlik, azalmış glukoz transferi ve hepatik depolanma ile sonuçlanabileceğinden fetal abdomen çevresi azalır. Baş-beyin gelişimi ise normale yakındır. Çünkü fetus refleks olarak 'beyin koruma etkisi' olarak bilinen çeşitli

hemodinamik değişiklikler göstermektedir. Bu etkide karaciğer, beyin ve kalbe giden kan artarken, periferde kan akımı azalır. Baş büyüklüğü en son bozulan ölçümdür (13).

Tablo 2 : Simetrik ve asimetrik gelişme geriliği arasındaki farklar

	<i>Simetrik</i>	<i>Asimetrik</i>
<i>Nedenler</i>	Genetik,TORCH,alkol, malnutrisyon, ilaç, sigara	Uteroplasental yetmezlik
<i>Etkilenme zamanı</i>	28. haftadan önce	28. haftadan sonra
<i>Hücre sayısı</i>	azalmış (hipopazi)	normal
<i>Hücre büyüklüğü</i>	normal	azalmış (hipotrofi)
<i>Baş çevresi</i>	küçük	normal
<i>Karaciğer,timus boyutu</i>	azalmış	azalmış
<i>Beyin /KC ağırlık oranı</i>	normal	artmış
<i>Plasental büyüklük</i>	normal	azalmış
<i>Konjenital anomaliler</i>	sık	nadir
<i>Sonografik BPD ölçümü</i>	küçük	normal
<i>Sonografik AC ölçümü</i>	küçük	normal
<i>Sonografik HC/AC oranı</i>	normal	artmış
<i>Doppler indeksleri</i>	artmış	artmış
<i>Gelişimi yakalama hızı</i>	kötü	İyi

2.1.2. NEDENSEL SINIFLANDIRMA

İUGG nedenleri intrensek ve ekstrensek olarak iki ana başlık altında incelenmekle birlikte bu nedenler fetal, maternal, plasental ve uterin kaynaklı olabilmektedir. Bunlardan intrensek nedenler % 15-20 sini , ekstrensek nedenler % 35-50 sini oluşturur. % 15-45 oranında ise hem intrensek hem de ekstrensek bir neden mevcuttur. Ayrıca bir neden bulunamayan hastaların oranı %40 civarındadır (14).

Tablo 3: İUGG'nin nedenlerinin sınıflandırılması

İntrensek faktörler	Kombine	Ekstrensek faktörler	İdiopatik
Simetrik İUGG		Asimetrik İUGG	Asimetrik İUGG
<i>Genetik</i> Trizomi21 Trizomi18 Trizomi13 Turner sendromu <i>Enfeksiyöz:</i> Rubella CMV HSV Toxoplazmozis Malaria Konjenital sifiliz <i>Radyasyon:</i> Xışınları <i>İlaçlar:</i> Eroin Metadon Alkol Aminopterin Kumadin Dilantin Trimetadon	Plasental nedenler Ağır malnutrisyon İlaçlar Sigara Alkol	Uteroplasental yetmezlik Toksemi Kronik hipertansiyon Hemoglobinopati Renal hastalıklar Kardiak hastalıklar	Bilinmeyen nedenler

1. Plasental faktörler

- tromboz ve infarkt
- desiduit
- plasentit ve vaskulit
- koryoamnionit
- plasental kist ve koranjiom
- tek umblikal arter varlığı,
- velamentöz bağlanma,
- bilobar veya sirkümvallat plasenta varlığı,
- plasental hemanjiomlar,
- plasenta previa ve plasenta dekolmanı,
- anormal desidualizasyon

Tek umblikal arter varlığında kotiledonlardan fetusa doğru drenajın yetersiz olması nedeniyle, hemanjiomlarda fetal kanın yetersiz kalması ve perfüzyon alanının azalması nedeniyle, plasenta previada alt uterin bölgede implantasyona bağlı olarak yine perfüzyonun azalması nedeniyle İUGG gelişmektedir. Plasenta previa ve Sirkümvallat plasenta da İUGG daha hafif seyretmektedir (15-16).

2. Uterin faktörler

- azalmış uteroplazental akım
- desidual spiral arterlerin ateroskleroza
- preeklampsi
- fibromyom
- müllerian anomaliler
- uterin myomlar

Normal fetal büyüme için uteroplazental dolaşımın yeterli gıda transferine gereksinim vardır. Maternal spiral arterlerin musküler duvarlarının trofoblastlarca işgali ve tahrip edilmesi plasental dolaşımı düşük dirençli bir havuza dönüştürür. Bu sayede gıda alışverişi artar. Gelişme geriliğinde ise bu dönüşüm olmadığı için yeterli

beslenme gerçekleşemez. Deneysel olarak farelerde uterin arterlerin ligasyonunun İUGG'e yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (18).

3. Kromozomal anomaliler

İUGG olan bebeklerin %5' inde karyotip anomalileri saptanmaktadır. Rochelson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, otozomal trizomili fetusların plasentalarının tersiyer stem villuslarında musküler arterlerde azalma tespit etmişlerdir. Bu plasental yetmezlik ve anormal hücre sel büyüme ve farklılaşma ağır fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır (19).

Snijders ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, İUGG ve fetal anomali varlığında kromozomal anomali sıklığını anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır. Anöploidi riski simetrik İUGG ve konjenital anomali varlığında artmaktadır. İUGG olan bir bebek saptandığında eşlik eden bir kromozomal anomalisi olma olasılığı %10'un altındadır (20).

Van Vugt ve arkadaşlarının 13074 anomalili fetusta yaptığı bir çalışmada, İUGG sıklığı %22 olarak tespit edilmiştir (21).

En yaygın görülen kromozomal anomali olan Trizomi 21' e eşlik eden büyüme ve gelişme geriliği daha hafif iken, özellikle trizomi 13 ve 18 'li fetuslarda ağır büyüme ve gelişme geriliği saptanmaktadır.

1982 de Moerman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 11 trizomi 18 li fetusun 10 unda doğum ağırlığı 2500 gramın altında bulunmuştur. Artmış amnion sıvısı ile seyreden ağır bir büyüme ve gelişme geriliğinde, trizomi 18 gibi bir kromozomal anomaliden şüphelenmek ve sitogenetik inceleme istemek önemlidir (22).

Trizomi 21 de ise İUGG değişkendir. Bazı down sendromlu bebekler gerçekte makrozomiktir. Bazen ise prematüre doğan down sendromlu bebekler normal ağırlıkta olabilirler.

İkinci trimesterde oligohidramnion veya azalmış fetal büyüme saptandığında triploidi sendromları da mutlaka akla gelmelidir. Triploidide gebelikler genellikle abortusla sonuçlanmaktadır. Abortusla sonuçlanmayanlarda çok ağır büyüme ve

gelişme geriliği gözlenmektedir. Turner sendromu ile doğan her 3 bebekten birinde ağır İUGG izlenmektedir.

Normal popülasyonda %3 olan malformasyon oranı İUGG de %8 dir. Malformasyon saptanan fetusların da % 22'sine İUGG eşlik etmektedir. İUGG saptanan fetuslar mutlaka malformasyonlar açısından detaylı incelenmelidir. Malformasyonlar ve İUGG beraberliğinin sık olmasını iki nedene bağlayabiliriz :

1. Malformasyonlar İUGG'e yol açmıştır: Konjenital kalp hastalıklarında, hemodinamide meydana gelen bozukluk nedeniyle visseral yapılarda hücre sayısı ve gelişimi yetersiz olmakta ve fetus büyüyememektedir. Kromozomal anomalilerde de gelişen metabolik bozukluklar sonucunda İUGG gelişmektedir.

2. İUGG ve malformasyonun aynı mekanizma ile ortaya çıkması: CMV gibi enfeksiyonlarda embriyogenez esnasında kapiller damar endotelindeki harabiyet hem malformasyona hem de İUGG' e neden olmaktadır.

Konjenital anomali sayısı arttıkça İUGG sıklığı da artmaktadır. 2 anomalide sıklık % 20 iken, 9 anomalide sıklık %60 'a kadar çıkmaktadır. Bazı malformasyonlarla İUGG beraberliği daha sıktır. Örneğin trizomi 18 li vakaların %83' üne, renal agenezili vakaların %54'üne İUGG eşlik etmektedir (23).

4. Maternal medikal durumlar

Hipertansiyon:

İUGG nedenleri içinde en çok araştırılan neden hipertansif hastalıklardır. İUGG de nedensel faktörlerin 1/ 3' ünü hipertansif hastalıkların oluşturduğunu savunan araştırmacılar vardır. Özellikle proteinürinin eşlik ettiği gebeliklerde indüklenmiş hipertansiyona ve preeklampsiye İUGG sıklıkla eşlik eder. Bu durumda plasental fonksiyonlar bozulmaktadır. Normal gebeliklerde damarlardaki muskuloelastik dokunun kaybolması damarların genişlemesine ve intervillöz alanlara daha çok kan akımına neden olurken, hipertansiyonla seyreden gebeliklerde bu mekanizmada bozukluk meydana gelmektedir. İkinci trimesterde endovasküler trofoblast migrasyonu inhibe olmakta, uteroplental arterlerin myometriyal segmentleri daralmakta ve uyarılara yanıt verir hale gelmektedir .

Proteinürik hafif preeklampside fetusta İUGG gelişme ihtimali 2 kat artarken süperempoze preeklampside risk 4 kat artar.

Siyanotik kalp hastalığı:

Siyanotik kalp hastalığı olan gebelerde, İUGG normal popülasyondan 10 kat fazla görülür. Gebelikten önce düzeltme ameliyatı geçiren gebelerde ise 5 kat fazla görülebilmektedir.

Kronik maternal renal hastalıklar :

Renal hastalıklar, renal disfonksiyon ve hipertansiyon nedeniyle İUGG'ne neden olurlar (24).

Maternal otoimmün hastalıklar:

İki sınıf antifosfolipid antikor fetal büyüme kısıtlılığına eşlik etmektedir: antikardiolipin antikor ve lupus antikoagulanı.

SLE de, kanda dolaşan otoantikorlar ve lupus antikoagulanına bağlı gelişen plasental infarktüs ve intervillöz trombüsler nedeniyle İUGG gelişmektedir. Lupus antikoagulanı nedeniyle vasküler endotel hücrelerden prostasiklin salınımı inhibe olmakta ve trombositlerdeki hücre zarı lipidleri eriyerek tromboksan A2 nin serbestleşmesine neden olmaktadır. Sonuçta oluşan trombüsler plasental patolojilere yol açmaktadır . Renal tutulumu olan SLE li hastalarda İUGG riski daha da artmaktadır (25).

Primer antifosfolipid sendromunda da benzer bir mekanizma ile İUGG gelişebilmektedir.

Maternal hematolojik hastalıklar:

Anemi olgularının çoğu İUGG' ne neden olmazken, özellikle orak hücreli anemi ve ciddi anemilerde İUGG sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Arkuat arterlerde meydana gelen oraklaşmanın buna neden olduğu düşünülmektedir (26).

5. oğul gebelikler

İUGG, oğul gebeliklerin sık karşılaşılan bir komplikasyonudur. İki gebeliklerle kıyaslandığında üçüz gebeliklerde daha sık görülür (27). Fetal redüksiyon sonrası ikize indirgenen gebeliklerde spontan ikiz gebeliklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (28). Gelişme geriliğinin nedeni birden fazla fetusun normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmamasıdır. Dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde daha sık rastlanmaktadır. Fonksiyonel plasental dokunun ikizler arasında eşit paylaşımından çok, ikizlerden biri tarafından daha fazla kullanımı söz konusudur.

6. Gebelikte sigara içimi

Maternal sigara içimi büyüme ve gelişme geriliklerinin % 30-40'ından sorumlu olabilmektedir. İçilen sigara sayısı ile orantılı olarak fetal tartı alımında gerilik olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, günde 11 ve üstünde sigara içen annelerin bebeklerinde yaklaşık 330 gr ağırlık kaybı ve 1.2 cm boy kısalığı olduğu saptanmıştır (29). Gebelikte sigara içimi ile İUGG arasındaki ilişki , nikotin, karbonmonoksit, siyanit gibi metabolitlerin hemodinamik etkileri ile açıklanmaktadır. Sigara içenlerde azalmış plazma volümü, artmış maternal plazma karbonmonoksit seviyesi , maternal kan vizkozitesi ve buna bağlı gelişen artmış fetal kan karbonmonoksit seviyesi ve fetal kan vizkozitesi sonucunda fetal gelişim ekilenmektedir. Gebelikte kan volümünün artmasına bağlı olarak total oksijen kapasitesi artmasına rağmen, sigara içen annelerde nikotinin vazokonstriktör etkisi ile uteroplasental sirkülasyon bozulurken, karbonmonoksit oksijen ile bağlı olan hemoglobinle reaksiyona girerek oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Pasif sigara içicilerinde bile İUGG sıklığı artmaktadır (30).

7. Gebelikte alkol kullanımı

Anormal yüz gelişimi, kardiyak malformasyonlar gibi anomalilerin yanında İUGG'nin de eşlik ettiği fetal alkol sendromu ilk kez Lemoine ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Özellikle ilk trimesterdeki alkol kullanımı fetal alkol sendromuna yol açmakta, son trimesterdeki kullanımı ise fetal ağırlığı azaltmaktadır. Plasentanın alkol metabolitlerini yeterince elimine edememesi ve fetal dokuların

alkolü elimine etme hızının maternal dokulara göre daha yavaş olması nedeniyle fetus maternal alkol alımından etkilenmektedir (29,31,32).

8. Maternal malnütrisyon

Gebelik boyunca zayıf maternal beslenmenin İUGG ile sonuçlandığını kanıtlayan retrospektif ve prospektif çok sayıda çalışma mevcuttur. Doğum ağırlığı üzerine en belirgin etki son trimesterde tam açlık durumunda olmaktadır. Günde 1600 kcal nin altında enerji alımıyla İUGG sıklığının arttığını savunan çalışmalar mevcuttur. Örneğin 2. dünya savaşı sırasında doğan bebeklerin kilolarında belirgin düşme saptanmıştır. Malnutrisyonu olan birçok anne 400-600 gr arasında bebek doğurmuştur. Özellikle 26. gebelik haftasının altında olanlarda malnutrisyona maruz kalma önemli risk oluşturmaktadır (33,34,35). Tüm görüşler 40. gebelik haftasına kadar alınan kilo onun altında ise belirgin risk olduğu yönünde birleşmektedir (36,37,38).

Malnutrisyon durumunda büyüme ve gelişmeyi sağlayan birçok polipeptid hormon sentezi fetusda durmaktadır. Maternal hormonların da çoğu plasentadan geçemedikleri için fetusta büyüme ve gelişme geriliği olmaktadır.

Fetal salvage hipotezine göre malnutrisyonlu fetusda periferik insulin direnci gelişmekte ve nutrijentlerde yeniden dağılım olmaktadır . Glikoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği oluşmaktadır (37).

Maternal gebelik kilosu ve maternal kilo kaybı doğum ağırlığında önemli bir belirleyicidir.

9. Gebelikte eroin ve kokain kullanımı

Kokain kullanımı norepinefrinin presinaptik geri alımını engelleyerek vazokonstrüktör etki ile maternal kan basıncını yükselterek İUGG 'ne neden olur. Kokain kullanan annelerde gebelik öncesi düşük kilo ve gebelikte yetersiz beslenmeye de daha sık rastlanmakta, bu da İUGG gelişiminde rol oynamaktadır.

Eroin hem hücre sayısını hem de hücre büyüklüğünü etkileyerek simetrik İUGG 'ne yol açar. Etki mekanizması hem eroinin direkt etkisi hem de kötü maternal beslenme nedeni ile olmaktadır (39).

