



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEÇ BAŞLANGIÇLI FETAL BÜYÜME KISITLIĞI (FGR)
OLAN HASTALARDA MATERNAL ISTHMIN-1 DÜZEYİNİN
DOPPLER PARAMETRELERİ VE NEONATAL
SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

Dr. İbrahim Mert Özbek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEÇ BAŞLANGIÇLI FETAL BÜYÜME KISITLIĞI (FGR)
OLAN HASTALARDA MATERNAL ISTHMIN-1 DÜZEYİNİN
DOPPLER PARAMETRELERİ VE NEONATAL
SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

Dr. İbrahim Mert Özbek

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şevki ÇELEN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kendisinden çok şey öğrendiğimiz Tez Hocam sayın Prof. Dr. Şevki Çelen'e,

Bilimin gücünü ve önemini her an bize hatırlatan, rol modelim olan, desteğini, hocalığını ve abiliğini her an hissettiğim sayın Prof. Dr. Hüseyin Levent Keskin'e,

Duruşuyla, sevgisiyle ve ablalığıyla kanatları altında kendimi hep güvende hissettiğim Kule Başhekim Yardımcımız sayın Doç. Dr. Gülin Feykan Yeğin'e,

Bir şeyler öğrenme ve öğretme çabasıyla hepimize örnek olan çok sevdiğimiz ablamız Doç. Dr. Kadriye Yakut Yücel'e,

Yine rol modelim olan ve cerrahi eğitimimde çok büyük emekleri olan Abim Doç. Dr. Caner Çakır'a ve onun güzel eşi bana ilk ultrasonumu öğreten Op. Dr. Betül Tokgöz Çakır'a,

Asistanlığımın ilk gününden beri dert ortağım olan sevgili eş kıdemlerim: Bilge, Merve, Eda, Ayşe, Seda ve Sitare'ye,

Dert ortaklarım sırdaşlarım kardeşlerim gördüğümde tüm sıkıntılarımdan arındığım Adil Abdulhayağlu ve Mert Güngör'e, onların çok değerli ve sevgili eşleri Sena ve Yeşime; Alişe ve Badişe,

Kahrımı hastanede 4 yıl boyunca çeken birbirimizin ikinci ailesi olduğumuz Temsilci ekibim: Ceren Polat Kamacı, Ömer Sülçe, Abdurrahman Akdaş, Şeyda Taş, Selinay Atakay, Ahmet Bostan, Kaan Çelebi, Mine Başkır, Ecem Bakan, Dilem Palabıyık, Anissa Emiretti'ye,

Mustafa Demirel, Ali Murat Asker ve Metehan Öztürk başta olmak üzere Erkek Asistan Odasının değerli üyelerine,

Ankara'nın daha anlamlı olmasını sağlayan, ailem olan, küçük kardeş şımarıklığını yanlarında doyasıya yaşadığım ablam ve abim olan İrem Özge Uzunoğlu Mehrasa ve Sina Mehrasa'ya,

Çocukluk arkadaşlarım olan ellerinde büyüdüğüm sevgimizi, yoldaşlığımızı paylaştığımız iyi ve kötü her anımda yanımda olan ve hep olacak Kardeşlerim Uğur Usman ve Muhammed Enes Dönmez'e,

Eğitim hayatıma başladığım ilk günden beri bilimin ışığıyla aydınlanmamı ağlayan hekim olma noktasında en zor günlerde dahi yanımdan hiç ayrılmayan hep yanımda olan ve bana sabreden annem Aysun Özbek, babam Ali Kılıç Özbek ve kardeşim Dila Tuana Özbek'e

Huzurum, yol arkadaşım, sevginin anlamı olan canımdan çok sevdiğim eşim Zeynep Tuğçe Aşan Özbek'e teşekkürlerimi en kalbi duygularıyla sunuyorum.

Bu günlere gelebilmemizi sağlayan, açtığı yolda gösterdiği hedeflerle geçmişten geleceğe ışık tutan rol modelim olan büyük önder Ebedi Başkomutanımız ve Başöğretmenimiz Mustafa Kemal ATATÜRK'e teşekkürlerimin en büyüğünü sunuyorum. Ona layık olmak için üretmeye, bilimin ışığıyla aydınlanmaya ve ülkemizi muhasır medeniyetler seviyesine çıkarmak için çalışmaya devam edebilmemiz dileğiyle...

Dr. İbrahim Mert ÖZBEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. NORMAL FETAL GELİŞİM	4
2.2. FETAL DEĞERLENDİRME	6
2.3. FGR	7
2.3.1. Tanım	7
2.3.2. Patofizyoloji	8
2.3.3. Sınıflama	9
2.3.3.1. Simetrik ve asimetrik FGR	9
2.3.3.2. Erken ve Geç FGR	10
2.3.3.3. Ciddi-Hafif FGR	11
2.3.4. Etiyoloji	11
2.3.4.1. Maternal ve obstetrik nedenler	12
2.3.4.2. Plasental nedenler	13
2.3.4.3. Fetal nedenler	14
2.3.6. Yönetim	19
2.4. ISTHMIN-1	20
2.4.1. Genel Bilgiler ve Tarihçe	20
2.4.2. Genom	20
2.4.3. Sentez	21
2.4.5. Temel Görevleri	23
2.4.5.1. Metabolizma	23
2.4.5.2. İmmün yanıt	26

2.4.5.3. Hücre gelişimi ve morfogenez.....	27
2.4.5.4. Fizyogenezis	27
2.4.5.5. Tümörögenenezis	28
2.4.5.6. Apopitoz.....	29
2.4.5.7. Damar Permarbilitesi	29
2.4.6. Isthmin 1 ve FGR.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKÇA	58
8. ÖZGEÇMİŞ	67
9. EKLER.....	68
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	68
EK-2: TURNİTİN ALINTILAMA YÜZDESİ RAPORU	69

KISALTMALAR VE SİMGELER

AC	: Abdominal circumference
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AFAS	: Antifosfolipid antikor sendromu
AIUM	: American Institute of Ultrasound in Medicine
AKTS473	: Serin/treonin kinaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMPK	: AMP-activated Protein Kinase
AMOP	: Adhesion-associated domain in MUC4 and Other Proteins
APGAR	: Appearance Pulse Grimace Activity Respiration
ASİ	: Amnion Sıvı İndeksi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area under curve
AVB5	: Alpha v beta 5
BPD	: Biparietal Diameter
CMV	: Cytomegalovirus
CPAP	: Continious Positive Airway Pressure
CPR	: Cerebroplacental Ratio
CRL	: Crown Rumb Length
ChREBPβ	: Carbohydrate Response Element Binding Protein beta
cSREBP1c	: Cleaved Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c
DM	: Diabetes Mellitus
EGF	: Epidermal Growth Factor
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FGR	: Fetal Growth Restriction
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FL	: Femur Length
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GRP78	: Glucose-Regulated Protein 78"
HB	: Hemoglobin
HC	: Head Circumference