10. Enfeksiyonlar

Akut enfeksiyonların fetusa olan etkisi maternal ateş nedeniyle olmaktadır. Kronik enfeksiyonlar ise plasental geçiş sonucu fetal hücresel gelişimi etkilemektedir. Bazen de uteroplental transfer mekanizmalarını bozarak gelişme geriliğine yol açar. Çoğu ajan plasentada çoğalıp plasentitis meydana getirerek hematojen yolla fetusa geçer.

Erken dönemde gelişen enfeksiyonlarda organogenez etkilendiği için hücre sayısı azalarak simerik İUGG gelişir. Etki direkt hasar veya enfeksiyona fetal cevaba bağılı oluşan indirekt hasar şeklindedir.

Viral enfeksiyonlar tüm gelişme geriliği olgularının % 5'inden azının nedenidir (40). Özellikle nedeni açıklanamayan gelişme geriliğinde mutlaka viral nedenler akla gelmelidir. CMV, sitolize ve lokal hücre nekrozuna neden olarak etki etmektedir. Bunu takiben mononükleer infiltrasyon, fibrozis ve kalsifikasyon oluşur. Virüslerle immunglobulinlerin yaptığı kompleksler hasarı daha da ağırlaştırarak hücre yapısını bozar. CMV enfeksiyonlarına % 40 oranında İUGG eşlik etmektedir (41-45).

Sıtma endemik olduğu ülkelerde en sık İUGG nedenlerinden biridir. Plasental vuruşlarda % 20'lik bir toksoplazmozis hasarı belirgin düşük fetal doğum ağırlığıyla sonuçlanmaktadır (46,47).

Rubella, fetal hücresel çoğalmayı bozarak, hücre sayısını azaltarak ve villus kapiller damar endotelinde hasara yol açarak fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır. Konjenital rubella sendromu olan fetuslarda İUGG sıklığı % 60' a kadar çıkmaktadır (45,48) .

Herpes ve hepatit gibi viral enfeksiyonlara bağılı olarak da İUGG gelişimi gösterilmiştir.

Tripanosomiazis ve toksoplazmozis gibi protozoal enfeksiyonlarda ve sifilizde de gelişme geriliği görülebilmektedir (49).

Bakteriyel enfeksiyonların gelişme geriliğine neden oldukları gösterilememiştir (50).

2.1.3. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİNİN FETUS ÜZERİNE ETKİLERİ

Mortalite ve morbiditenin kapsamı İUGG'yi oluşturan sebepler ve meydana gelen İUGG'nin derecesiyle orantılıdır. İUGG' nin etkileri intrapartum dönem, neonatal dönem, erken postnatal dönem ve erişkin dönemi olmak üzere 4 başlık altında değerlendirilebilir (51).

1- İntrapartum dönem:

- Fetal ölüm
- Akut veya kronik hipoksi
- Metabolik asidoz
- Mekonyum aspirasyonu

2- Neonatal dönem:

- Hipoksik iskemik ensefalopati
- İnme
- Respiratuar distress sendromu
- Hipotansiyon
- Kalp yetmezliği
- Pulmoner hemoraji
- Pulmoner hipertansiyon
- Hiperglisemi
- Hipoglisemi
- Hipotermi
- Polisitemi
- Hiperviskozite
- Renal ven trombozu
- Trombositopeni

Hiperbilirubinemi

Beslenme intoleransı

Nekrotizan enterokolit

Koagülopati

Enfeksiyon

Konjenital anomaliler

Adrenal yetmezlik

Prematürite retinopatisi

Neonatal ölüm

3- Erken postnatal dönem:

Bronkopulmoner displazi

Algı bozuklukları

Serebral palsy

4- Erişkin dönem:

Diabet

Obezite

Hipertansiyon

Dislipidemi

Koroner arter hastalığı

İnme

Bronşit

Erken menapoz

2.2. FETAL PROGRAMLAMA

İUGG nedeniyle düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerde daha genç yaşlarda obezite ve insülin direnci ortaya çıktığı, yetişkinlik dönemindeyse bu hastaların iskemik kalp hastalıkları, tip-2 diabet, hipertansiyon, inme (stroke), nörogelişimsel bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunlarıyla daha çok karşı karşıya kaldıklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (52-54). “Fetal kökenler” hipotezine göre fetal beslenme ve hormonal değişiklikler fetal yapının fizyoloji ve metabolizmasında kalıcı gelişimsel adaptasyonlara neden olmaktadır (55). “Barker hipotezi” olarak da bilinen bu hipotez İngiltere’de XX. yüzyıl başlarında ortaya çıkmıştır. Bebek mortalitesinin yüksek olarak saptandığı bir bölgede 20-30 yıl sonra koroner kalp hastalığından ölüm oranında artış olduğu görülmesi üzerine retrograd olarak incelendiğinde en sık bebek ölüm nedeninin düşük doğum ağırlığı olduğu tespit edilmiştir (56). Düşük doğum ağırlığıyla doğup yaşayabilen bebeklerde erişkin dönemde koroner kalp hastalığı riskinin artabileceği hipotezi ileri sürülmüştür.

Fetal hayatta gelişimin duyarlı olduğu bir dönemdeki uyarılar kalıcı ve uzun dönem etkilere yol açmakta ve bu durum programlama olarak ifade edilmektedir (52). Fetal programlamada; fetal beslenme, glukokortikoidler, genetik ve epigenetik bağlantılar, nesiller arasındaki etkiler, perikonsepsiyonel olaylar önemli rol oynamaktadır.

Fetal beslenme

Fetal beslenmenin fetal büyümenin düzenlenmesinde ve programlamada etkisi önemlidir. Beslenme değişiklikleri çok sayıda organ sisteminin büyüme ve olgunlaşmasına etki etmektedir. Bu sistemlerin regulasyonundaki kalıcı değişiklikler postnatal dönemde hastalık riskinde artışa yol açmaktadır (53).

Gebenin diyetindeki makronütrientlerin dengesi fetal programlamada önemli rol oynar (52,57). Protein / karbohidrat oranındaki dengesizlikler fetal ve plasental büyümeyi etkileyerek düşük doğum ağırlığına ve erişkin dönemde kan basıncında artışa neden olmaktadır. Maternal yüksek karbohidrat, düşük protein (<50 gr/gün) veya düşük karbohidrat, yüksek protein (>50 gr/gün) alımı olan kadınların çocuklarında ileri yaşta kan basıncının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (58).

Annenin gebelik boyunca kilo alımının az olması kan basıncındaki artışın yanısıra koroner kalp hastalığı riskini de artırmaktadır (59,60). Maternal yüksek yağlı diyetle beslenme ve aşırı kilo alımı da erişkinde kardiyovasküler hastalıklar ve glukoz intoleransına neden olabilmektedir (57,61).

Maternal mikronütrientler de programlamada rol oynamaktadır. Gebelik boyunca meyve ve yeşil sebze alımının doğum kilosunu ve glukoz toleransı ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Ayrıca prenatal mikronütrient (vitamin C, vitamin E, folik asit ve selenyum) desteği intrauterin malnütrisyonun sebep olduğu kardiyovasküler hastalıklarında önleyebilmektedir (63,64). Antioksidan vitamin ve mineraller endotelial nitrik oksit sentezinde artış ve vazodilatasyona yol açarak vasküler zedelenmeye karşı koruyucu etki yapmaktadır.

Postnatal dönemdeki beslenme de bazı kontrol mekanizmalarının maturasyonu devam ettiğinden metabolik programlama açısından önemlidir. Düşük doğum ağırlığına sahip olup azalmış tokluk hissine bağlı olarak erken dönemde hızlı kilo alanlarda obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (65-68). Erken bebeklik döneminde ağırlık kazanımının nisbeten fazla olması daha sonraki yağ kitlesi ve santral yağ dağılımı ile pozitif ilişkilidir (69). Büyümenin yakalandığı bu dönemdeki değişiklikler vücut ağırlığı ve kompozisyonunda uzun süreli etkiler yapmaktadır. Yağ dokusu kaynaklı bir hormon olan leptin açlığı azaltıcı, tokluk sağlayıcı bir etkiye sahiptir (70). Düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda serum leptin düzeyi daha düşük bulunmuştur (71). İntrauterin beslenme yetersizliği olan sıçanlarda yapılan bir çalışmada yenidoğan döneminde leptin verilmesinin insülin direncini ve obesite fenotipini önlediği gösterilmiştir (72).

Anne sütünde de mamalardan farklı olarak leptin bulunmaktadır (73). Mama ile beslenenlerde erişkin dönemde obesiteye yatkınlık anne sütü alanlardan daha fazla saptanmıştır (74). Anne sütündeki leptin tokluk üzerine pozitif etki yaparak enerji dengesinin düzenlenmesini sağlamakta (75,76) ve erişkindeki metabolik sendromla ilişkili hastalıklardan ve obesiteden koruyucu bir etki yapmaktadır (70,77).

Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi erişkin hastalıklarının intrauterin dönemde programlandığını gösteren veriler uzun süreli

izlem çalışmalarından elde edilmiştir. İngiltere’de 1911-1930 yılları arasında doğan 15.726 kişide yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı olanlarda erişkin dönemde koroner kalp hastalığından ölüm oranı yüksek bulunmuştur (78). Barker ve arkadaşlarının 28 yaptığı başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve koroner kalp hastalığı riskinin prematurelerden çok, zamanında ancak büyüme geriliğine bağlı küçük doğanlarda arttığı bildirilmiştir. Yine Hindistan’da 45 yaş üzerinde koroner kalp hastalığı prevalansı doğum ağırlığı 2.5 kg’ın altında olanlarda %15, 3.2 kg’ın üzerinde olanlarda ise % 4 olarak saptanmıştır (60).

Son yıllardaki diyet ve yaşam stili değişiklikleri koroner kalp hastalığının artışına katkıda bulursa da hastalığın kimlerde gelişeceği konusunda belirleyici değildir (53). İngiltere ve diğer batı ülkelerinde koroner kalp hastalığındaki artış zenginlik ve yaşam şartlarındaki iyileşme ile birlikte görülmesine rağmen yapılan çalışmalarda ülkenin daha fakir bölgelerinde ve düşük gelir gruplarında bu oran iki kat daha fazla bildirilmiştir (52). Yine Valdez ve arkadaşları iskemik kalp hastalığı prevalansının cinsiyet, sosyoekonomik durum, etnik yapı ve obesiteden bağımsız olarak doğum ağırlığındaki düşme ile birlikte arttığını göstermişlerdir (80).

Hipertansiyon ve doğum ağırlığı arasında da ters orantılı bir ilişki vardır. Doğum ağırlığındaki her 0.45 kg’lık artışın sistolik kan basıncında 0.43 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 0.21 mmHg’lık düşmeye yol açtığı saptanmıştır (81). Doğum kilosu ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi inceleyen 80 çalışmanın yer aldığı bir sistematik derlemede doğum kilosundaki artışla birlikte kan basıncındaki düşmenin ortalama 2 mmHg/kg olduğu bildirilmiştir (82).

Düşük doğum ağırlığı erişkinde artmış insülin direnci ve tip 2 diyabet ile de ilişkilidir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı 2.5 kg’ın altında olanlarda glukoz intoleransı oranı %40, 4.3 kg’ın üzerinde doğanlarda ise bu oran %14 olarak bulunmuştur (83). İntrauterin büyüme geriliği ve tip 2 diyabet birlikteliği “thrifty (verimli) fenotip” hipotezi ile açıklanmaktadır (84). Beslenme yetersizliği olan fetus glukoz-insülin metabolizmasında adaptasyon yaparak hayatta kalmaya çalışır. Bu adaptasyonla hipoglisemiden korunmak için insülin sekresyonunda azalma ve periferik insülin direncinde artış olmakta; fetus kendisini uterus dışında besin azlığı olan bir çevrede yaşamaya hazırlanmaktadır. Ancak doğumdan sonra

besin alımı arttığında bu adaptasyon metabolik uyumsuzluğa yol açar ve fetal glukozu koruma adaptasyonunun devamı erişkinde insülin direnci ve glukoz intoleransı gelişmesine neden olur.

Fetal büyümesi geri olan erişkinlerde serum total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B, fibrinojen ve faktör VII düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Özellikle doğumda karın çevresi ölçümleri düşük bulunanlarda erişkinde kolesterol ve fibrinojen düzeylerinde artış saptanmıştır (87,88). İntrauterin büyüme geriliğinde kan akımının abdominal organlardan (karaciğer) vital organlara (beyin, kalp) yönlendirilmesinin karaciğer büyümesini bozabileceği ve kolesterol ile koagülasyon faktörlerinin regulasyonundaki kalıcı değişikliklerin buna bağlı gelişebileceği ileri sürülmektedir (52,53).

İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde glomerül ve nefron sayısında azalma ile birlikte böbrek fonksiyonlarında bozulma da görülebilir (54,89). Bunun düşük doğum ağırlığı olan çocuklarda hipertansiyon için renal bir risk faktörü olabileceği gibi tesadüfi olarak da saptanabileceği ileri sürülmektedir (90).

Erişkin akciğer fonksiyonları fetal hayatta programlanabilen bir diğer sistemdir. Sigara içimi ve sosyal sınıftan bağımsız olarak doğum ağırlığındaki artışla birlikte zorlu vital kapasite ve zorlu ekspiratuar hacimde artış olduğu bildirilmiştir (91). Yine gebeliğin erken döneminde ve ortasında kıtlıkla karşılaşanların çocuklarında erişkin dönemde obstrüktif akciğer hastalıklarında artış saptanmıştır (92).

Düşük doğum ağırlığının yanısıra doğum kilosundaki artışta daha sonraki hastalık riskini artırmaktadır. Doğum kilosu ile erişkin vücut kitle indeksi arasında U şeklinde bir ilişki olup, hem küçük doğanlarda hem de iri doğanlarda erişkin vücut kitle indeksi artmaktadır. Gestasyonel diyabet gibi fetal glukoz seviyesini artıran durumlar doğum kilosunda artışla birlikte daha sonraki obesite ve tip 2 diyabet riskinde artışa neden olmaktadır (93). Doğum ağırlığı fazla olan bebeklerde kanser insidansında da artma gözlenmiştir. Perinatal, çocukluk ve adölesan dönemleri erişkinde meme kanseri gelişimi açısından önemlidir. Doğum kilosu, doğum boyu ve adölesandaki boy meme kanseri gelişimi ile pozitif orantılı, gebelik yaşı ise ters orantılı bulunmuştur (94).

Glukokortikoidler

Erişkin kardiyovasküler ve metabolik hastalıkları programlayabilen bir diğer mekanizma intrauterin glukokortikoidlerle artmış karşılaşmadır. Bu durum maternal glukokortikoid düzeyinde artma, dışardan sentetik glukokortikoid verilmesi veya plasental engelin bozulması sonucunda gelişebilir. Maternal veya fetal orijinli kortizol artışı doğum ağırlığında azalma, kan basıncında artma ve glukoz intoleransına neden olabilmektedir. İntrauterin glukokortikoid artışına bağlı hipotalamo-pituiter-adrenal aksın düzenlenmesinde meydana gelen kalıcı değişiklikler erişkin hastalıkların gelişmesinde rol oynamaktadır (53).

Genetik ve epigenetik bağlantılar

Fetal büyüme ve daha sonraki hastalıklar arasındaki bağlantı gen ekspresyonu ve epigenetik olayları da kapsar. Erken embriyogenezis sırasında DNA demetilasyon ve remetilasyona uğramakta, bazı genler daha sonraki inaktivasyon için işaretlenmektedir. Bu epigenetik “imprinting” işleminin özellikle fetal ve plasental büyümeyi regüle eden genleri etkilediği düşünülmektedir (95). Hayvan deneylerinde gebelikteki düşük proteinli diyetin DNA metilasyonuna etki yaptığışösterilmiştir (96). İntrauterin çevrede meydana gelen değişiklikler DNA metilasyonu veya diğer epigenetik mekanizmalarla gen ekspresyonunda değişime yol açmakta ve sonuçta erişkinde kronik hastalıklara yatkınlıkta artış olmaktadır (53,97).

Nesiller arasındaki etkiler

Gebelikteki olumsuz olaylar sadece o çocuğu değil, daha sonraki nesilleri de etkilemektedir. Annenin doğum ağırlığı çocuğun doğum ağırlığını belirlemede önemli bir faktördür (98). Godfrey ve arkadaşları tarafından düşük doğum ağırlığı olan annelerin ponderal indeksi düşük, zayıf bebeklere sahip olduğu, ancak babanın doğum ağırlığı ile ponderal indeks arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (99).

Doğum ağırlığına olan bu etkiyi açıklamada çok sayıda mekanizma ileri sürülmüştür. Özellikle beslenmesi yetersiz olan bir annede uterusun hormonal çevresinin fetusun üreme organlarının gelişimi etkilediği düşünülmektedir.

Doğduğunda küçük olan annelerin uterus boyutları da küçük olmakta ve uterus büyüklüğü azaldıkça fetusun büyümesini kısıtlayan maternal baskı artmaktadır (53,100).

Perikonsepsiyonel olaylar

Konsepsiyon ve implantasyon zamanındaki maternal beslenme durumu doğum ağırlığında değişiklik yapmadan erişkin hastalık riskinde artışa yol açmaktadır. Hollanda'da 1944-1945 yılları arasındaki kıtlık zamanında doğanlarda yapılan çalışmalar gebeliğin erken döneminde kıtlıkla karşılaşmanın doğum ağırlığında değişikliğe yol açmadan erişkin dönemde koroner kalp hastalığı ve obezite riskini artırdığını göstermiştir (101,102). Gebeliğin erken dönemindeki nütrisyonel yokluktan daha sonra nütrisyonel yeterliliğe geçiş metabolik uyumsuzluğa yol açarak daha sonraki hastalık riskini artırmaktadır. Kıtlıkla gebeliğin orta ve geç döneminde karşılaşmak ise doğum ağırlığında düşmeye ve erişkinde glukoz intoleransı riskinde artışa neden olmaktadır (103,104).

Sonuç olarak, çocuğun gelecekteki sağlığını programlamada annenin gebelik öncesi ve gebelikteki diyeti önemli rol oynamaktadır. Erişkin dönemde görülen hastalıkların prevalansını azaltmada fetal gelişimi etkileyen faktörler ve etki mekanizmalarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (105).

2.3. İNFERTİLİTEDE ERKEK FAKTÖRÜ

İnfertilite, çiftlerin düzenli korunmasız cinsel yaşamına rağmen bir yıl süresince gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır. Toplumdaki çiftlerin yaklaşık %15-20'sini etkileyen bu önemli sağlık sorununda erkek infertilitesi %50 oranında rol almaktadır. Yapılan çalışmalar erkek infertilitesinin sonradan ortaya çıkabildiği gibi önemli bir kısmının da genetik kökenli olduğunu göstermektedir .

Bir yıl içerisinde korunma olmaksızın yapılan normal cinsel ilişkiye rağmen gebe kalmayan çiftlerin oranı yaklaşık % 15 kadardır. Erkeğin bu durumdaki oranı saf olarak yaklaşık % 20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran % 50'lere varmaktadır.

Reproduktif yaştaki erkeklerin % 6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık % 90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapılmaktadır (106).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde, infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada % 41 oranında kadın, % 24 oranında erkek, % 24 kadın ile erkek beraber ve % 11'inde de bir neden gösterilememiştir. Buradan da anlaşılacağı gibi evli infertil çiftlerin % 48'inde mutlaka erkek faktörü işin içine girmektedir (107).

Dünya sağlık örgütünün 'infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı' ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etiyolojik grupları şu şekilde verilmektedir.

- 1) Seksüel /Ejakülatuar disfonksiyon
- 2) İmmünolojik nedenler
- 3) Nedeni belirlenememiş grup
- 4) İzole seminal plazma anormallikleri
- 5) İatrojenik nedenler
- 6) Sistemik nedenler
- 7) Konjenital anomaliler
- 8) Akkiz testiküler hasar
- 9) Varikosel
- 10) Aksesuar bezlerin enfeksiyonu
- 11) Endokrin nedenler
- 12) İdiopatik oligozoospermi
- 13) İdiopatik astenozoospermi
- 14) İdiopatik teratozoospermi
- 15) Obstruktif kriptozoospermi
- 16) Obstruktif azoospermi

17) İdiopatik azoospermi

Erkek infertilitesindeki etyolojik gruplar testislere göre pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olarak sınıflandırılmaktadır (108).

Pretestiküler nedenler

Primer spermatogenezin etkilendiği patolojilerdir. Testisin kendisini ilgilediren patoloji yoktur. En sık endokrin nedenlere bağlıdır. Bu patolojiler aşağıda belirtilmiştir.

1) Kromozomal

a) Klinefelter Sendromu

2) Hormonal

a) Hipogonadotropik Hipogonadizm

b) Hiperprolaktinemi

3) Koital nedenler

a) Eretil disfonksiyon

b) Endokrin / Nöral

i) Diabetik nöropati

ii) Parapleji

iii) İlaç nedenli

c) Ejakülatuar Yetersizlik

i) Psikoseksüel

ii) Genito-üriner cerrahi

iii) Nöral

iv) İlaç nedenli

d) Koital siklik

Testiküler nedenler

Primer spermatogenezin etkilendiği patolojilerdir. Bizzat testisin kendisini ilgilendiren patolojilerdir. Bu patolojiler aşağıda belirtilmiştir.

1. Konjenital
 - a)Kriptoorşitizm
 - b)İmmotil silia sendromu (Kartagener Sendromu)
2. Enfeksiyon-Orşit
3. Vasküler
 - a) Torsiyon
 - b) Varikosel
4. Anti spermatojenik ajanlar
 - a) Kemoterapötikler
 - b) İlaçlar
 - c) Radyasyon
 - d) Isı
5. İmmünolojik
6. İdiopatik

Posttestiküler nedenler

Posttestiküler nedenler, ejakülasyon disfonksiyonu veya obstrüksiyon bozukluğundan kaynaklanabilir. Posttestiküler nedenler aşağıda belirtilmiştir.

- 1) Obstrüktif
 - a) Epididimal
 - i) Konjenital
 - ii) Enfeksiyon
 - b) Vasal

i)Konjenital

ii)Akkiz

2) Epididimal geiŖe bağlı: (Astenozoospermia)

3) Aksesuar bez enfeksiyonları

4) İmmünolojik

Tedavi planlanması açısından diğer bir sınıflama Ŗeklinde ise erkek 3 ana gruba ayrılarak incelenmektedir.

1) Tedavi edilemez steril grup: % 12

a) Primer seminifer tubul yetmezliği % 11,9

b) Total teratozoospermi % 0,1

2) Olası tedavi edilebilir grup: % 13

a) Obstrüksiyon % 6

b) Sperm otoimmünitesi % 6

c) Gonadotropin yetmezliği % 0,5

d) Koital nedenler % 0,2

e) Reversibl toksik etkiler % 0,1

3) Tedavi edilemez subfertil grup: % 75

a) Oligospermi < 1milyon/ml % 9

1-5 milyon/ml % 8

5-70 milyon/ml % 18

b) Astenospermi ve teratospermi % 40

c) Normospermi < % 1

Sperm Fonksiyonlarını Direkt Olarak Etkileyen Genetik Sendromlar:

Spermatogenezi ve dolayısıyla sperm aktivitesini etkileyen diğer faktörler; Primer Silier Diskinezi, Myotonik Distrofi, Noonan Sendromu, Orak Hücreli Anemi, Genetik Endokrinopatiler, Gonadotropin-Releasing Hormonun (GnRH) üretim veya

sekresyon bozuklukları, Prader-Willi Sendromu, Kallman Sendromu, LH ve FSH fonksiyon bozuklukları, Androjen sentez ve fonksiyon bozuklukları olarak sıralanmaktadır.

Prader-Willi Sendromu (PWS) şiddetli hipotoni ve erken bebeklik döneminde beslenme zorluğu, bebekliğin son evresi ve erken çocukluk döneminde aşırı beslenme ve obezite ile karakterizedir. PWS olan erkek ve kadın bireylerde hipogonadizm, genital hipoplazi, eksik pubertal gelişme ve sıklıkla infertilite gözlemlenmektedir (109).

2.4. TESTİSİN YAPISI

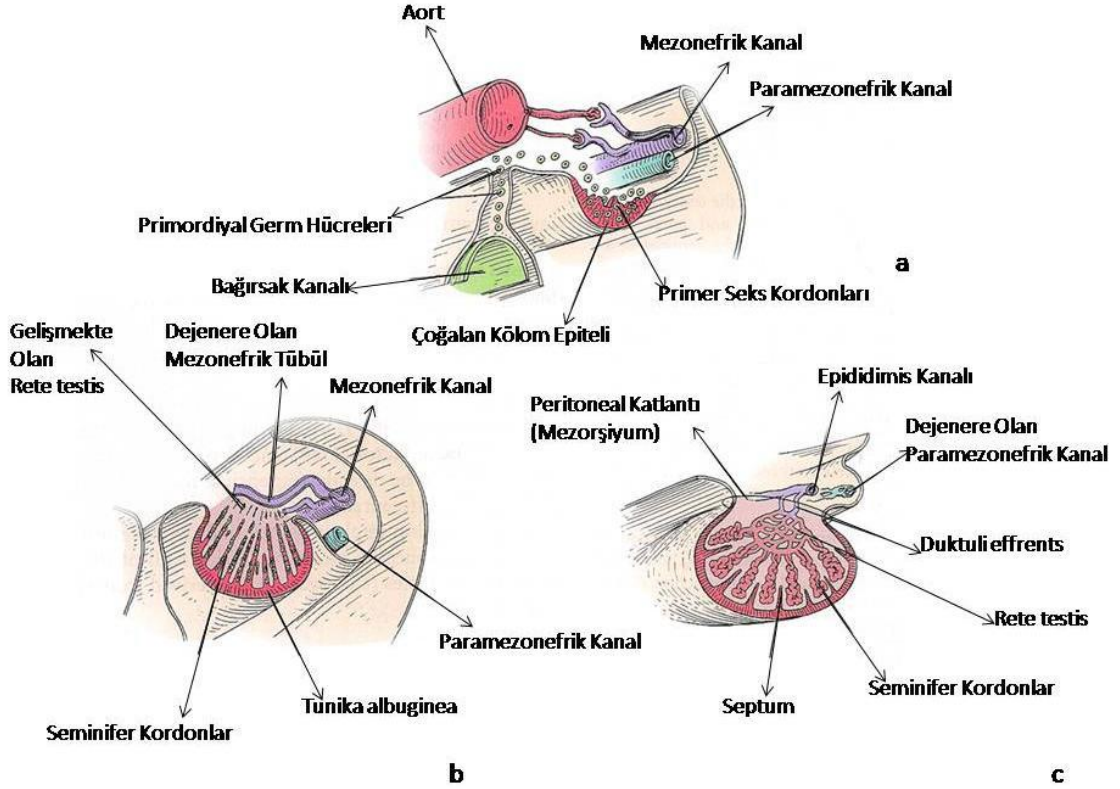
2.4.1. TESTİSİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Embriyonun kromozomal ve genetik cinsiyeti sekonder oositi döleyen sperm türüne bağlı olarak fertilizasyonda belirlenir (110). İnsan embriyosunun 10-12. dorsal segmentleri arasından primordiyal gonadın mezenkimal kısmı gelişir. Primordiyal germ hücreleri ise gelişimin üçüncü haftasında yolk kesesi duvarında endoderm hücreleri arasında ve allantoise yakın bir yerde belirir. Amibik hareketlerle son barsağın mezenterinin dorsali boyunca ilerler, beşinci haftanın başında primitif gonadlara ulaşır ve altıncı haftada genital kıvrımlara tamamen yerleşirler. Böylece henüz farklılaşmamış fetal gonad gebeliğin altıncı haftasında ortaya çıkmış olur (111,112). Gebeliğin yedinci haftasından önce, her iki cinsin gonadları benzerdir ve farklılaşmamış gonadlar olarak adlandırılırlar. Gonadların erkek ya da dişiliğe farklılaşmaları XX, XY kromozom kompleksine bağlıdır ve gebeliğin yedinci haftasında belli olur (110).

Genetik olarak XY olan embriyoda primitif germ kordonları Y kromozomu üzerindeki testis belirleyici faktör etkisiyle gebeliğin yedinci haftasının başında hızla çoğalır. Sonra bu kordonlar testis veya meduller kordonları oluşturmak üzere gonadın medulla bölgesini doldurur. Bu kordonlar gonadın hilusunda ince ve daha küçük kordonlara parçalanıp ağ şekline dönüşerek “rete testis”i oluştururlar. Gelişim ilerledikçe testis kordonları yüzey epiteliyle olan ilişkilerini kaybederler. Bu, testisin üzerinde yer alan fibröz yapıdaki tunika albuginea sayesinde olur. Kordonlar puberteye kadar kapalı durumdadır. Bu dönemde lümen oluşarak seminifer tübüller belirir. Seminifer tübüller rete testis lümenine bağlanıp sonrasında duktuli efferentes

ile devam ederler. Bunlar ise Wolff kanalına dökülerek duktus deferens oluştururlar (111-113).

Leydig hücreleri, 8-18. haftalar arasında interstisyel dokudaki mezenkimal hücrelerin hızlı değişimi sonucu ortaya çıkar. Gebeliğin ortasına gelindiğinde, testisin %50'sini bu hücreler oluştururken doğuma doğru sayıları giderek azalır (113).



Şekil 1 : Testisin embriyolojik gelişiminin şematik görünümü

Başlangıçta lomber bölgede bulunan testisler, üçüncü fetal aydan itibaren skrotuma doğru inişe başlarlar. Hutson hipotezine göre testisin inişinin iki evresi vardır:

İlki transabdominal evredir. Bu evre androjenden bağımsızdır ve iniş anti Mülleryan hormon etkisiyle olur. Testis karın arka duvarı boyunca inişe geçer; gebeliğin 17. haftasında iç inguinal halka hizasına gelir ve gebeliğin 28. haftasına kadar burada kalır.

İkincisi inguinokrotal evre olarak adlandırılır. Testis bu dönemde inguinal kanal yoluyla karın ön duvarını geçerek skrotuma iner. Testis gebeliğin yedinci ayından sonra inguinal kanalı geçmiş ve doğumdan hemen önce de gelişimini tamamlamış halde skrotumdaki yerini alır (113,114). Androjenler, gubernakulum, epididim, epidermal büyüme faktörü, desendin, kalsitonin genle ilişkili peptid (CGRP), genitofemoral sinir ve karın içi basıncının inguinokrotal inişte rol oynadığı ileri sürülmektedir (115-117).

2.4.2. TESTİSİN ANATOMİSİ

Erişkin bir erkeğin testisi 4x3.5x3 cm boyutlarındadır. Testisler ovoid şekilli gonadlardır. Her birinin hacmi 30 ml kadardır. Testisin anterolateral 2/3 bölümü serbest iken, posterolateral yüzü epididim, bağ dokusu ve damarlarla örtülüdür. “Mediastinum testis” olarak isimlendirilen kranioposterior kısmından, seminal taşıyıcılar çıkar (118).