HRP	: Horseradish Peroxidase
HPL	: Human Placental Laktogen
IGF	: Insulin growth factor
ISM1	: Isthmin-1
ISUOG	: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IUGR	: <i>Intrauterine Growth Retardation</i>
K5	: Kringle-5
LGA	: Large for Gestational Age
LRP-8	: Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 8
MHB	: Midbrain-Hindbrain Boundary
MBL	: Mannoz Binding Lektin
mTORC	: Mammalian Target of Rapamycin Complex
MCA	: Middle Cerebral Arter
miR-1307-3p	: Micro RNA-1307-3p
NEAT1	: Nuclear Enriched Abundant Transcript 1
NF-κB	: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NKT	: Natural Killer T cells
PAS	: <i>Plasenta</i> akreata spektrum
PAR4	: Protease-Activated Receptor 4
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PI3K	: Phosphoinositide 3-Kinase
PI	: Pulsatility Index
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
ROC	: Receiver Operating Characteristic
STOX	: Stomatin-like Protein 1
S/D	: Sistolik/Diastolik
SAT	: Son adet tarihi
SGA	: Small for Gestasyonel Age
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
SMFM	: Society for Maternal-Fetal Medicine
TFA	: Tahmini Fetal Ağırlık
TGF	: Transforming Growth Factor

TORCH	: Toxoplazma, O(others), Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simpleks virüs
TSR1	: Thrombospondin Type 1 Repeat
USG	: ultrasonografi
VKİ	: vücut kitle indeksi
WBC	: white blood cell



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	Umblikal arter doppleri (A: normal, B: enddiastolik akım kaybı, C: ters akım)	17
Şekil 2:	Duktus Venozus Doppleri	19
Şekil 3:	ISM1, apoptozu indüklemek ve endotelial geçirgenliği artırmak için GRP78 ve $\alpha\text{v}\beta 5$ integrine bağlanır.	23
Şekil 4:	Glikoz metabolizmasının ISM1 regülasyonu mekanizmasının diyagramı	26
Şekil 5:	FGR ve kontrol hastaların, maternal ISM1 (mg/dL) düzeyine göre, boxplot grafiği.....	44
Şekil 6:	Tüm olgularda, Maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik AC ölçümü ortalamaları arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon grafiği.....	44
Şekil 7:	Tüm olgularda, Maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik TFA ölçümü ortalamaları arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon grafiği.....	45
Şekil 8:	Tüm olgularda, maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik AC persentil ölçümü ortalamaları arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon grafiği.....	45
Şekil 9:	Tüm olgularda, Maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik TFA persentil ölçümü ortalamaları arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon grafiği.....	46
Şekil 10:	FGR hastalarda, CPO ölçümü ile kan Ph ortalamaları arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon grafiği	47
Şekil 12:	Maternal ISTHmin düzeyine göre, ROC grafiği.....	49

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	Simetrik/Asimetrik FGR karşılaştırması	10
Tablo 2:	FGR tanı kriterleri.....	16
Tablo 3:	FGR ile komplike tekil gebeliklerdeki önerilen doğum zamanlaması	20
Tablo 4:	Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) annenin demografik özellikleri.....	36
Tablo 5:	Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) annenin demografik özellikleri.....	37
Tablo 6:	Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) annenin ve bebeğin demografik özellikleri	38
Tablo 7:	Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) USG sonuçlarının demografik özellikleri	39
Tablo 8:	Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) laboratuvar sonuçlarının demografik özellikleri	40
Tablo 9:	FGR ve kontrol gruplarını, yaş, gestasyon yaşı, boy, kilo, gebelikte alınan kilo ve BMI ile karşılaştırılması	41
Tablo 10:	FGR ve kontrol grupları arasındaki, laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	41
Tablo 11:	FGR ve kontrol gruplarını, doğum şekli, cinsiyet, elektif durum, yenidoğan yatış ve neonatal resistasyon ihtiyacı ile karşılaştırılması	42
Tablo 12:	FGR ve kontrol grupları arasındaki, USG sonuçlarının karşılaştırılması	43
Tablo 13:	FGR ve kontrol grupları arasındaki, Maternal ISM1 düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 14:	Tüm olgularda, Maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik AC, TFA, TFA persentil ve AC persentil ölçümlerin kıyaslanması	44
Tablo 15:	Tüm FGR ve normal hastalarda, Maternal ISM1 düzeyi, APGAR 1, APGAR 5 ve bebek Ph (kan gazı) ile ilişkisi.....	46

Tablo 16:	FGR hastalarda, maternal ISM1 düzeyi ile yaş, Umblikal arter S/D, Umblikal arter PI MCA PI ve CPO arasındaki ilişki	46
Tablo 17:	FGR hastalarda, CPO ile yenidoğan kan gazı Ph ortalamaları ile ilişkisi	47
Tablo 18:	FGR hastalarda, yenidoğan yatış durumu ile CPO ortalamalarının karşılaştırılması	47
Tablo 19:	FGR hastalarda, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ile CPO ortalamalarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 20:	FGR hastalarda, yenidoğan yatış durumu ile maternal ISM1 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	48
Tablo 21:	FGR hastalarda, neonatal resütistasyon ihtiyacı ile maternal ISM1 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	48
Tablo 22:	Maternal ISTHmin düzeyine göre ROC analiz sonuçları	49

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, 32. Gebelik haftasının üzerindeki izole FGR (Intrauterine Growth Retardation) tanısı almış gebeler ile normal gebelerde 32-41. gestasyonel haftalar arasında maternal kanda serum Isthmin-1 düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışması şeklinde tasarlanmıştır. Çalışma EQUATOR Network internet sayfasından STROBE kılavuzuna uygun düzenlenmiştir. (100) Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne bağlı Perinatoloji Kliniği'ne yatan veya gebelik takipleri için polikliniklere başvuran, ACOG 2021, ISUOG kriterlerine ve çalışmaya dahil etme/dışlama kriterlerine uygun, AC VE TFA'sı 3 persentilin altındaki 30 FGR gebe ve TFA'ya göre %10-90 persentil aralığında olan, dahil etme/ dışlama kriterlerine uygun 60 normal gebe olmak üzere, bilgilendirilmiş ve onamı alınmış 90 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, ultrasonografik ölçümler ve doppler bulguları, doğum haftaları, doğum yöntemi, doğum endikasyonu, yenidoğan verileri (ağırlık, APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım yatış ve neonatal resüsitasyon ihtiyacı durumu) kaydedildi. Maternal serum Isthmin1 düzeyleri ELİSA ile ölçüldü. Edinilen verilerin istatistiksel analizi SPSS.25 programı ile yapıldı.