Testis, tunika albuginea adı verilen kompakt bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Bu tabaka; fibroblastlar ve kollajenden yoğun bir yapıdadır. Tunika albuginea'nın altında nispeten daha gevşek bağdokusu yapısında, tunika vaskulosa adı verilen damarsal bir tabaka yer alır. Tunika albuginea testisin arkasında kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Burada tunika albugineanın iç yüzünden çıkan fibröz septalar testisi yaklaşık 250 adet, piramit biçimli lobüllere ayırır. Herbir lobülün içinde bir ile dört arasında değişen sayıda kıvrımlı seminifer tübül bulunur. Seminifer tübüller ise rete testis diye isimlendirilen kanal ağına açılırlar. Tunika albuginea'nın üzerinde peritonun uzantısı olan tunika vaginalis yer almaktadır. Tunika vaginalis iki yapraklıdır. Anteriorda, testise yakın olan ve epididimi çevreleyen kısmına viseral tabaka, daha dışta yer alan kısmına ise paryetal tabaka adı verilir. Bunların da dışında sırasıyla, “fascia spermatica interna”, “musculus cremaster”, “fascia spermatica externa”, tunika dartos ve cilt yer alır (119).

Spermatik kord; duktus deferens, duktus deferensin arter ve veni, testiküler arter, “plexus pampiniformis”, “plexus deferentialis”, “processus vaginalis peritonei”, “musculus cremaster”, “arteria cremasterica”, “vena cremasterica”, lenf damarları, ilioinguinal sinir ve genitofemoral sinirin genital dallarından oluşur. Tüm

bu oluşumlar birbirine gevşek bir bağdokusuyla bağlanmış ve dıştan kas lifleri ile “fascia spermatica externa”, “fascia cremasterica”, “fascia spermatica interna” adı verilen zarlarla sarılmıştır (119).

Testisin ana damariaortanın ön yüzünden ve böbrek arterinin yaklaşık iki-üç cm altından çıkan testiküler arterdir. Bu damar iç kasık halkasına kadar retroperitoneumda ilerleyip spermatik kord yapıları arasına katılır. Tek veya dallara ayrılan testiküler arter, testis arka yüzüne ulaşarak oblik biçimde tunika albugineayı geçer. Sonra ana dallar bölünerek ilerler ve seminifer tübüller arasında yer alan interlobüler arteriollerini oluşturur. Ana damar testiküler arter olmasına karşın, kremasterik, vazal ve epididimal arterlerle testiküler arter arasında birçok anastomoz görülebilmektedir.

Testisin venöz drenajı kapiler ile başlar ve testis dışında “plexus pampiniformis”i meydana getirirler. Çoğunlukla iç kasık halkası seviyesinde bu venler birleşerek testiküler veni oluştururlar. Sağ testiküler ven, sağ böbrek veninin dört-beş cm kadar altından vena kava inferiora, sol testiküler ven ise sol böbrek venine açılır.

Testisin innervasyonu asıl olarak sempatik postganglionik ve viseral afferent sinirlerle olmaktadır. Sinirler genelde damarlarıtakip ederek testise ulaşırlar. Tunika albuginea dışında dallara ayrılan sinirler interstisyuma kan damarları ile birlikte ulaşırlar.

Testis lenfatikleri, seminifer tübüller etrafında görülmeyen lenfatik kapilerlerle interlobüler septadan başlar. Daha sonra spermatik kordu takip ederek paraaortik, interaortokaval ve perikaval lenf düğümlerine açılırlar (118,119).

2.4.3. TESTİSİN HİSTOLOJİSİ

İnterstisyel Doku

Testis dokusunun %25-30'unu oluşturur. İntertübüler bölgede Leydig hücreleri, kan damarları, lenfatikler, sinirler, makrofajlar ve mast hücreleri bulunur. Leydig hücreleri ergenlikte ortaya çıkarlar. Bunlar, santral konumlu, tek, yuvarlak bir çekirdeğe sahip, görevi testosteron üretimi olan hücrelerdir. Testosteron,

kolesterolden sentezlenen, sekonder seks karakterlerinin gelişmesinden sorumlu erkeklik hormonudur. Testosteron salgılanması lüteinizan hormon kontrolündedir. Plazmada testosteronun %65'i androjen bağlayıcı protein olarak adlandırılan bir beta globuline, %33'ü ise albumine bağlı olarak bulunur (120).

Spermatogenez; hipofizden salgılanan folikül stimulan hormon ile lüteinizan hormonun testis üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Lüteinizan hormon, Leydig hücrelerine olan etkisiyle normal spermatogenik hücrelerin gelişimi için gerekli testosteron yapımını uyarır. Folikül stimulan hormon ise Sertoli hücrelerini etkileyerek adenilat siklazı ve sonuçta siklik adenozin monofosfat artışını uyarır. Böylece androjen bağlayıcıprotein sentezi ve salgısıartar. Androjen bağlayıcı protein testosteronu bağlayarak seminifer tübül lümenine taşır. Spermatogenez testosteron ile uyarılır, östrojen ya da progesteronla inhibe edilir (120,121).

Seminifer Tübüller

Testisin herbir lobülü birbirleri arasında ilişkileri olan bir-dört kadar seminifer tübül içerir. Bunlar, dışta miyoid hücreleri de içeren bağ dokunun çevrelediği, belirgin bir bazal membran ile interstisyumdan ayrılırlar. Seminifer tübüller yaklaşık 30-70 cm uzunlukta olup Sertoli hücreleri ile germ hücrelerini içerirler. Erişkin testisindeki Sertoli hücreleri, bölünme yeteneği olmayan, seminifer tübülün tübüller bazal kısmından lümeneye doğru uzanan destek hücreleridir. Seminifer tübüllerin hücresel yapısının %10-15'ini oluştururlar. Çekirdekleri düzensiz şekilli ve oldukça büklümlüdür. Sertoli hücreleri, belirgin nükleolusları ile germ hücre elemanlarından ayrılır. Puberte çağında Sertoli hücreleri arasında sıkı bağlantı kompleksleri oluşur. Kan testis bariyerini oluşturan bu kompleksler, kandan gelen maddelerin lümen içerisine geçişini önler. Fagositoz kapasiteleri dışında bu hücreler; spermatogenezin düzenlenmesinde rol alan androjen bağlayıcı protein, transferrin, büyüme hormonu, seruloplazmin ve inhibin gibi pek çok maddenin sentezini de yaparlar (120).

Germ hücreleri insanda olgunlaşmasını 64 günde tamamlayan ve çoğalabilen hücrelerdir. Bazal membrana oturan spermatogoniumların bir kısmı (spermatogonium A) kök hücreleri oluştururken, bir kısmı da (spermatogonium B) mitoz ile bölünerek lümeneye doğru göç ederler ve primer spermatositlere dönüşürler.

Bunlar mayoz bölünme ile sekonder spermatositleri oluştururlar. Sekonder spermatositler ikinci bir mayoz bölünme daha geçirerek haploid spermatidlere dönüşürler. Haploid spermatidler ise olgunlaşarak, spermatozoonları oluştururlar (122).

2.4.4. RATLARDA TESTİS GELİŞİMİ

Testiküler gelişim hücre farklılaşması, göçü, proliferasyonu ve apoptozisini içine alan olaylar zinciridir. Embriyonik gelişim boyunca; primordial germ hücreleri gastrulasyon aşamasındaki embriyonun epiblastlarından köken alırlar (123,124). Erkek ve dişi sıçan gonadları embriyonik dönemin 13. gününde morfolojik olarak bipotansiyel veya farklılaşmamış gonadlar olarak tanımlanırlar. Primordial germ hücreleri embriyonik dönemin 11. gününde son barsak ve dorsal mezenterden göç ederek genital tepelerin olduğu bölgeye gelirler, erkek fetuslarda cinsiyet kordonlarının merkezine yerleşirler ve daha sonra seminifer tübüleri meydana getirirler (125). Seminifer kordonlar içindeki germ hücreleri morfolojik olarak primordial germ hücrelerinden farklılaşırlar ve prospermatogonyum veya gonosit adını alırlar (126). Sıçanlarda erkek gonadların ilk morfolojik değişimi embriyonik dönemin 13,5–14,5 günleri arasında testiküler kordonların oluşumu ile başlar. Testiküler kordonlarda germ hücreleri Sertoli hücreleri ile daha sonra da peritubular myoid hücreler ile sarılırlar. Sertoli hücrelerinin proliferasyonu doğumdan sonra 3. haftaya kadar devam eder. Gonositlerin proliferasyonu ise embriyonik dönemin 17,5 gününe kadar olur, geç embriyonik dönemde çoğalması durur ve doğuma kadar sessiz bir döneme girerler (127).

Doğumdan sonra gonositler, tübüllerin merkezinden ayrılıp bazal membran boyunca yerleşmeye başlarlar. Bazı gonositler bazal membranda yerleştikten sonra bölünmeye başlarken bir kısım gonositlerde tübülün merkezinde bölünmeye başlar (128). Erkekteki germ hücrelerinin pozisyonlarındaki bu değişim testiküler gelişim için önemlidir. Seminifer kordda yeniden yerleşmeyen hücreler dejenere olurlar. Gonositler yeniden yerleşimlerinde yeni oluşmaya başlayan bazal kompartmanda yerleşirler. Bu da belli bir süre sonra Sertoli-Sertoli hücre bağlantı komplekslerinin oluşumunda ve spermatogenik germ hücrelerinin olgunlaşması için uygun çevre oluşumunda önemli yer tutar (129). Tüm gonositler mitotik çoğalma dönemine girerler. Bu postnatal olaylar spermatogonyumların alt tiplerinin ortaya çıkmasına neden olur. Spermatogonyumların çok yönlü farklılaşmaları lokal çevresel faktörlere ve seminifer tübül içindeki hücreler arası etkileşimlere bağlıdır (130,131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 20.09.2013 tarih ve 2013-10 sayılı toplantısında alınan 13/116 numaralı karar doğrultusunda Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından planlandı ve uygulandı. Çalışmanın deney aşaması Şubat 2014- Mayıs 2014 tarihleri arasında GATA Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmada araştırma biriminde üretilen 24-32 haftalık ve 365-395 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi dişi ratlar kullanıldı. Ortalama ağırlıkları 381 gramdı. Denekler 22 ± 1 °C ısıda, 12 saat karartılıp 12 saat aydınlatılan ve %50-60 oranında nemlendirilen bir ortamda tutuldular. Beslenmeleri için standart pellet yem ile şebeke suyu kullanıldı. Randomize olarak seçilen ve östrus siklusu histolojik olarak belirlenen 20 adet dişi rat 12 saat süreyle çiftleşmeye bırakıldı ve gebeliğin 1. günü olarak kabul edildi. Günlük olarak fizik muayene ile gebelikleri takip edilen bu ratların 16. gün itibariyle 12 tanesinin gebe olduğu belirlendi. Gebe ratlar Grup 1: uterin arter ligasyon grubu (n=6), Grup 2: kontrol grubu (n=3) ve Grup 3: sham grubu (n=3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup 1'de gebeliğin 18. gününde laparotomi ile uterin arter ligasyonu yapılarak fetuslarda intrauterin gelişme geriliği oluşturuldu. Grup 3'te uterin arter ligasyonu yapılmaksızın laparotomi uygulandı. Grup 2'de ise herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı. Gebeliğin 21. gününde tüm gruplara sezeryan uygulanarak fetuslar doğurtuldu. Fetusların cinsiyet ayrımı inspeksiyonla mümkün olmadığından cerrahi olarak gonadektomi yapıldı. İşlem sonrası tüm fetuslar sakrifiye edildi.

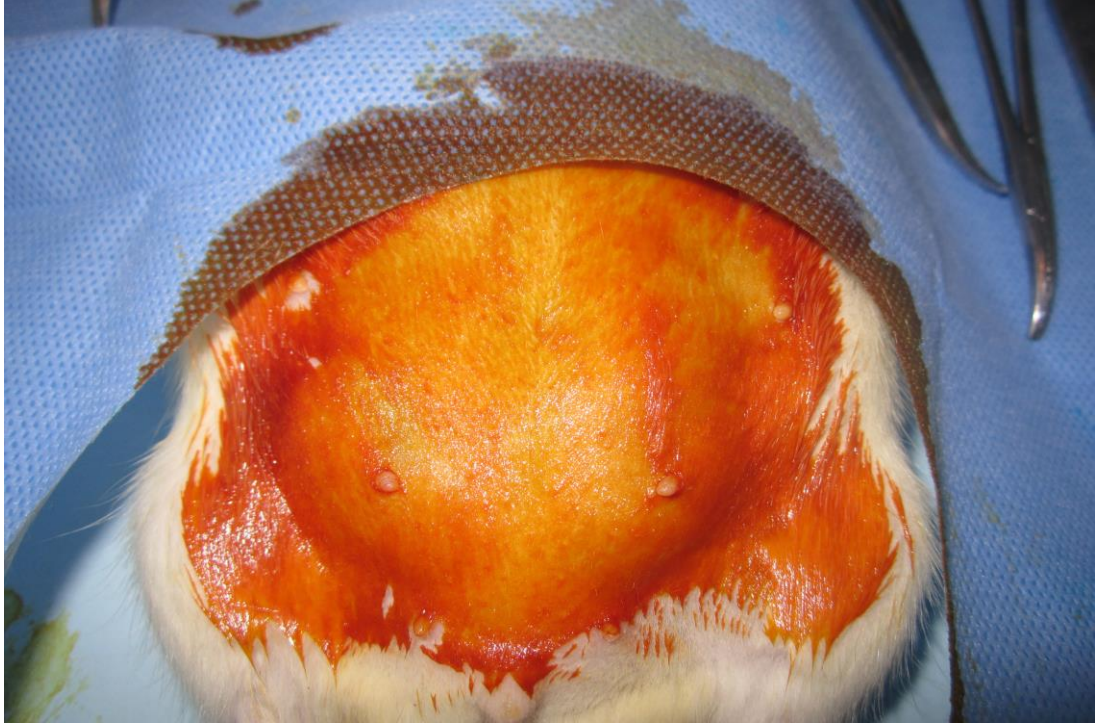
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

3.1.1 GRUPLAR

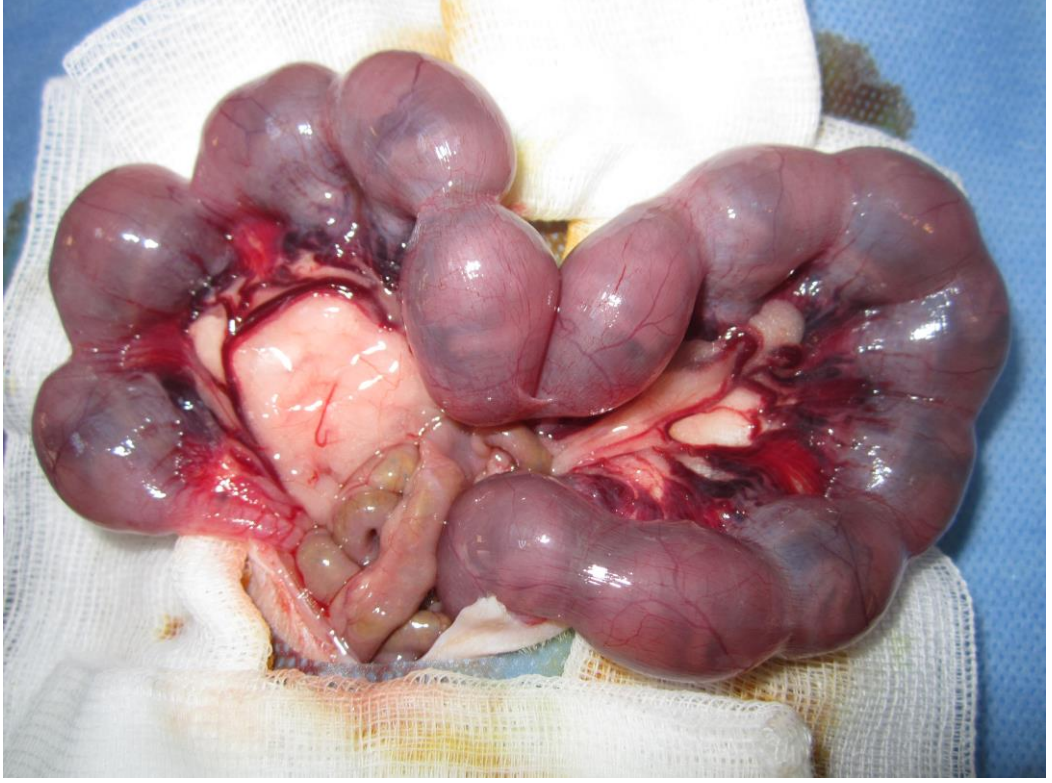
- 1) Grup 1 (uterin arter ligasyon grubu): Gebeliğin 18. gününde cerrahi olarak uterin arter ligasyonu yapılması planlandı. Bu amaçla genel anestezi sağlamak için ratlara 80 mg/kg dozunda ketamin ve 5 mg/kg dozunda xylazine intramuskuler

olarak uygulandı. Batın orta hat median insizyonla katlar geçilerek abdomene ulaşıldı. Fetuslar olabildiğince korunarak ve stres altında kalmayacak şekilde uterin kornular dışarı alındı. Her iki kornuya ait uterin arterler iki kornunun birleşim yeri seviyesinden 5/0 prolen ile bağlandı. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra olası hipovolemiyi önlemek amacıyla 10 cc/kg'dan serum fizyolojik intraperitoneal aralığa verildi. Cilt altı katlar 4/0 vicrylle kontinü sütürlerle cilt 5/0 rapid vicrylle tek tek sütüre edildi. Cerrahi işlem problemsiz olarak tamamlandı.