Bulgular: Her iki grup demografik veriler açısından incelendiğinde FGR'li gruptaki maternal anne yaşı, kilosu, vki, gestasyon yaşı ve yenidoğan kilosu kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır($p<0.05$). Laboratuvar bulgularından HB, WBC, platelet, AST, üre ve kreatinin açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak ALT değeri FGR'li hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. FGR'li hastalarda, maternal Isthmin-1 değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, AC ölçümü, TFA ölçümü, AC persentil ölçümü, TFA persentil ölçümü ve MCA Doppler PI ölçümü ise anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca FGR'li hasta grubu doğum haftası ve bebek doğum kilosu (gr), kontrol grubuna

göre anlamlı düşük bulunmuştur($p<0.05$). FGR ve kontrol grupları arasında doğum şekli, cinsiyet, elektif durum, yenidoğan yatış ve neonatal resüsitasyon ihtiyacı parametrelerine göre anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). Tüm olgularda maternal Isthmin-1 düzeyinin diğer parametrelerle korelasyonuna bakacak olursak; Isthmin-1 düzeyi ile AC ölçümü, TFA ölçümü, TFA persentil ölçümü, AC persentil ölçümü ve bebek kan gazı pH arasında ise negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$). APGAR1 ve APGAR5 ile arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Ayrıca FGR grupta ISM1 düzeyinin yenidoğan yoğun bakım yatış ve neonatal resüsitasyon ihtiyacı ortalamasıyla anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. ($p>0.05$) Ancak CPO ile arasında ise negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$).

Maternal Isthmin-1 düzeyinin ROC analiz sonuçlarına göre ise: maternal Isthmin-1'in eşik değeri %80 sensitive, %56 spesifik ile 8.1 olarak bulunmuştur ($p<0.05$).

FGR grup kendi içinde; cpo, mca dopler pı, umbical arter pı ve umbical arter sd gibi ultrasonografik bulgular ve bebek kan ph'ı yenidoğan YBÜ yatış oranı ve neonatal resüsitasyon ihtiyacı parametreleri açısından incelendiğinde ise: FGR hastalarda, CPO ölçümü ile yenidoğanlarda kan Ph ortalamaları arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$). FGR hastalarda, CPO düzeyi; yenidoğan YBÜ yatışı ve neonatal resistasyon ihtiyacı olanların ortalamaları, olmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamız, izole FGR tanılı gebelerde Isthmin-1 seviyesinin maternal demografik veriler, ultrasonografik ölçümler, doppler bulguları ve yenidoğan sonuçlarıyla ilişkisini değerlendirmesi açısından ilk olma özelliği taşımaktadır. Çalışmadan elde edilen verilerin hastalığı öngörmeye ve doğum zamanının planlanmasında ve doğum sonrası bebeğin iyilik halinin öngörülmesinde etkili olacağı düşünülmektedir. Ancak tedavi modalitelerinde rutin kullanılabilmesi için 1. Ve 2. Trimester çalışmalarına da ihtiyaç vardır. Sonuçlarımız sonraki çalışmalar için de kaynak oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fetal Gelişim Kısıtlılığı (FGR), Isthmin-1, Cerebroplasental oran, Doppler ultrasonografi

ABSTRACT

Objective:

This study aimed to compare serum Isthmin-1 levels in maternal blood between isolated FGR (Intrauterine Growth Retardation) pregnancies diagnosed after 32 weeks of gestation and normal pregnancies at 32–41 weeks of gestation.

Materials

and

Methods:

Our study was designed as a prospective case-control study and was structured according to the STROBE guidelines provided on the EQUATOR Network website. The study included 90 participants who were admitted to the Perinatology Clinic of Ankara Etlik City Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, or attended outpatient follow-ups. Among these, 30 pregnancies diagnosed with FGR (abdominal circumference below the 3rd percentile) and 60 normal pregnancies (abdominal circumference between the 10th and 90th percentile) were included based on ACOG 2021, ISUOG criteria, and study inclusion/exclusion criteria. Informed consent was obtained from all participants.

Demographic information, laboratory findings, ultrasonographic measurements, Doppler findings, gestational week at delivery, delivery method, delivery indications, and neonatal outcomes (weight, APGAR scores, NICU admission, and need for neonatal resuscitation) were recorded. Maternal serum Isthmin-1 levels were measured using ELISA. Statistical analysis of the data was performed using SPSS 25.

Results:

When the demographic data of both groups were examined, maternal age, weight, BMI, gestational age, and neonatal birth weight in the FGR group were significantly lower compared to the control group ($p<0.05$). Among laboratory findings, no significant differences were observed between the groups in terms of HB, WBC,

platelets, AST, urea, and creatinine levels ($p>0.05$). However, ALT levels were significantly higher in the FGR group.

Maternal Isthmin-1 levels were significantly higher in the FGR group compared to the control group, while AC measurements, TFA measurements, AC percentile, TFA percentile, and MCA Doppler PI values were significantly lower in the FGR group ($p<0.05$). Additionally, gestational age at delivery and neonatal birth weight (g) were significantly lower in the FGR group compared to the control group ($p<0.05$). There were no significant differences between the FGR and control groups in terms of delivery method, sex, elective status, NICU admission, and need for neonatal resuscitation ($p>0.05$).

When examining the correlation between maternal Isthmin-1 levels and other parameters across all cases, Isthmin-1 levels showed a low negative correlation with AC measurements, TFA measurements, TFA percentile, AC percentile, and neonatal blood gas pH ($p<0.05$). No significant correlation was found between Isthmin-1 levels and APGAR1 or APGAR5 scores.

In the FGR group, no significant association was found between Isthmin-1 levels and NICU admission or neonatal resuscitation needs ($p>0.05$). However, a low negative correlation was observed between Isthmin-1 levels and CPO ($p<0.05$).

According to ROC analysis of maternal Isthmin-1 levels, the threshold value of Isthmin-1 was determined as 8.1 with 80% sensitivity and 56% specificity ($p<0.05$).

In the FGR group, parameters such as CPO, MCA Doppler PI, umbilical artery PI, umbilical artery S/D, neonatal blood pH, NICU admission rate, and neonatal resuscitation need were further analyzed. A moderate positive correlation was found between CPO measurements and neonatal blood pH levels ($p<0.05$). CPO levels in FGR pregnancies were significantly lower in those requiring NICU admission or neonatal resuscitation compared to those who did not require these interventions ($p<0.05$).

Conclusion:

Our study is the first to evaluate the relationship between Isthmin-1 levels and maternal

demographic data, ultrasonographic measurements, Doppler findings, and neonatal outcomes in pregnancies diagnosed with isolated FGR. The findings suggest that the data obtained from this study may contribute to predicting the disease, planning delivery timing, and assessing neonatal well-being postpartum. However, further studies, particularly in the first and second trimesters, are needed before incorporating Isthmin-1 into routine clinical practice. Our results will also serve as a reference for future research.