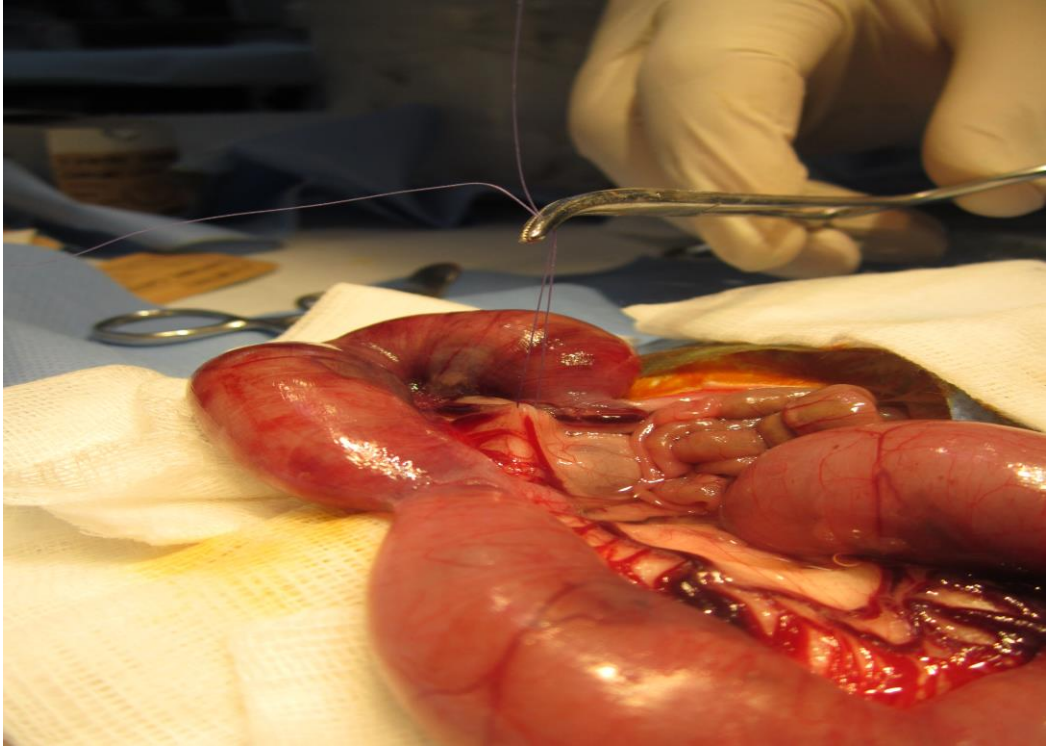
- 2) Grup 2 (kontrol grubu): Bu gruba gebelik süresince herhangi bir işlem yapılmadı.
- 3) Grup 3 (sham grubu): Bu gruba yine gebeliğin 18. gününde uterin arterler bağlanmadan Grup 1'deki gibi laparotomi işlemi uygulandı.



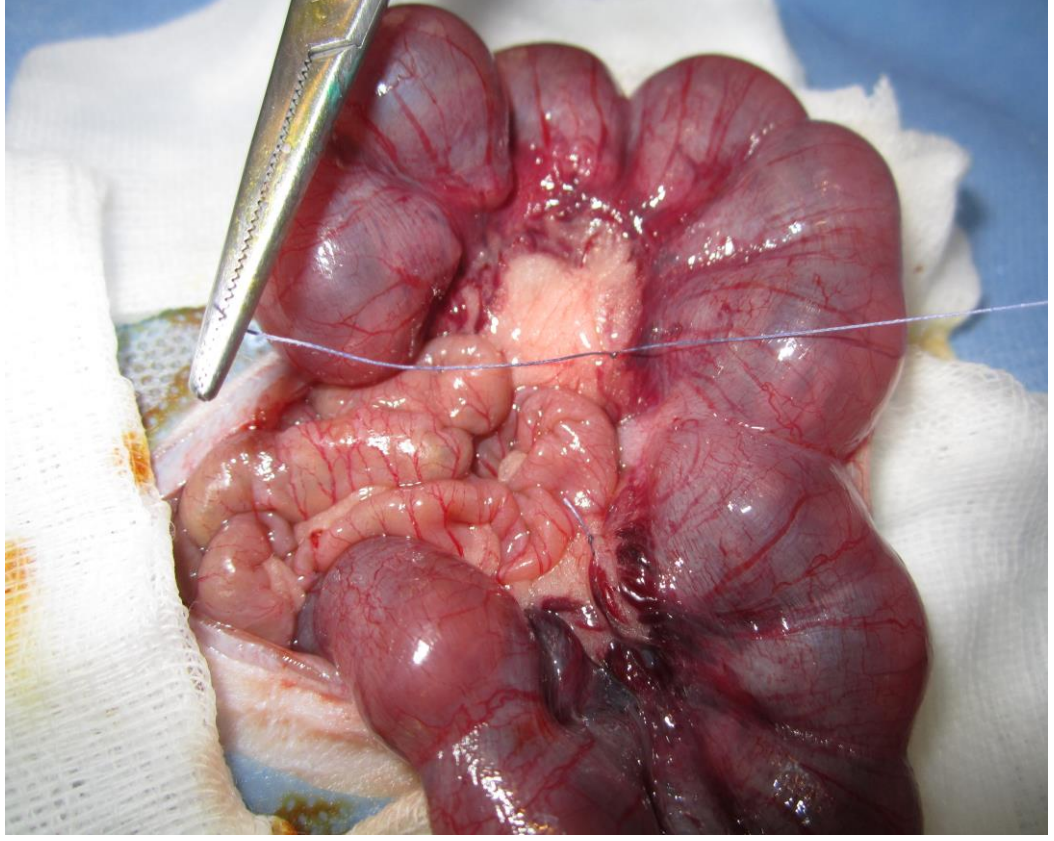
Resim 1 : Deney hayvanının cerrahi işleme hazırlanması



Resim 2 : Uterus kornularının dışarı alınması



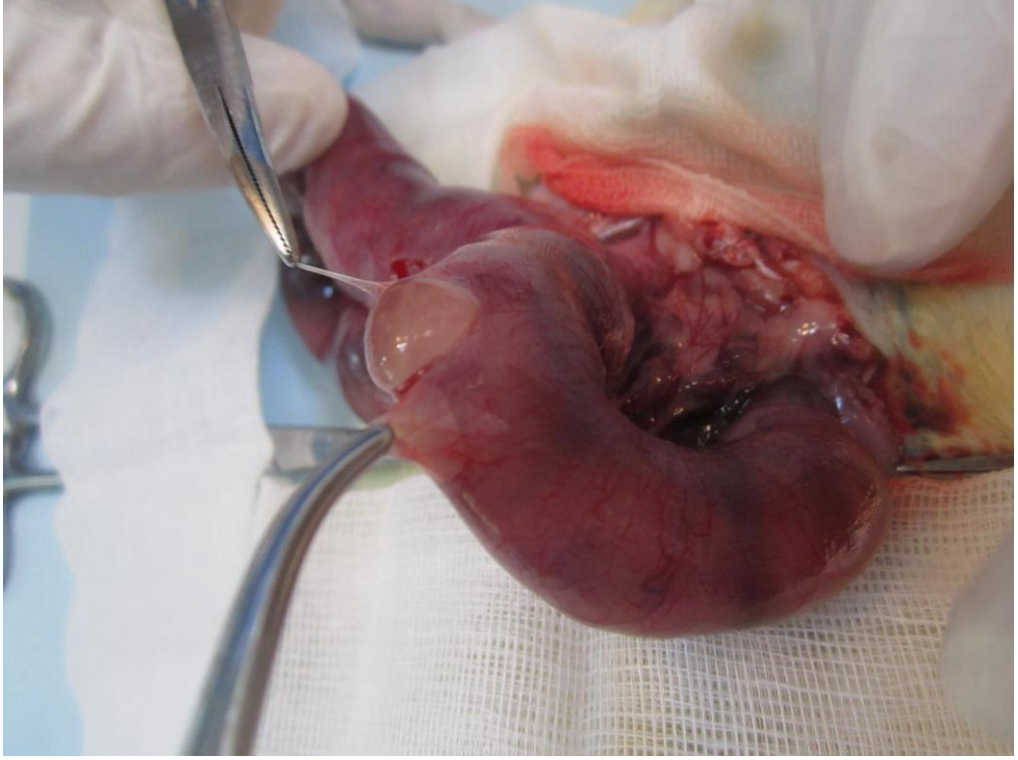
Resim 3 : Uterin arter diseksiyonu



Resim 4 : Bilateral uterin arter ligasyonu

3.1.2. FETUSLARIN DOĞURTULMASI VE GONADLARIN ALINMASI

Gebeliğin 21. gününde 3 gruba da 80 mg/kg dozunda ketamin ve 5 mg/kg dozunda xylazine uygulanarak genel anestezi sağlandı. Batın orta hatta median insizyonla katlar geçilerek uterin kornulara ulaşıldı. Serviks üst kısmından başlanarak ovaryan tarafa doğru uterin kornular açıldı. Fetuslar tek tek amniyon keseleri ve plasentalarıyla birlikte dışarı alındı. Anne ratlar dekapitasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Fetusların umbilikal kordları göbek seviyesinden 5/0 vicrylle bağlandı ve amniyon keseleri açıldıktan sonra genel anestezi işlemi uygulandı. Umbilikus alt kısmından yapılan vertikal insizyonla pelvise ulaşıldıktan sonra gonadlar araştırıldı. Testis olarak saptanan gonadlar çıkarılarak %10 luk formaldehid çözeltisine konuldu. İşlem sonrasında bütün fetuslar sakrifiye edildi.



Resim 5 : Fetusların dışarı alınması

3.2. HİSTOLOJİK İNCELEME YÖNTEMİ

Çalışmada immatür testis dokuları değerlendirildi. Testislerin çapları ölçüldükten sonra parafin bloklara gömüldü ve 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanarak preparatlar hazırlandı. Carl Zeiss marka ışık mikroskobu ve axiovision programı kullanılarak seminifer tübül sayıları, seminifer tübül çapları, seminifer tübül başına düşen sertoli hücreleri ve spermatogonium sayısı her testis için ayrı ayrı hesaplandı. Ancak germinatif membran, henüz belirginleşmediği için değerlendirme kapsamına alınmadı. Seminifer tübül sayımı ve çaplarını ölçmek için X 10 büyütme mercek, sertoli hücreleri ve spermatogonium sayımı için X 40 büyütme mercek kullanıldı. Sayım işlemi her testis için tüm testisi kapsayacak şekilde yapıldı. Daha sonra bu sayıların ortalaması değerlendirmeye alındı.

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEME YÖNTEMİ

Veri analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Verilerimizin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan testis çapları, seminifer tübül sayıları ve spermatogonium sayılarının grup sayısı ikiden fazla olduğu için One-Way ANOVA testi kullanıldı. Grupların ortalamaları arasında fark olduğunda çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni testi kullanıldı. Fetüslerin vücut ağırlıkları, testislerin seminifer tübül çap ortalamaları ve sertoli hücre sayıları parametrik koşulları sağlamadığı ve iki gruptan fazla olduğu için Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Gruplar arasındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığı Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sonuçlar 0,05 anlamlılık düzeyinde yorumlandı. Bonferroni düzeltmeli p değeri 0,0167 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. GENEL BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ratların gebelik öncesi ve sezeryan öncesi vücut ağırlıkları (VA) belirlendi. 1. grubun doğum öncesi vücut ağırlık ortalaması 380,6 iken 2. grupta 383,3 ve 3. grupta 378,6 olarak tespit edildi. Sezeryan öncesi yapılan tartılarda ise vücut ağırlığı ortalamaları 1. grupta 409,6 , 2. grupta 419,6 ve 3. grupta 415,6 olarak tespit edildi.

Fetus sayılarına bakıldığında 1. grupta 6 gebe rattan 60 adet fetus meydana gelmesine rağmen bunlardan 17 tanesi intrauterin olarak ölü bulundu. Buna karşın 2. ve 3. gruptaki 3 er adet gebe rattan 31 er adet fetus meydana geldi ve sadece 3. gruptaki 1 fetus intrauterin olarak ölü bulundu.

Tablo 4: 1. grup gebe ratların genel bilgileri

	1	2	3	4	5	6
Gebelik öncesi VA (gr)	388	365	392	370	379	390
Sezeryan öncesi VA (gr)	426	394	418	402	405	413
Yavru sayısı	11	7	13	10	9	10
Erkek	4	2	6	3	3	4
Dişi	4	3	4	4	2	3
Ölü fetüs	3	2	3	3	4	2

Tablo 5: 2. ve 3. gruptaki gebe ratların genel bilgileri

	K 1	K 2	K 3	S 1	S 2	S 3
Gebelik öncesi VA (gr)	384	372	395	369	382	385
Sezeryan öncesi VA (gr)	416	407	436	404	419	424
Yavru sayısı	8	12	11	10	9	12
Erkek	3	7	4	5	4	5
Dişi	5	5	7	4	5	7
Ölü fetüs	0	0	0	1	0	0

Fetusların vücut ağırlığı ortalaması 3,81 gram olarak bulundu. Her bir grup için ayrı ayrı bakıldığında ise 1. grupta 3,30 gram, 2. grupta 4,25 gram ve 3. grupta 4,17 gram olarak tespit edildi.

4.2. HİSTOLOJİK ANALİZ SONUÇLARI

Elde edilen immatür testis dokuları öncelikle makroskopik olarak çaplarına göre daha sonra mikroskopik olarak seminifer tübül sayıları, seminifer tübül çapları ve her bir seminifer tübülde sayılabilen sertoli hücreleri ve spermatogonium sayıları açısından değerlendirildi. Germinatif membran henüz seçilemediği için değerlendirmeye alınamadı.

Testis çapları ortalaması İUGG oluşturulan 1. grupta 0,87 mm , 2. grupta (kontrol) 1,09 mm ve 3. grupta (sham) 1,07 mm olarak tespit edildi.

X 10 büyütmele objektifle yapılan mikroskopik değerlendirmede testislerin seminifer tübüleri tek tek sayıldı. Ortalama seminifer tübül sayısı 1. grupta 77,05 (62-97) , 2. grupta 93 (85-105) ve 3. grupta ise 91,78 (82-108) olarak bulundu. Seminifer tübüllerin çap ortalaması ise 1. grupta 43,90 mikron , 2. grupta 47,78 mikron ve 3. grupta 47,50 mikron olarak bulundu.