Key Words: Fetal Growth Restriction, Doppler ultrasound, Cerebroplacental ratio, Isthmin1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal büyüme; farklılaşma ve olgunlaşmanın birbirini izlediği progresif bir süreçtir. İki ayaklı ilk Homo türü olan Homo Erektustan beri (1) daralan Homo pelvisi ve bu progresif süreç arasındaki adaptif denge bebeklerin anne karnındaki gelişimini ve doğum sonrası kilosunu etkilemektedir. Bu adaptif yanıtta ortaya çıkabilecek dengesizlik veya bozukluklar fetal gelişme geriliğine (FGR) sebep olmaktadır. Fetal gelişme geriliği (FGR) dünya çapında yenidoğan mortalitesi, ölü doğum, kısa ve uzun vadeli morbiditenin arttığı yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında Martin ve ark. yaptığı çalışma 4 milyon yeni doğanın %8.1'inin 2500 gr ve altında doğum kilosunda olduğunu gösterdi. (2) Toplumda görülme sıklığı yüksek olduğu ve ciddi morbidite ve mortaliteye sahip olduğu için erken tanı ve tedavi hastalığa yaklaşımda büyük önem arz etmektedir. FGR; hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus dahil olmak üzere bazı yetişkinlik çağında da başlayabilen hastalıkların öncülü gibi görülmektedir. (6) Etiyolojide birçok sebep bulunmaktadır. Bu sebepleri üç ana grupta inceleyecek olursak; fetal, plasental ve maternaldir. (3) Ancak altta yatan sebepler çoğunlukla bu üç ana nedenden en az birini içermektedir. Maternal sebeplerin arasında: kötü gestasyonel kilo alımı (4), kötü beslenme, sosyal yoksunluk ve yeme bozuklukları pregestasyonel diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, otoimmün hastalıklar, intrauterin enfeksiyonlar, siyanotik kalp hastalığı, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar (kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi), antifosfolipid antikor sendromu, madde bağımlılığı (sigara, alkol, veya narkotik), çoğul gebelik, teratojen maruziyeti yer almaktadır. Fetal kaynaklı olarak da, fetal genetik ve yapısal bozukluklar (trizomi 13, trizomi 18, gastroşizis), örnek gösterilebilir. Plasental nedenlerin büyük bir kısmını utero-plasental dolaşım yetersizliği oluşturmaktadır. (5)

Fetal gelişim için maternal substrat temini ve plasental substrat transferi gerekmektedir. Birçok biyokimyasal yolak özellikle glikoz ve aminoasit temininde görev almaktadır. Bu yolaklar insülin bağımlı veya bağımsız şekilde çalışmaktadır. İnsülin bağımlı yolaklarda özellikle insülin ve insülin benzeri growth faktör önemli rol

oyunmaktadır. (15) Özellikle plasental glukoz ve aminoasit transporterında etkili olan mTORCH yolağı hem insülin bağımlı hem de insülin bağımsız etki etmektedir. (15). mTORCH yolağının reseptörü olan MTOR-1 ve MTOR-2 reseptörlerinin FGR’de aktivitelerinin azaldığı bilinmektedir.(18) FGR obstetrik tanısı ultrasonografi ile konulmaktadır. Tipik olarak rutin gebelik taraması erken haftalarda başlar. İlk trimester ultrasonografileri FGR’li yenidoğanları ön görmek için doğru bir tercih değildir. (7) Gebelik yaşına göre 10 persentilin altında tahmini fetal ağırlık (TFA) veya karın çevresi (AC) tanıda kullanılan ana parametrelerdir. (8) Tahmini fetal ağırlık hesaplanırken baş, karın çevresi ve femur boyutlarının kombinasyonu optimum doğruluğu sağlamaktadır.(9) Bunun yanında tanıya amniyotik sıvı ölçümünün dahil edilmesinde fayda vardır. 35000’den fazla gebeyi içeren 15 çalışmanın meta analizinin yapıldığı çalışmada FGR açısından yüksek riskli popülasyonda olan gebelere oligohidroamniyozun eşlik etmesi artmış fetal komorbidite ile ilişkilendirilmiştir. (10) Ayrıca tanıyı desteklemek ve olası yenidoğan komplikasyonlarını, ölümleri en aza indirebilmek ve bu gibi komplikasyonları erken tespit edebilmek için Doppler velositometresi de kullanılmaktadır. Umbilical arter S/D, Umbilical arter PI ve MCA doppler S/D ve MCA doppler PI da diğer sık kullanılan doppler parametrelerindendir. Diastol sonu umbilical arterde akım kaybı veya geri akım kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. (11) Aynı zamanda MCA Doppler PI/umbilical arter PI cerebroplasental oranı (CPO) verir ve bu orandaki azalma olası morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. (12) Tüm FGR gebeliklerinde etiyolojik nedenlerden bağımsız olarak perinatal mortalite(4-8 kat) ve morbidite artmıştır. (13) Gelişme geriliğine rağmen hayatta kalan bebeklerin ise çoğunda artmış yeni doğan yoğun bakım yatış oranları, pnömoni, mekonyum aspirasyonu ve metabolik bozukluklar, nazal veya intratrakeal oksijen desteği gibi ciddi morbiditeler görülmektedir. (14) Prenatal dönemde altta yatan nedeni belirlemek zor olsa da etiyolojinin belirlenebildiği durumlarda en azından sebebine yönelik yaklaşım veya erken tanı sonucu olumlu yönde etkileyebilmektedir.

İsthmin-1 (ISM1), ilk kez 2002 yılında Xenopus embriyolarının isthmus bölgesinde salgılanan bir protein olarak tanımlanmıştır. (79) 2021’de ise ISM1, biyoinformatik analizler ve olgun kahverengi ve beyaz adipositler üzerindeki ifade verilerine dayanarak bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Ayrıca glikoz alımı ile lipid

metabolizmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. (20) İnsanlarda ISM1 geni kromozom 20'de, ISM2 geni ise kromozom 14q24.3'te yer alır ve her iki isthmin geni de TSR1 ve AMOP domainlerini içeren salgı proteinleri kodlar (81,82). Bu Domainler Isthmin-1 in etki edebilmesi için elzem öneme sahiptir. Vücutta çeşitli biyokimyasal yollar üzerinden; glukoz ve lipid metabolizması, tümörögenenez, apoptozis, endotel hücrelerin geçirgenliği fizyogenez ve organogenezde önemli rol oynamaktadır.(19) Afrika pençeli kurbağa embriyolarında ISM1'in inhibisyonun, kranial defektler başta olmak üzere birçok malformasyona neden olduğu bilinmektedir.(82) Özellikle glukoz metabolizmasındaki etkilerini MTOR-1 ve MTOR2 sinyal yolağında PI3K-AKT aracılığıyla gösterir.(23) İnsülin bağımsız olarak önemli bir glukoz sağlayıcısı olan ISM1'in infertilite tedavisinde daha yüksek klinik gebelik ve implantasyon oranı ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca ISM1'in, daha yüksek kalitede embriyoların üretilmesinde daha etkili bir kültür ortamı olduğunu belirlemişlerdir (24). FGR olgularında maternal kanda Isthmin-1 seviyesinin artışının FGR etiopatogenezinde önemli bir rol oynayan azalmış MTOR 1 VE MTOR-2 aktivitesine cevaben olduğu düşünülebilir Mevcut literatürde FGR'da Isthmin-1 düzeyini inceleyen bir araştırma yoktur. Biz bu çalışmamızda bir adipokin proteini olan Isthmin-1'in; sağlıklı gebeler ve FGR olgularındaki serum düzeyini ölçmeyi ve hastalıkla ilişkisini araştırmayı amaçladık. Araştırma, FGR tanısı alan gebelerde Isthmin1'in hastalıkla ilişkisi; patogenezinde Isthmin-1 düzeyinin gebelik prognozuna, hastalık ve komplikasyonlarına etkisi ile ilgili değerlendirme yaparak; ileriye dönük yeni çalışmalar ile birlikte hastalığın yönetimi ve literatüre katkı sunmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL FETAL GELİŞİM

Homo sapiensin milyarlarca yıl süren adaptasyon yeteneği onu hâkim tür kılmıştır. Bu adaptasyonlar arasında en önemlisi olan tetrapedal duruştan bipedal duruşa geçişi yaklaşık 1.6 milyon yıl önce tamamlamıştır. Bipedal ilk Homo türü olan Homo Erektusun bu adaptasyona; artan pelvik kas kitlesi ve daralan pelvis ile yanıt verdiği düşünülür. (1) Özellikle bipedalizm ile Bilateral Spina ischiadicumlar Homo Sapiens pelvisinin en dar çapı haline gelecekti. (25)

Bunlardan dolayı düşük doğum ağırlığının patolojik değil adaptif bir yanıt olduğu düşünülebilir. Normal fetal büyüme çoğalan, farklılaşan hücrelerin olgunlaşması ve organize olması ile karakterize bir süreçtir.

Fetal gelişim gebelik haftasına göre 3 ana döneme ayrılabilir. İlk 16 haftayı kapsayan birinci faza hücre sayısında artışla karakterize hiperplazi fazı denir. Organogenezin gerçekleştiği bu dönemde organogenez tahmini olarak son adet tarihinin üç ve sekizinci haftaları arasında gerçekleşir. Bu hiperplazi aşamasında embriyonik yapı basit bir ilkel koryonik villus formundan 16. Haftanın sonunda baş popo mesafesi 12 cm olan fetüs haline gelir. 16. Hafta ile birlikte büyüme hızında belirgin bir düşme olur. (26) İkinci faz 16-32. haftalar arasında olan hem hiperplazi hem hipertrofinin görüldüğü hiperplazi ve hipertrofi fazıdır. Bu dönemde fetüste belirgin kilo artışı olur. 24. Gebelik haftasında fetüs tahmini 700 gr civarına gelmiştir. (27) özellikle 20. Hafta itibariyle kahverengi yağ dokusu oluşur. Son aşama ise; 32. gebelik haftası ile başlayan ve fetal glikojen ve yağ depolarının hipertrofi dönemidir. 34. Hafta itibari ile fetal büyüme hızında belirgin bir düşme olur ki bu da doğum için geliştirilen adaptif bir mekanizmadır. (28) Fetüslerin gebeliğin ilk haftalarındaki büyüme eğrileri aynı denilebilecek kadar benzerdir, büyüme hızındaki yavaşlama genelde gebeliğin ikinci yarısında meydana gelir.

Fetal gelişim için iyi bir materno-plasental yapı gerekmektedir ancak; fetal yapının büyüme potansiyeli genom tarafından belirlenmektedir. Fetüsün genetik alt

yapısı beslenme için anneye bağımlı olmasına rağmen, kendi adaptif mekanizmalarını da geliştirir. Gebeliğin ikinci trimesterinde, fetal glikoz konsantrasyonu maternal kan glukoz düzeyinden bağımsızdır. (29) Bununla birlikte birçok maternal adaptif mekanizmalar da fetüş gelişimine ve fetüse substrat sağlamaya katkı sağlamaktadır. Anlaşılabacağı üzere fetal gelişim polimorfogenetik bir süreçtir. Annede gelişen adaptif yanıtlardan biri olan ve normalde maternal kanda bol olarak bulunan ancak fetüste olmayan bir hormon olan insan plasental laktojen (hPL), maternal kanda serbest yağ asitlerinin ve glukoz konsantrasyonunun artmasını sağlarken serbest glukozun periferik dokularda hücre içine alımını ve kullanımını engeller. (30). Fetomaternal yapı arasındaki glukoz alışverişi 14 glukoz taşıma proteini olan GLUT ile sağlanır. Temelde bu alışverişte GLUT-1 VE GLUT-3 kullanılır. GLUT-3 ekspresyonu FGR’de bozulmuş negatif feed back mekanizmaları sebebiyle artmıştır (31). GLUT-1 ve GLUT-3 insülin bağımsız, GLUT-4 ise temelde insülin bağımlı glukoz taşınımında görev alır. GLUT-4 bazı durumlarda adaptif yanıtlar gereği (stres ve hipoksi vb.) insülin bağımlı olmayacak şekilde glukoz taşınımında görev alabilir. (32). Özellikle insülin aracılı GLUT-4 aktivasyonu ile MTOR sinyal yolağı aktive olup hücre içindeki protein sentezini arttırmaktadır. İstihmin-1 MTOR sinyal yolağı üzerinden etki etmekte ve IUGR tablosunda MTOR sinyal yolağı aktivitesinin bozulduğu bilinmektedir. (23)(18) Fetal gelişim için bir diğer önemli unsur ise Leptindir. İlk başta iştah azaltıcı bir madde olarak tanımlanan bu polipeptit, anne, fetüs, plasenta olmak üzere 3 önemli yapıdan sentezlenir. Düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında korelasyon vardır. Aminoasit glukoz ve serbest yağ asidi transferinde etkili olduğu düşünülmektedir. (33) Aminoasit taşınımında mTORCH sinyal yolağı da önemli görev almaktadır. (18)

İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-1, IGF-2), vitamin D, epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), tiroid hormonu ve androjenler de fetal gelişimde önemli diğer endokrin faktörlerdir. (34)

İnsülin, fetal büyümede rol oynar ancak maternal insülin plasentadan geçmediği için bu etkide temel rol fetal kökenli insülinidir. Fetusta insülin üretiminde eksiklik, reseptör veya post reseptör bozuklukları nedeniyle fetal büyüme etkilenebilir.

2.2. FETAL DEĞERLENDİRME

Gebelik yaşı, son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen süre olarak tanımlanır ve Naegele formülü ile hesaplanır. Doğum sonrası bebeğin gebelik yaşının tahmininde Dubowitz ve lanugo, deri özellikleri, plantar kırışıklıklar, meme, göz, kulaklar ve genitalerin değerlendirilmesi ve nörolojik muayeneden oluşan Ballard sistemi kullanılabilir. (35) Gebelik haftasının tahmini ile ilgili birçok muayenesel ve ultrasonografik teknik, yöntem bulunmaktadır. Her trimesterde de bu yöntemlerin sensitivitesi ve spesifitesi değişmektedir.