Her bir seminifer tübüldeki sertoli hücreleri ve spermatogoniumlar tek tek sayıldı ve her bir testis için ortalamaları alındı. Buna göre sertoli hücre sayısı ortalaması 1. grupta 4,54 , 2. grupta 5,57 ve 3. grupta 5,28 olarak bulundu. Spermatogonium sayısı ortalaması ise 1. grup için 51,81 , 2. grup için 66,85 ve 3. grup için 68,57 olarak tespit edildi.

Tablo 6 : 1. grup fetuslara ait vücut ağırlıkları ve histolojik bulgular

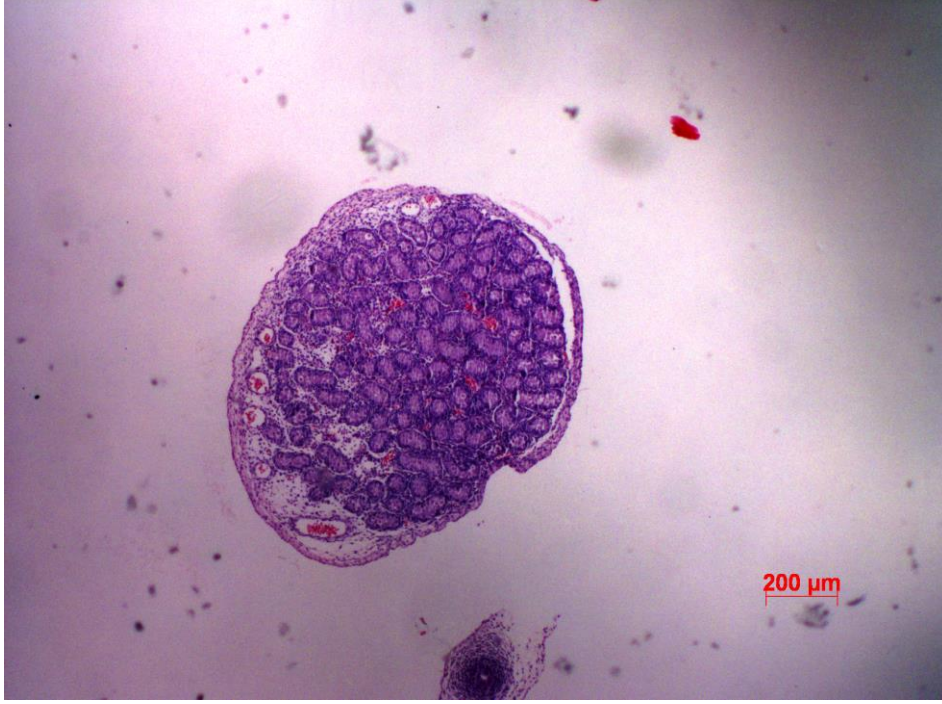
	Vücut Ağırlığı (gr)	Testis çapı(mm)	Seminifer			
			Seminifer tübül sayısı (µ)	tübül çapları ort. hücre sayısı ort.	Sertoli Spermatogonium sayısı	
1	3,5	0,93	84	46(34-57)	5(3-8)	61(44-83)
2	3,3	0,88	81	45(33-55)	5(3-8)	55(39-82)
3	3,2	0,89	79	44(33-54)	4(3-7)	53(37-79)
4	3,2	0,84	78	44(32-54)	5(3-9)	58(35-80)
5	3,5	0,98	86	46(37-58)	6(3-10)	63(41-88)
6	3,4	0,95	81	44(35-55)	5(2-10)	52(33-85)
7	3,6	1,02	97	48(38-61)	6(4-10)	71(47-96)
8	3,4	0,93	80	43(33-55)	5(2-9)	53(34-76)
9	3,3	0,82	73	44(32-54)	5(2-8)	45(29-69)
10	3,4	0,9	81	45(34-56)	6(4-9)	49(37-82)
11	3,1	0,78	64	42(32-52)	3(0-7)	41(27-67)
12	3,3	0,82	71	43(33-54)	4(2-7)	46(31-78)
13	3,3	0,85	72	43(33-54)	5(2-8)	51(38-76)
14	2,8	0,68	62	42(32-52)	4(1-8)	40(25-66)
15	3,3	0,81	74	43(32-54)	3(1-7)	52(36-73)
16	3,5	0,91	77	44(35-55)	4(1-8)	54(38-82)
17	3,6	0,98	85	44(35-57)	5(2-10)	58(39-89)
18	3,3	0,86	77	43(34-56)	4(1-9)	53(31-79)
19	3,2	0,79	70	43(34-53)	4(0-7)	44(28-73)
20	3,4	0,89	82	44(34-55)	5(2-9)	50(41-83)
21	3,2	0,83	78	44(33-56)	4(1-9)	49(31-74)
22	2,9	0,73	63	42(32-51)	3(0-7)	42(27-69)
Ortalama	3,3045	0,87	77,04	43,9	4,54	51,81

Tablo 7: 2. grup fetuslara ait vücut ağırlıkları ve histolojik bulgular

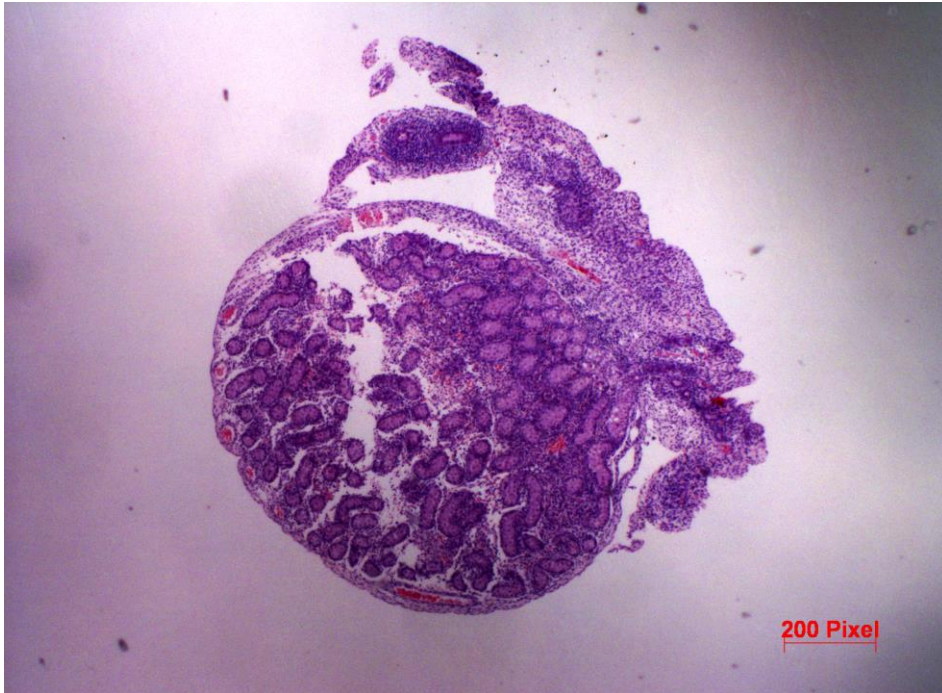
	Vücut Ağırlığı (gr)	Testis çapı(mm)	Seminifer			
			Seminifer tübül sayısı	Sertoli hücre sayısı ort.	Spermatogonium sayısı	
			Seminifer tübül çapları ort. (μ)			
23	4,5	1,14	94	48(38-59)	6(4-11)	67(48-97)
24	4,4	1,21	105	49(38-61)	6(3-11)	78(52-107)
25	4,2	1,09	99	48(37-60)	5(2-10)	68(46-99)
26	4,6	1,14	101	49(36-61)	6(3-12)	75(53-104)
27	4,2	1,12	90	48(37-60)	6(3-10)	63(43-94)
28	4,1	1,05	87	47(36-60)	6(2-9)	62(43-91)
29	4,2	1,11	89	48(36-60)	5(2-9)	64(44-93)
30	4,1	1,12	94	48(36-61)	6(3-10)	69(44-96)
31	4,2	1,03	88	47(36-58)	5(3-10)	65(43-97)
32	4,1	0,99	85	46(36-59)	5(2-9)	61(42-88)
33	4,4	1,1	99	48(37-60)	6(2-11)	75(45-106)
34	4,2	1,02	86	47(35-59)	6(2-10)	64(41-93)
35	4,2	1,08	92	48(36-60)	5(1-10)	63(45-94)
36	4,1	1,06	93	48(35-60)	5(2-9)	62(43-92)
Ortalama	4,25	1,09	93	47,78	5,57	66,85

Tablo 8: 3. grup fetuslara ait vücut ağırlıkları ve histolojik bulgular

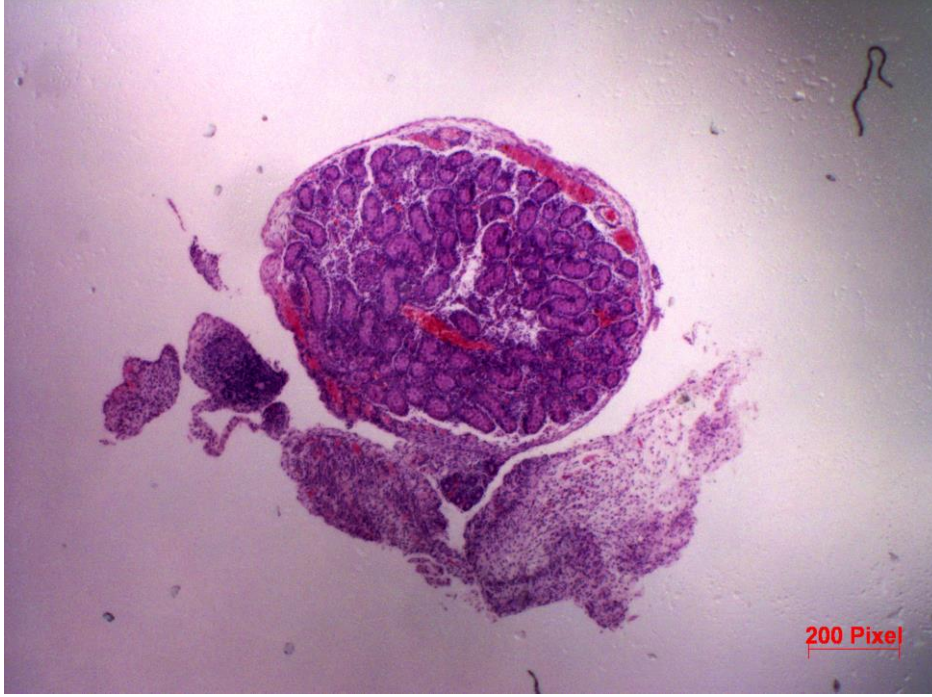
	Vücut Ağırlığı (gr)	Testis çapı(mm)	Seminifer tübül		Sertoli ort. hücre sayısı	Spermatogonium sayısı
			Seminifer tübül sayısı (μ)	çapları ort. (μ)		
37	3,9	0,98	82	46(34-58)	5(1-9)	62(44-87)
38	4,1	1,01	88	47(35-59)	5(2-9)	67(46-97)
39	4,1	0,97	83	47(35-57)	5(1-9)	58(39-87)
40	4,2	1,03	84	47(36-59)	5(2-9)	60(43-90)
41	4	1,07	93	48(38-60)	6(3-9)	67(45-98)
42	4,4	1,18	101	49(37-61)	6(3-10)	74(49-106)
43	4,2	1,09	99	48(38-61)	5(2-10)	73(48-105)
44	4,1	1,01	89	47(36-59)	5(2-9)	68(41-89)
45	4,3	1,11	100	48(37-61)	6(1-10)	79(52-109)
46	4,5	1,23	108	49(38-62)	6(2-10)	80(54-111)
47	4,2	1,1	96	48(37-60)	5(2-9)	72(47-102)
48	4,1	1,04	87	47(37-58)	5(2-9)	70(42-97)
49	4,3	1,18	90	48(37-59)	5(3-9)	69(45-93)
50	4,1	1,01	85	46(36-58)	5(1-9)	61(38-90)
Ortalama	4,18	1,07	91,78	47,5	5,28	68,57



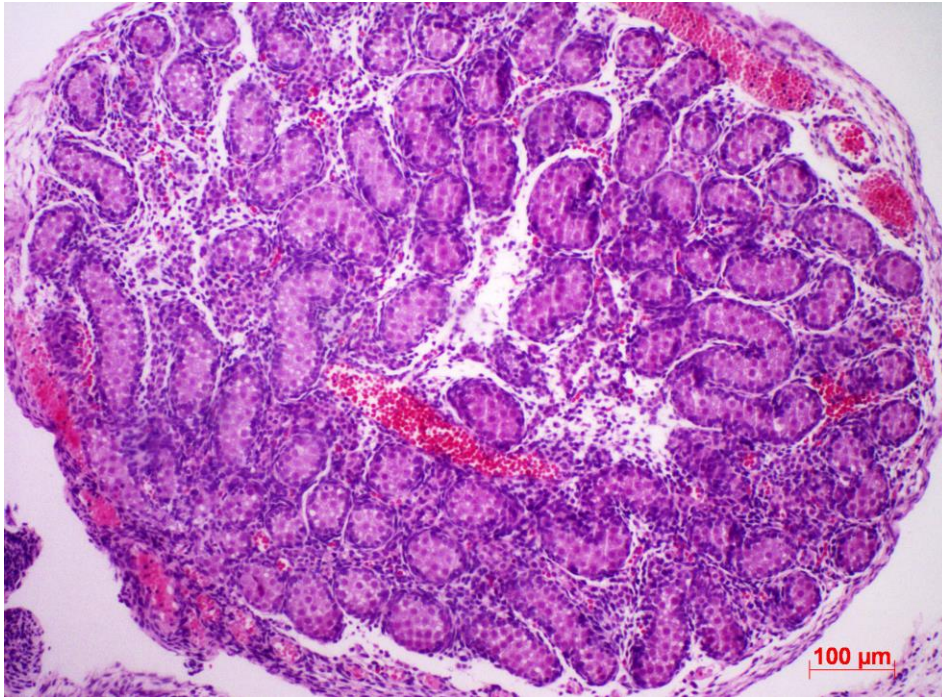
Resim 6 : 2. gruba (Kontrol) ait fetus testisinin histolojik görünümü (H&E)



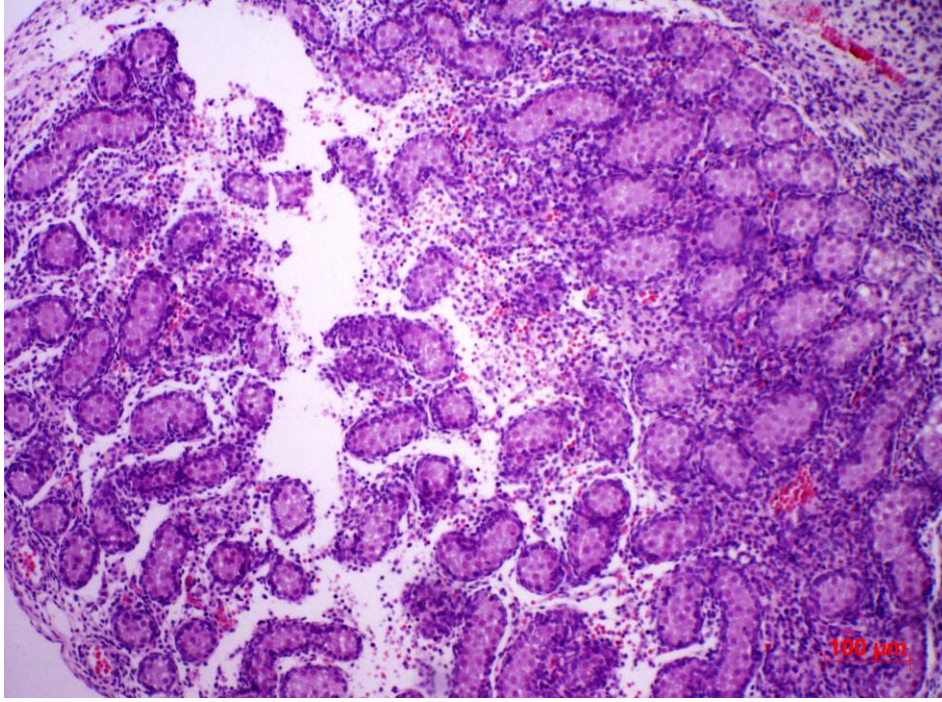
Resim 7 : 1. gruba (uterin arter ligasyon grubu) ait fetus testisinin histolojik görünümü (H&E)