Gebeliğin ikinci yarısında, fundus yüksekliği gebelik haftası hakkında bilgi verir. IUGR gibi yüksek riskli gebelikler, obezite gibi durumlarda fundus yüksekliği ile gebelik haftası ilişkisi bozulmaktadır ve ileri değerlendirme gerekir. Seri fundus yüksekliği takibi SGA'lı fetüsleri tespit etmede kolay ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Ancak kesin tanı için düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ölçümler 2 hafta yanılma payıyla gebelik haftasını tahmin edebilir, beklenen değerden 2-3 cm farklılık uygunsuz fetal büyümeyi düşündürür.(36)

Fetal büyüme ve gelişme; menstürel öykü ve son adet tarihi, ilk trimesterde yapılan CRL ölçümü; ilerleyen haftalarda biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC), femur uzunluğu (FL) gibi ölçümler ve bu ölçümlerle hesaplanan tahmini fetal ağırlık (TFA) ile değerlendirilir. (37) Baş popo mesafesi (crl) gebelik haftası tayininde en doğru yöntemdir. On dördüncü gebelik haftasına kadar bu yöntem güvenle kullanılabilir. Ölçümde yolc salc ve epifizlerin gözükmemesine dikkat edilmelidir. (37) (38) İkinci trimester itibarıyla biparietal çap büyük önem kazanmaktadır ve gestasyonel yaşı 7-10 gün farkla hesaplayabilir. Ölçüm transtalamik planda yapılmalı. Ölçüme HC VE OFD de dahil edilebilir. BPD/OFD oranı sefalik indeksi verir ve %70-86 normal aralığıdır. (37) Femur boyu uzunluğu hem ikinci hem de üçüncü trimesterde güvenilir bir belirteçtir. 7 ve 11 gün arasında bir doğruluk payıyla gestasyonel yaşı belirleyebilir. Gebelik takibinde FL/AC sık kullanılan bir parametredir ve %18'den küçük olması iskelet displazileri için bir belirteç olabilir. (37/38) Abdominal çevre (AC) ise fetal büyümeden en çok etkilenen parametredir. Gebelik yaşı tayininde 2-3 hafta ile en çok varyasyon gösteren parametredir. AC

ölçümü mide portal sinüs ve umbilical veni içine alan bir daire ile ölçülür. Görüntü mümkün olduğunca yuvarlak olmalı ve en fazla bir costa gölgelenmesi içermelidir. Gebelik ilerledikçe gebelik yaşı tayinin tahmin edilmesi zorlaşmaktadır. Bundan dolayı gebelik yaşının ultrasonografik olarak en doğru zamanı 22. Haftadan öncesidir. (39)

Bu ölçümler toplumlar arası farklılık gösterir ve hastanın içinde bulunduğu popülasyonun spesifik büyüme nomogramlarına göre değerlendirilmelidir. Fetal büyümede annenin paritesi, annenin boy ve kilosu, fetusun cinsiyeti gibi faktörler de etkilidir. (40)

Ölçülen biyometrik parametreler kullanılarak fetal ağırlığın hesaplanması için çeşitli formüller geliştirilse de bu formüllerin hiçbirisi fetal ağırlığın belirlenmesinde ideal bir düzeye gelememiştir. Ölçüm parametreleri, kullanılan teknoloji, hastanın etnik kökeni, görüntü kalitesine etki eden durumlar (maternal obezite, oligo/polihidroamniyoz, fetal pozisyon, çoğul gebelik) operatör deneyimi gibi pek çok değişken tekniğinin standardizasyonunu zorlaştırmaktadır. Çalışmamızdaki ölçümlerde BPD, AC ve FL parametreleri ile hesaplanan Hadlock formülü kullanılmıştır.

2.3. Fetal Gelişim Kısıtlılığı

2.3.1. Tanım

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGR) fetusun bulunduğu gebelik haftasına göre belli bir persentilin altında olduğu durumları ifade etmektedir. FGR perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olduğu için FGR'den şüphelenildiğinde tanı kesinleştirilmeli ve altta yatan nedenler araştırılmalı, FGR'nin şiddetini belirleyip aile bilgilendirilmeli; kalan gebelik süreci boyunca fetal büyüme ve fetal iyilik halinin yakın takibi yapılmalıdır. Doğum şekli ve optimal doğum zamanlaması belirlenmelidir. Altta yatan ciddi bir neden olması durumunda yakın takipte perinatal ölüm riski yüksek hastaların erken doğumdan fayda görebilecek olanları belirlenmelidir; etkene yönelik müdahaleler, gebeliğin gidişatını olumlu etkileyebilir. (45) Amerikan Kadın Doğum Koleji (ACOG) %10 persantil altını sınır olarak kabul

etmektedir. Ciddi FGR ise tahmini fetal ağırlığın veya abdominal çevrenin 3 persentilden daha küçük olması veya umbilikal arter doppler anormalliğinin olmasıdır. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü de genel tanımlama olarak %3 persantilin altını sınır değer kabul etmektedir. Genel kanı ACOG persentil eğrisinin kullanılmasıdır. (41-43). Doğum ağırlığı 10 persentil altı olan yenidoğana ise gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) terimi kullanılmaktadır. Ancak SGA terimi büyüme potansiyeline ulaşamamış bebekler ve yapısal küçük bebekler arasında ayrım yapamamaktadır. (41) IUGR'lı fetus SGA olabilir, ancak SGA'lı fetusların %50-70i yapısal olarak küçük bebeklerden oluşmaktadır. Şiddetli SGA'lı bebeklerde IUGR oranı daha yüksektir. (43) IUGR'de plasenta fonksiyonunda sorun nedeni ile fetus intrauterin büyüme potansiyeline ulaşamamaktadır. Daha yüksek perinatal morbidite, mortalite ve uzun dönem sağlık sorunları riski vardır. Uzun dönemde nörolojik ve kognitif gelişim sorunları, kardiyovasküler ve endokrin hastalıkların riski artmaktadır. SGA'lı fetusda anormal perinatal sonuç riski daha düşüktür (41-43) IUGR tüm gebeliklerin %5-10'unu etkiler ve perinatal mortalitenin en yaygın ikinci sebebidir. Anormal nörolojik gelişim, Artmış yenidoğan yoğun bakım yatışı, artmış solunum desteği ihtiyacı, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, hipoglisemi ve hipotermiyi içeren olumsuz yenidoğan sonuçları ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu hem term hem de preterm büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlar için geçerlidir. IUGR'lı yenidoğanlar IUGR li olmayan yeni doğanlara göre 4 kat artmış ölüm oranlarına sahiptir. (44) Ayrıca çalışmalar göstermiştir ki 3 persentilin altındaki yenidoğanlarda morbidite ve mortalite riski belirgin artmaktadır ve en kötü sonuçlara sahip yenidoğanlar en ağır büyüme geriliği olan yenidoğanlardır. (43) FGR ve SGA farklılığı yanında özellikle erken ve geç başlangıçlı FGK tanı kriterleri ve yönetimi farklılık göstermektedir. Erken başlangıçlı FGR 32. hafta altında plasental implantasyonda kötüleşmeyi ve hipoksi artışı ile kardiyovasküler adaptasyon, daha yüksek perinatal morbidite ve mortalite artışını ifade etmektedir. Geç başlangıçlı FGR ise 32 haftadan sonra tespit edilen FGR durumudur ve erken başlangıçlı FGR'ye göre daha düşük riskle ilişkilidir. (42)