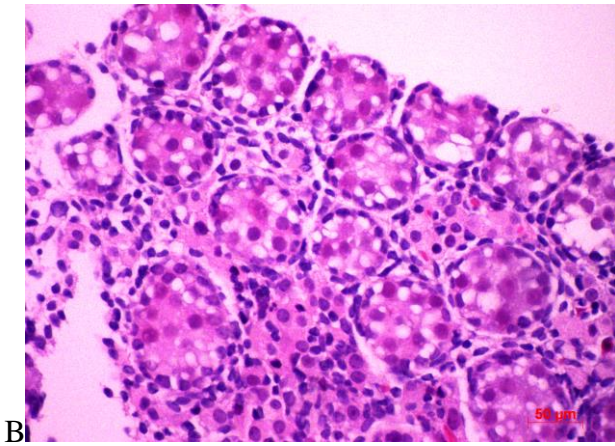
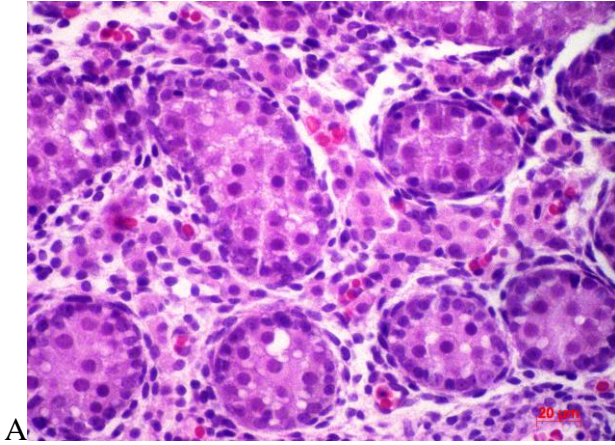
Resim 8 : 3. gruba (sham) ait fetus testisinin histolojik görünümü (H&E)



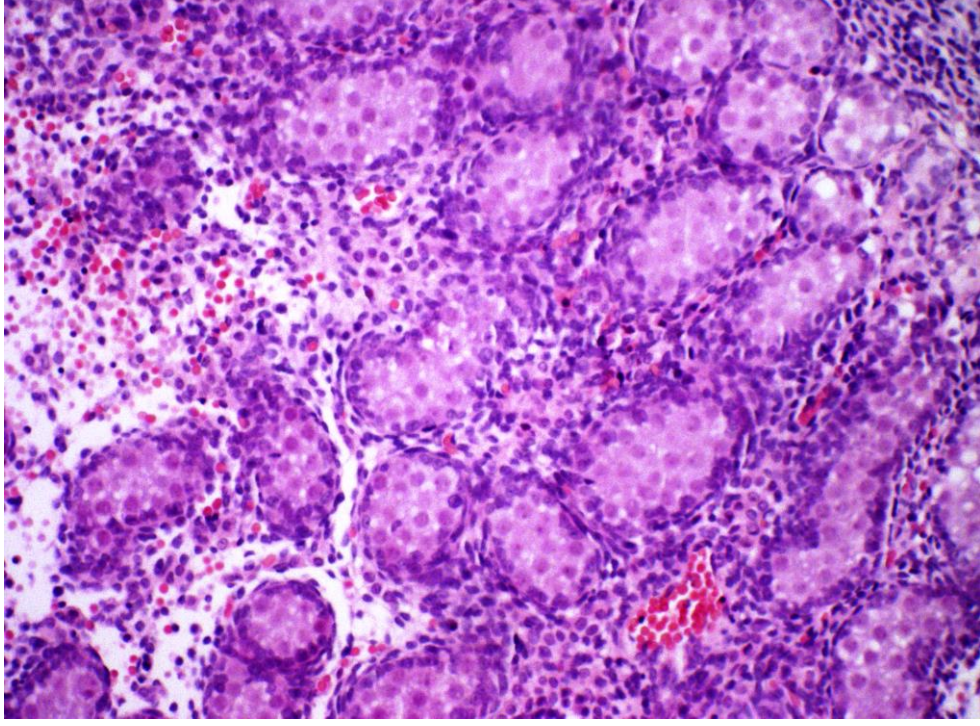
Resim 9 : Kontrol grubundaki fetus testislerinin normal yapısını koruduğu izlenmektedir.



Resim 10 : İUGG grubunda seminifer tübül sayısının azaldığı izlenmektedir.



Resim 11 : 2.(A) ve 3.(B) grupta seminifer tübül yapısının korunduğu izlenmektedir.



Resim 12 : İUGG oluşan grupta seminifer tübül sayısının daha az ve çaplarının nispeten daha küçük olduğu izlenmektedir.

4.3. İSTATİSTİKSEL SONUÇLAR

Bilateral uterin arter ligasyonu metoduyla İUGG oluşturulan grup (1. grup), herhangi bir işlem yapılmayan kontrol grubu (2. grup) ve uterin arter ligasyonu yapılmadan sadece laparotomi yapılan sham grubu (3. grup) karşılaştırıldı.

Tablo 9. Vücut Ağırlığı, Seminifer Tübül Çapı ve Sertoli Hücre Sayısı değerlerinin üç gruptaki karşılaştırmaları

		n	Min.	Maks.	Ortalama	Standart Sapma	K-W	p
<u>Vücut Ağırlığı</u>	1.grup	22	2,80	3,60	3,30	0,20	X²=37,15	< 0,05* ((1-2) , (1-3))**
	2.grup	14	4,10	4,60	4,25	0,16		
	3.grup	14	3,90	4,50	4,18	0,16		
<u>Seminifer Tübül Çapı</u>	1.grup	22	42	48	43,90	1,44	X²=32,93	< 0,05* ((1-2) , (1-3))**
	2.grup	14	46	49	47,78	0,80		
	3.grup	14	46	49	47,50	0,94		
<u>Sertoli Hücre Sayısı</u>	1.grup	22	3	6	4,50	0,91	X²=14,33	< 0,05* ((1-2) , (1-3))**
	2.grup	14	5	6	5,57	0,51		
	3.grup	14	5	6	5,28	0,47		

* 0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark var.

** Ortalamalar arasında fark olan gruplar.

Tablo 9'daki verilere göre fetusların vücut ağırlıkları ortalaması (ort±s.sapma); 1. grupta 3,30±0,2 gram, 2. grupta 4,25±0,16 gram ve 3. grupta 4,17±0,16 gram olarak saptandı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p < 0,05). Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile farkın 1-2 ile 1-3 gruplardan kaynaklandığı tespit edildi. Birinci grubun ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Seminifer tübül çap ortalamaları (ort±s.sapma); 1. grupta 43,90±1,44 µ , 2. grupta 47,78±0,80 µ ve 3. grupta 47,50±0,94 µ olarak saptandı. Grupların karşılaştırılmasında arada anlamlı fark bulundu (p < 0,05). Birinci grubun , ikinci ve üçüncü gruba göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı.

Tablo 9'daki sonuçlara göre Sertoli hücre sayısı ortalaması (ort±s.sapma); 1. grupta 4,55±0,91 , 2. grupta 5,57±0,51 ve 3. grupta 5,28±0,47 olarak saptandı. Üç grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p < 0,05). 1. grup ortalamasının 2. ve 3. grup ortalamalarından anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi.

Tablo 10. Testis apı, Seminifer Tübül Sayısı ve Spermatogonium Sayısı'nın üç gruptaki karşılaştırmaları

		n	Min.	Maks.	Ortalama	Standart Sapma	F	p
<u>Testis</u> <u>apı</u>	1.grup	22	0,68	1,02	0,87	0,08	F=49,03	< 0,05* ((1-2),(1-3))**
	2.grup	14	0,99	1,21	1,09	0,06		
	3.grup	14	0,97	1,23	1,07	0,08		
<u>Seminifer</u> <u>Tübül</u> <u>Sayısı</u>	1.grup	22	62	97	77,05	8,18	F=25,32	< 0,05* ((1-2) , (1-3))**
	2.grup	14	85	105	93	6,09		
	3.grup	14	82	108	91,79	7,91		
<u>Spermato</u> <u>gonium</u> <u>Sayısı</u>	1.grup	22	40	71	51,82	7,52	F=33,87	< 0,05* ((1-2) , (1-3))**
	2.grup	14	61	78	66,86	5,50		
	3.grup	14	58	80	68,57	6,76		

* 0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark var.

** Ortalamalar arasında fark olan gruplar.

Tablo 10'daki sonuçlara göre Testis apı ortalaması (ort±s.sapma); 1. grupta 0,87±0,08, 2. grupta 1,09±0,06 ve 3. grupta 1,07±0,08 olarak saptandı. Üç grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Farkın kaynağının 1-2 ile 1-3 gruplar olduğu tespit edildi. Birinci grubun ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu.

St sayısı ortalaması ($ort \pm s.sapma$); 1. grupta $77,05 \pm 8,18$, 2. grupta $93 \pm 6,09$ ve 3. grupta $91,79 \pm 7,91$ olarak saptandı. Üç grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Birinci grubun ortalamasının, ikinci ve üçüncü gruba göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı.

Spermatogonium sayısı ortalaması ($ort \pm s.sapma$); 1. grupta $51,82 \pm 7,52$, 2. grupta $66,86 \pm 5,50$ ve 3. grupta $68,57 \pm 6,76$ olarak saptandı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile farkın 1-2 ile 1-3 gruplardan kaynaklandığı tespit edildi. Birinci grubun ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu.

5. TARTIŞMA

En doğru anlamda fetusun potansiyel büyüme kapasitesine ulaşamaması olarak tanımlanabilecek olan intrauterin gelişme geriliği hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde oldukça sık rastlanan bir problemdir. Aynı zamanda perinatal mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden birisidir.

İntrauterin gelişme geriliğinin perinatal dönemdeki öneminin yanısıra son yıllarda fetal programlama olarak adlandırılan erişkin dönemdeki hastalıkların intrauterin dönemdeki fetusun adaptasyon mekanizmalarındaki değişikliklerle ilişkili olabileceğine dair literatür bilgilerinin artmaya başlaması bu hastalığın sanıldığından daha da önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

1992 yılında Barker'in kendi adıyla geliştirdiği hipotezinde intrauterin yaşamdaki beslenmenin ileri dönemlerde ortaya çıkacak kronik hastalıkların belirleyicisi olduğunu öne sürmüştür. Klasik hipoteze göre intrauterin gelişme geriliğine bağlı olarak metabolik regülasyonda epigenetik değişiklikler meydana gelmekte ve buna bağlı olarak da obezite, diyabet, insülin rezistansı ve koroner kalp hastalıkları daha sıklıkla görülmektedir (79,91). Daha sonraki yıllarda bu hipotezi destekleyen yayınlar da literatürde yerini almıştır. Ancak henüz aydınlatılamamış birçok konunun olduğu da aşikardır.

İntrauterin gelişme geriliğinin bilinmeyen etkilerini ortaya koyabilmek uzun bir takip süreci gerektirdiğinden araştırmacılar kısa sürede sonuç alabilecekleri deneysel çalışmalara yönelmektedir. Ancak burda da intrauterin gelişme geriliği modeli oluşturabilmek ayrıca bir sorun teşkil etmektedir. Beslenme kısıtlılığının deney hayvanları etiği açısından olumsuz bir durum teşkil etmesi çalışmacıları cerrahi modellere yöneltmekte ancak bu sefer de cerrahinin oluşturduğu stresi ve fetuslar üzerindeki etkilerini ayırtedememek durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Nitekim çalışmamızda da tecrübe ettiğimiz üzere fetusların önemli bir kısmı kaybedilmektedir. Bütün bunlara rağmen istatistiksel veriler ışığında cerrahi işlemin etkisinin ihmal edilebilecek kadar olduğu rahatlıkla söylenebilir.

Fetal programlama hipotezinin oldukça geniş bir alana hitap etmesi ve intrauterin gelişme geriliğinin henüz bilinmeyen birçok etkisinin olabileceği merakı araştırmacılar için bir ilham kaynağı olmuştur.

Lane ve arkadaşları 1998 yılında uterin arter ligasyonu modeliyle İUGG oluşturdukları bir deneysel çalışmada İUGG'nin mitokondriyal gen ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu ve rat fetusların iskelet kası fonksiyonlarında bazı değişiklikler meydana getirdiği fikrini ortaya atmışlardır (132).

Schreuder ve arkadaşlarının 2007 yılında yine aynı modelle İUGG oluşturdukları bir çalışmada İUGG olan rat fetusların erişkin dönemde renal fonksiyonlarının etkilendiği fikri ortaya atılmıştır (133).

Joss-Moore ve arkadaşlarının 2013 tarihli bir çalışmada bilateral uterin arter ligasyonu modeliyle İUGG oluşturulmuş rat fetusların akciğer matürasyonunun postnatal dönemde geciktiği fikri ileri sürülmüştür (134).

Delghingaro-Augusto ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan bir çalışmasına göre ise bilateral uterin arter ligasyonu ile İUGG oluşturulmuş ratlarda yüksek yağlı diyetten bağımsız olarak bile pankreas islet hücrelerinde inflamasyon, hemosiderozis ve fibrozis ile karakterize hasara yatkınlık olduğu yönünde bir fikir ortaya çıkmıştır (135).

İnfertilite etyolojisine yönelik yapılan araştırmalarda erkek faktörü ve nedeni bulunamayan infertilite oranının hiç de azımsanmayacak kadar yüksek olduğu görülmektedir. Hatta eşlerin ikisi birlikte değerlendirildiğinde ve nedeni açıklanamayan grup dahil edildiğinde erkek faktörünün %50' ye kadar etkili olduğu ortaya çıkmaktadır. Fetal programlama teorisine göre fetal mekanizmaların ve endokrin durumların gelişme geriliğinden etkilenmesi dikkate alınacak olursa testislerin de bu olumsuz çevre koşullarından etkilenmesi oldukça muhtemeldir.

Çalışmaya öncelikle modelin uygunluğu açısından bakılacak olursa, uterin arter ligasyonu yapılarak intrauterin gelişim geriliği oluşturulmuş 1. gruptaki fetusların vücut ağırlıklarının diğer iki gruptaki fetusların vücut ağırlıklarından anlamlı derecede düşük olması İUGG modelinin kullanılabilir olduğunu

düşündürmektedir. Bundan sonraki aşamada bu grubun testislerinin, gebelik süresince herhangi bir işlem yapılmayan 2. grup (kontrol) ve sadece laparotomi yapılan 3. gruptaki (sham) rat fetusların testisleri ile karşılaştırılması uygun görülmüştür.

Testislerin immatür olması ve immatür testis konusunda yeterli literatür bilgisi bulunmamasına rağmen erişkin testislerin değerlendirilmesinde kullanılan belli başlı kriterlerin immatür testis değerlendirilmesinde de kullanılması uygun görülmüştür.

Testis çapları değerlendirildiğinde İUGG olan fetusların testis çaplarının kontrol gruplarına göre küçük olması anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda testis çaplarının vücut ağırlıklarına oranı açısından da bakıldığında bu anlamlılık güç kazanmıştır.

Seminifer tübül sayıları, seminifer tübül çap ortalamaları, sertoli hücre sayıları ve spermatogonium sayıları değerlendirildiğinde yine bu değerlerin İUGG olan fetuslarda, İUGG olmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

Elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde intrauterin gelişme geriliği olan erkek bireylerde testis gelişiminin intrauterin süreçten etkilendiği ve postnatal dönemde de mevcut etkilerin devam ettiği söylenebilir. Ancak bu konuda özellikle infertilite konusunda uzmanlaşmış birimlerde daha kapsamlı ve klinik dayanağı olan çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

İntrauterin gelişme geriliği tüm dünyada oldukça yaygın olan ve prematüriteden sonra perinatal dönemdeki mortalite ve morbidite artışından en çok sorumlu olan bir hastalıktır. Perinatal dönemdeki etkilerinin yanısıra Barker hipotezi olarak bilinen ve kabul gören hipoteze göre intrauterin gelişme geriliği, sebep olduğu epigenetik değişikliklerden dolayı postnatal dönemde de fetus üzerindeki olumsuz etkisini devam ettirmektedir. Bu çalışmada intrauterin gelişme geriliğinin testisler üzerindeki olumsuz etkisi ortaya konmuştur. İUGG olan rat fetusların testislerinde atrofi olarak değerlendirilebilecek bazı değişiklikler tespit edilmiş ve İUGG' nin tahmin edildiğinden daha çok olumsuz etkilerinin olabileceğine dikkat çekilmek istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. T. Saleem, N. Sajjad, S. Fatima, N. Habib, S. Ali, and M. Qadir, "Intrauterine growth retardation-small events, big consequences," *Italian Journal of Pediatrics*, vol. 37, p. 41, 2011.
2. Warkany JB, Monroe B, Sutherland BSS : Intrauterine growth retardation. *Am J Dis Child* 102:24, 1961
3. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24 to 42 weeks gestation. *Pediatrics* 1963;Nov 11: 793-800
4. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71. 159-163
5. Seeds JW. Impaired fetal growth :Definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 64: 303, 1984
6. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ : Birthweight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 340 :1234, 1999
7. Usher R, Mclean F. Intrauterine growth of live born caucasian infants at sea level: Standarts obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks gestation. *J Pediatr* 74 :901, 1969
8. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth :a sonographic weight standart. *Radiology* 2001;181;129-133
9. Manning FA. Intrauterine growth retardation: etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment, In *Fetal Medicine: Principles and Practice*. Norwalk Conn, Appleton and Lange 313, 1995
10. Intrauterine Growth Restriction ACOG Practice Bulletin No :12, January, 2000
11. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 84 :165, 1977

12. Dashe JS, Mc Intire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Impact of asymmetric versus symmetric fetal growth restriction on pregnancy outcomes. SGI abstract 96 :321, 2000
13. Crane JP, Kopta MM. Comparative newborn anthropometric data in symmetric versus asymmetric intrauterine retardation : Am J Obstet Gynecol 1980 Nov 1 ;138 (5):518 –22
14. Bernstein PS, Divon MY Etiologies of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 1997 Dec;40(4):723-9. Review. PMID:9429786
15. Laurini R, Laurin J, Marsal K, Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation : Acta Obstet Gynecol Scand 1994 ;73:529-534
16. Pollack RN, Divon My. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. Clin Obstet Gynecol 1992;35:99-107
17. Wollmann H. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. Horm Res 1998;49 Suppl 2:1-6.
18. Huizinga CT, Engelbregt MJ, Rekers-Mombarg LT, Vaessen SF, Delemarre-van de Waal HA, Fodor M. Ligation of the uterine artery and early postnatal food restriction - animal models for growth retardation. Horm Res. 2004;62(5):233-40. Epub 2004 Oct 12.
19. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. Obstet Gynecol 75 :59, 1990
20. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 168 : 547, 1993
21. Van Vugt JM, Kardorp VH, Van Zalen-sprock RM, Van Gejin HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991 ;42 Suppl :S 79-83.
22. Moerman P, Fryns JP, Goodeeris P, Lauweryns JM : Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. J Hum Genet 30:17, 1982

23. Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003 Sep;67(9):617-24.
24. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:453,1990
25. Chang DM, Wu YL, Chu SJ, Lai JH.: Prognostic factors and fetal outcomes of lupus pregnancy in Taiwan.: *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Nov-Dec;21(6):798
26. Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F.: Sickle cell disease and pregnancy : *Rev Prat.* 2004 Sep 30;54(14):1578-82
27. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):700-7.
28. Audibert F, Saloman LJ, Frydman R. Selective fetocide reverses preeclampsia in discordant twins: *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):477-80. *Commen on:* 2005 Sep;193(3 Pt1):894; *author reply* 894-5
29. Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:190-200
30. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology.* 11(4):427-33;2000
31. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984;252:1875-9.
32. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents--observed anomalies: discussion of 127 cases. *Ther Drug Monit.* 2003 Apr;25(2):132-6

33. Anatov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr* 1947; 30:250-259
34. Smith CA. Effect of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). *J Pediatr* 1947 ;30:229-243
35. Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ : The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 165:71-75
36. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery :prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ;162:213-218
37. Stellato TA, Danziegr LH, Pharm D, et al. Fetal salvage with maternal TPN: the pregnant mother as her own control. *J Parenteral Enteral Nutr* 1988;12:412-3
38. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjø P. Smoking, hemoglobin levels and birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:752-8.
39. Campillo F, Remezal M, Vez MD, Navarro-Pando JM, Perez-Flores D, Parrilla JJ, Abad L. Symmetrical fetal growth retardation after gestational cocaine exposure in the rat. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Dec1;117(2):148-53.
40. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO eds. *Infectious diseases of the fetus & newborn infant* 4 th ed. Philadelphia:W.B. Saunders, 1995:1-19
41. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1993;82:481-486
42. Eskild A, Jenum PA, Bruu AL. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Nov;84(11):1035-41

43. Van Dongen AJ, Verboon-Maciolek MA, Weersink AJ, Schuurman R, Stoutenbeek P. Fetal growth restriction and viral infection. *Prenat Diagn.* 2004 Jul;24(7):576-7
44. Barton LL. Case 25-2003: congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1575-6;author reply 1575-6
45. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol.* 2000;17(3):131-5
46. Kalanda BF, van Buuren S, Verhoeff FH, Brabin BJ. Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Mar;90(2):F161-5
47. Cot M, Deloron P. Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives. *Med Trop (Mars).* 2003;63(4-5):369-80
48. Figueroa-Damian R, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-Garcia JL, Ahued-Ahued JR. The outcome of pregnancies complicated by rubella, 1990-1997 *Salud Publica Mex.* 1999 Jul-Aug;41(4):271-7. Spanish
49. Daffos F, Forestier F, Capella Pavlovsky M. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis *N Eng J Med* 1988 ;318:271-275
50. Bittencourt AL, Garcia AG. Pathogenesis and pathology of hematogenous infections of the fetus and newborn. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002 Jul-Aug;21(4):353-99
51. Balchin I, Peebles D. The aetiology of IUGR, Rennie-Robertson *Textbook of Neonatology*, chapter 10 : 177
52. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 1344-1352
53. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 4-14.
54. Lau C, Rogers JM. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004; 72: 300-312

55. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174.
56. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077-1081.
57. Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metges CC. Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl): 17-35
58. Campbell DM, Hall MH, Barker DJ, Cross J, Shiell AW, Godfrey KM. Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 273-280.
59. Godfrey KM, Forrester T, Barker DJ, et al. Maternal nutritional status in pregnancy and blood pressure in childhood. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 398-403.
60. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996; 348: 1269-1273.
61. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ* 1997; 315: 837-840.
62. Rao S, Yajnik C S, Kanade A, et al. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. *J Nutr* 2001; 131: 1217-1224.
63. Torrens C, Brawley L, Anthony FW, et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension* 2006; 47: 982-987.
64. Franco MC, Ponzio BF, Gomes GN, et al. Micronutrient prenatal supplementation prevents the development of hypertension and vascular endothelial damage induced by intrauterine malnutrition. *Life Sci* 2009; 85: 327-333.

65. Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 155-171.
66. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320: 967-971.
67. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005; 111: 1897-1903.
68. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004; 109: 1108-1113.
69. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Davies PS, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1776-1784.
70. Stocker CJ, Cawthorne MA. The influence of leptin on early life programming of obesity. *Trends Biotechnol* 2008; 26: 545-551.
71. Jacquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1243-1246.
72. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146: 4211-4216.
73. Savino F, Costamagna M, Prino A, Oggero R, Silvestro L. Leptin levels in breast-fed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2002; 91: 897-902.
74. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 397-403.
75. Miralles O, Sánchez J, Palou A, Picó C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1371-1377.

76. Srinivasan M, Patel MS. Metabolic programming in the immediate postnatal period. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 146-152.
77. Patel MS, Srinivasan M, Laychock SG. Metabolic programming: role of nutrition in the immediate postnatal life. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 218-228.
78. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993; 307: 1519-1524.
79. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422-426.
80. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994; 37: 624-631.
81. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 1996; 94: 1310-1315.
82. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815-831.
83. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-1022.
84. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
85. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993; 307: 1524-1527.
86. Martyn CN, Meade TW, Stirling Y, Barker DJ. Plasma concentrations of fibrinogen and factor VII in adult life and their relation to intra-uterine growth. *Br J Haematol* 1995; 89: 142-146.
87. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Wield GA. Abnormal liver growth in utero and death from coronary heart disease. *BMJ* 1995; 310: 703-704.

88. Barker DJ, Meade TW, Fall CH, et al. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. *BMJ* 1992; 304: 148-152.
89. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000; 58: 770-773.
90. Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. *J Nephrol* 2001; 14: 327-331.
91. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-675.
92. Lopuhaä CE, Roseboom TJ, Osmond C, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax* 2000; 55: 555-561.
93. Budge H, Gnanalingham MG, Gardner DS, Mostyn A, Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: long-term consequences for later obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005; 75: 193-199.
94. Ruder EH, Dorgan JF, Kranz S, Kris-Etherton PM, Hartman TJ. Examining breast cancer growth and lifestyle risk factors: early life, childhood, and adolescence. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 334-342
95. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001; 293: 1089-1093.
96. Rees WD, Hay SM, Brown DS, Antipatis C, Palmer RM. Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the livers of rat fetuses. *J Nutr* 2000; 130: 1821-1826.
97. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20: 63-68.
98. Hyppönen E, Power C, Smith GD. Parental growth at different life stages and offspring birthweight: an intergenerational cohort study. *Paediatr Perinat*

Epidemiol 2004; 18: 168-177.

99. Godfrey KM, Barker DJ, Robinson S, Osmond C. Maternal birthweight and diet in pregnancy in relation to the infant's thinness at birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 663-667.

100. Ibáñez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000; 47: 575-577.

101. Roseboom TJ, Van Der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Perceived health of adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 391-397.

102. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 811-816.

103. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 345-352.

104. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351: 173-177

105. Demir H. Erişkin dönemdeki hastalıkların fetal programlanması: Beslenmenin rolü, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 45-50

106. Bernard Jegou, Charles Pineau, Jorna Toppari. Spermatogenesis in vitro mammals. In *Assisted Reproductive Technology*. Jonge CD, Barrat CLR, eds. Cambridge University Press: Cambridge. 2002;3-25.

107. World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. P:7, Cambridge University Press 1993, Cambridge

108. Kretser DM, Baker HWG. Human Infertility: The male factor. In *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*. Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Lippincott-Raven: New York. 1996; 2031-61

109. Hargreave T. Genetic basis of male infertility. *B Med Bul* 2000; 3: 650-671

110. Şeftalioğlu A. Genel ve özel insan embriyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Feryal Matbaası, 1998:346-50.
111. Moore KL. The Developing human. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co, 1988:262-7.
112. Sadler TW (Çeviri: AC. Başaklar). Langman's medikal embriyoloji. 7. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 1996:274-5.
113. Petorak İ. Medikal embriyoloji. İstanbul: Beta Basım Dağıtım A.Ş, 1986:220-3.
114. Rozanski TA, Bloom DA. The undescended testis. Theory and management. Urol Clin North Am 1995; 22(1):107-8.
115. Tanyel FC. A reevaluation of the mechanism of testicular descent: reasons for failed descent or ascent. J Pediatr Surg 2000; 35:1147-9.
116. Tanyel FC. Testisin inişi, anormal testis yerleşimleri, fitik ve hidrosel mekanizmalarını açıklamada yeni bir görüş. Pediatrik Cerrahi Dergisi 2002; 16:54-63.
117. Abe T, Hutson JM. Calcitonin gene related peptide injected ectopically alters gubernacular migration in the flutamide-treated rat with cryptorchidism. Pediatr Surg Int 1994; 9:551-4.
118. Snell RS. Clinical anatomy. 3rd ed. Boston: Brown and Company, 1986: 168-75.
119. Kuran O. Sistematik anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983:512-4. 39
120. Kayalı H. Özel histoloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Film Merkezi, 1989:218-28.
121. Sternberg SS. Histology for pathologist. New York: Raven Press Lt, 1992: 731-9.
122. Hutson JM. Undescended testis, torsion and varicocele. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (Eds.). Pediatric surgery. vol.2, 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1998. p.1099-101.
123. Jarvis S, Elliott D J, Morgan D, Winston R and Readhead C. Molecular markers for the assessment of postnatal male germ cell development in the mouse. Hum Repro 2005;20-1:108-116.

124. Ginsberg M, Snow MH and McLaren A. Primordial germ cell in the mouse embryo during gastrulation. *Development* 1990;110:521-528.
125. El Sokary GH. Quantitative study on the effects of chronic ethanol administration on the testis of adult male rat. *Neuro Endocrinol Lett* 2001; 22:93–99.
126. Udani M, Parker S, Gavaler J, Van Thiel DH. Effects of in utero exposure to alcohol upon male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;Jul-Aug; 9(4):355–9.
127. Wilson ME and Handa RJ. Gonadotropin Secretion in Infantile Rats Exposed to Ethanol In Utero. *Alcohol* 1997; 14: 497–501.
128. Orth JM, Mc Guinness MP, Qiu J, Jester WF Jr and Li LH. Use of in vitro systems to study male germ cell development in neonatal rats. *Theriogenology* 1998;49:431–439.
129. McGuinness MP and Orth JM. Gonocytes of male rats resume migratory activity postnatally. *European J of Cell Biol* 1992;59:196–210.
130. Berruti G. Signalling events during male germ cell differentiation: bases and perspective. *Front Biosci* 1998;3:1097–1108.
131. Jarvis S, Elliott D J, Morgan D, Winston R and Readhead C. Molecular markers for the assessment of postnatal male germ cell development in the mouse. *Hum Repro* 2005;20- 1:108–116
132. Lane RH, Chandorkar AK, Flozak AS, Simmons RA. Intrauterine growth retardation alters mitochondrial gene expression and function in fetal and juvenile rat skeletal muscle. *Pediatr Res.* 1998 May;43(5):563-70.
133. Schreuder MF, Nauta J. Prenatal programming of nephron number and blood pressure. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3):265-8. Epub 2007 May 9.
134. Joss-Moore L et al. Intrauterine Growth Restriction Transiently Delays Alveolar Formation And Disrupts Retinoic Acid Receptor Expression In The Lung Of Female Rat Pups. *Pediatr Res.* 2013 May;73(5):612-20. doi: 10.1038/pr.2013.38. Epub 2013 Feb 18.
135. Delghingaro-Augusto V, Madad L, Chandra A, Simeonovic Cj, Dahlstrom Je, Nolan Cj. Islet inflammation, hemosiderosis, and fibrosis in intrauterine growth-restricted and high fat-fed sprague-dawley rats. *Am J*

Pathol. 2014 May;184(5):1446-57. Doi: 10.1016/J.Ajpath.2014.01.024. Epub
2014 Mar 14.