2.3.2. Patofizyoloji

Normal fetal büyüme maternal, plasental ve fetal bölümlerin birbirleri ile uyumlu çalışma sonucunda oluşur. Maternal diyet ile alınan substratlar, uteroplental

kan akımı ile plasental villuslar aracılığı ile fetoplasental dolaşıma geçer ve fetusun gelişimi sağlanır. Azalmış substrat ve oksijen transferi lipid ve glikojen depolanmasında azalmaya, gelişimde geriliğe neden olabilir. Hafif düzeyde plasental yetmezlik durumunda substrat transferi ve oksijenizasyon fetal ihtiyacı karşılayabilir ancak yetmezlik şiddetlendikçe oksijenizasyon azalır ve fetal hipoglisemi gelişir. Hipoksi sonucu beyin koruyucu etki ile serebral vazodilatasyon ile direnç azalır. Artmış beyin kan akımı ve uyumsuz baş/karın çevresi oranı artmış mortalite ile ilgilidir. (74) Plasental yetmezlik sonucu oluşan hipoksinin oluşturduğu stres ortamının indüklediği anjiogenezin yetersiz kalması durumunda plasental otoregülasyon bozulur. Oluşan plasental infarktlar, villöz fibrozis ve obliterasyon, vasküler direncin artmasına neden olarak fetoplasental perfüzyon bozukluğuna neden olur. Hafif hipoglisemi sonucu fetal insülin sekresyonu artar, glikojen yıkımı olur ve depolar hızla tükenir. Transport bozuldukça temel aminoasitler tükenir, kalp ve beyinde laktat üretimi artar. Bu durumlar yağ dokusu kaybına neden olur, aminoasit ve glukoz düzeyi azalması insülin ve IGF'de azalmaya neden olur. Bu değişiklikler büyümeyi negatif etkileyerek fetal büyümeyi sınırlar.

2.3.3. Sınıflama

FGR sınıflamasında farklı tanı kriterlerinin esas alındığı ve farklı komorbiditeleri ön görmek için yapılmış 3 farklı temel sınıflama mevcuttur. Bunlar Simetritisiteye göre FGR, hafif ve ciddi FGR, erken ve geç başlangıçlı FGR'dır.

2.3.3.1. Simetrik ve asimetrik FGR

Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin ayırıcı tanısı için ultrasonografik olarak baş/karın çevresi oranı esasına dayandırılır.

2.3.3.1.1. Simetrik FGR

Büyümede geriliğin gelişimin erken aşamalarında meydana geldiği, tüm organ sistemleri ve vücut boyutlarında orantılı bir azalışla karakterize duruma simetrik FGR denir. Simetrik FGR'de büyüme hiperplazi evresinde etkilenir.(46) Gebelik yaşına

göre TFA, AC ve HC 10 persentilin altındadır. FGR olgularının yaklaşık %20-30 kadarı simetrik FGR'dir. Konjenital enfeksiyonlar, kromozom anomalileri gibi ana nedenlerin yanında erken gebelik haftalarında ortaya çıkan uteroplazental yetmezlik de fetusa azalmış besin aktarımı sonucunda simetrik FGR nedeni olabilir.

2.3.3.1.2. Asimetrik FGR

Gelişim geriliğinin baş çevresinin korunarak diğer vücut orantıları ve fetal ağırlıkta kendini gösterdiği tipi asimetrik FGR olarak tanımlanır. Gebeliğin son trimesterinde gerçekleşen hipertrofi döneminde ortaya çıkar ve hafif/orta uteroplazental yetmezlik nedeniyle olur. Asimetrik FGR'de bazı fetal biyometri ölçümleri diğerlerine göre orantısız olarak geridir ve 10 persentilin altındadır. AC en sık etkilenen parametre olarak karşımıza çıkar. Beyin koruyucu etkiyle beyin büyümesini normal bir şekilde sürdürür ancak deri altı yağ dokusu ve glikojen depolanması geri kalır. Bunların sonucu olarak bebeğin gövde ve ekstremitelerine göre iri görünümlü ve normal gelişimde bir kafa görülür. Asimetrik FGR şiddetli ise veya fetal kompensatuvar mekanizmalar yetmezse FGR simetrik hale gelebilir.(47) Simetrik ve asimetrik FGR karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Simetrik/Asimetrik FGR karşılaştırması

	Simetrik	Asimetrik
Neden	Genetik nedenler, TORCH, <u>Malnutrisyon</u> , Alkol, Sigara, Medikasyonlar	<u>Uteroplazental yetmezlik</u>
Etkilenme Zamanı	28. haftadan önce	28. haftadan sonra
Hücre Sayısı	Azalmış	Normal
Hücre Büyüklüğü	Normal	<u>Azalmış/Hipotrofi</u>
Baş Çevresi	Küçük	Normal
Beyin/ Karaciğer ağırlık oranı	Normal	Artmış
Konjenital Anomaliler	Sık	Nadir
Gelişimi Yakalama Hızı	Kötü	İyi

2.3.3.2. Erken ve Geç FGR

Erken başlangıçlı FGR 32. hafta altında daha yüksek perinatal morbidite ve mortalite artışını ifade etmektedir. Geç başlangıçlı FGR ise 32 haftadan sonra tespit

edilen FGR tablosudur ve erken başlangıçlı FGR'ye göre komplikasyon mortalite ve morbidite oranı düşüktür.

2.3.3.2.1. Erken başlangıçlı FGR

32. Gebelik haftasından önce başlayan FGR tablosudur. Dünyadaki prevalansı %0,5-1'dir. Plasental hastalık bulgusu yüksektir. %70 anormal umbilical doppler ve %60 preklemsi ile birlikte görülür. Ciddi anjiyogenik bozukluk vardır. Sistemik kardiyovasküler adaptasyon yanıtı ortaya çıkar. (48,49)

2.3.3.2.2. Geç başlangıçlı FGR:

32. Gebelik haftasından sonra başlayan FGR tablosudur. Dünyadaki prevalansı %5-10'dur. Plasental hastalık bulgusu düşüktür. %5-10 anormal umbilical doppler ve %60 preklemsi ile birlikte görülür. Ciddi anjiyogenik bozukluk eşlik etmez. Hafif hipoksi gelişir ve santral kardiyovasküler adaptasyon yanıtı ortaya çıkar. (48,49)

2.3.3.3. Ciddi-Hafif FGR

Ultrasonografi temelli bir tanı yöntemidir. Tahmini fetal ağırlığın %3 persentilin altında olan tablolar ciddi FGR olarak tanımlanır ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Hafif FGR ise %3 persentilin üzerindeki durumları tanımlar ve mortalite oranı ciddi FGReye göre düşüktür. (50)

2.3.4. Etiyoloji

FGR insidansı bölgeye, annenin içinde bulunduğu popülasyona ve değerlendirilen büyüme eğrisi standartlarına göre değişiklik gösterir. Genetik alt yapı her fetüs için farklı büyüme potansiyelleri oluşturur. Bu genetik potansiyeller, çevresel faktörler ve fetomaternal ünitedeki bazı patolojiler; FGR insidansında artışa sebep olabilirler. Etiyolojiyi maternal, fetal ve plasental sebepler olarak üç ayrı başlıkta toplanabilir ancak bu sebeplerin hepsi iç içedir ve birbirinden bağımsız düşünülmemelidir.

2.3.4.1. Maternal ve obstetrik nedenler

Maternal kilo alımının önerilenden az olması ve annenin doğum öncesi düşük kiloya sahip olması FGR için risk faktörlerinden biridir. Önerilen kilodan daha az kilo alan zayıf kadınların FGR'li bebek doğurma riski normal popülasyona göre belirgin artmıştır. (51)(52) Gebeliğin 2. Ve 3. trimesterlerinde belirgin kilo alımı kısıtlaması obez gebelere dahi önerilememelidir. Aynı zamanda genetik altyapı sebebiyle Asya topluluklarında ve beyaz ırkta FGR daha sık görülmektedir. Düşük sosyoekonomik düzey, maternal anemi, doğum öncesi kötü bakım, madde bağımlılığı ve beslenme yetersizliği FGR etiolojisinde yer almaktadır.(51) Ancak Annede yetersiz beslenmeye bağlı fetal gelişimin kısıtlanması halen tartışmalı bir konudur.(51) 2. Dünya savaşında Nazi işgali altındaki Leningrad'da kuşatma zamanında doğum yapan kadınların doğum sonuçlarına baktıklarında: Günlük 1500 kkal altında kalori alımının saptanabilir belirgin düşük ağırlıklı bebek doğurma riskini arttırdığını saptamışlardır. (53) Anne yaşının büyük ve küçük olması da FGR riskini arttırmaktadır. FGR'ye neden olan çeşitli çevresel ve davranışsal risk faktörleride bulunmaktadır. Yüksek rakımlı bölgelerde yaşayan kadınlar kronik hipoksiye maruz kalır ve bu da düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanır. Aynı zamanda folat antagonistleri antikonvülzanlar ve Antiepileptik ilaçların FGR için risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. (54)(55)(56). Yapay üreme teknikleri (ART) ve infertilite FGR'nin bağımsız risk faktörleridir. (57) Maternal kaynaklı bazı tıbbi rahatsızlıklar FGR ile ilişkilidir. FGR'nin bu maternal nedenleri genellikle uteroplental yetmezlik ve bebeğe azalmış oksijen ve kan akımıyla ilişkilidir. Kronik hipertansiyon, preeklampsi, pregestasyonel diyabet, kronik böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid sendromu (APS) gibi maternal sistemik durumlar materno-fetal anjiyogenezi etkileyebilir ve böylece fetal perfüzyonu azaltarak hipoksi temelli ve FGR tablosu oluşturabilir. (57) Preeklampsi ile ilişkili uteroplazental yetmezlik, spiral arterlerin miyometriyal trofoblast invazyonunun başarısızlığından kaynaklanır. Aynı zamanda Diyabet gibi mikro ve makro vasküler komplikasyonlara sebep açan patolojiler myometriyal trofoblast invazyonun defektine sebep olur. Bu durum da hipoperfüzyon ve büyüme

kısıtlamasına neden olur. (57) Böbreğin primer ve sekonder patolojileri de (nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, böbrek nakli, hemodiyaliz), otoimmün hastalıklar (SLE) FGR ile ilişkilendirilmiştir. (57) Kalıtsal ve edinsel trombofili tabloları kendi içinde farklılık göstermektedir. Kalıtsal trombofililer FGR ile ilişkili değildir; ancak edinsel trombofili tablolarının (antifosfolipit antikor) FGR ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Obtriktif ve respriktif akciğer hastalıkları; New York Kalp Derneğinin sınıf III/IV olarak sınıfladığı kötü fonksiyonel kapasiteye sahip kardiyak tablolar, siyanotik konjenital kardiyak defektler FGR ile ilişkilidir. Hematolojik bozukluklar kronik maternal hipoksemi temelinde FGR ile ilişkilidir (58). Gastrointestinal emilimi azaltan Crohn vs. gibi tablolar azalmış substrat teminine sebep olan tablolar FGR ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle protein emilim bozuklukları simetrik FGR ile ilişkili olabilir. Diğer maternal kaynaklı etiyolojik faktörler arasında genetik sebepler yer almaktadır. Müllerian anomaliler, fibroid ve anjiyotensinojen gen mutasyonları gibi genetik durumlar örnek verilebilir. Ayrıca özgeçmiş sorgusunda önceki doğumunda FGR öyküsü, tekrarlayan FGR riskini %25 artırır. FGR doğan kadınların bebeklerinde FGR riski 2 kat artmıştır. (59)

2.3.4.2. Plasental nedenler

Fetal büyüme ve gelişmede plasenta aracılığıyla fetusa gelen substratlar önemli rol oynar. Plasental dolaşım ve taşımadaki bozukluklar substrat taşınmasında azalmaya neden olarak FGR ile sonuçlanabilir. Substrat temininde birçok adaptif mekanizma ve sinyal yolağı rol oynamaktadır. Maternal kaynaklı hPl, leptin, GLUT taşıma sistemi, insülin, insülin like growth faktör gibi. Aynı zamanda MTOR sinyal yolağı kompleksi glukoz ve aminoasit tranportu başta olmak üzere birçok substratın taşınmasında etkili bir reseptör aracılı sinyal yolağıdır. Bu sinyal yolağı da GLUT4 üzerinden aktive olabilmektedir. FGR tablosunda MTOR sinyal yolağı aktivitesinin azaldığı ve bozulmuş negative feed-back mekanizmaları sebebiyle de GLUT ekspresyonu arttığı bilinmektedir. (23)(31)(18) Aynı zamanda Plasental kütle ve fonksiyondaki nispi azalma FGR'nin gelişmesine neden olabilir. FGR fetüslerinin yaklaşık %24 daha küçük plasenta ağırlığına sahip olduğu belirtilmektedir. (63) Plasenta kütlesi ve fonksiyonu normal olsa da maternal-fetal immünolojik faktörler de FGR ile sonuçlanabilir. Maternal-fetal arayüzde dendritik hücrelerin

aktivasyonu, fetal-plasental gelişimi için desidua düzeyinde oluşacak immun yanıtı optimum hale getirir. FGR gebelikte bu dentritik hücrelerin hem sayısının hem de aktivasyonunda azalma olduğu bilinmektedir. (64) Plasenta previa gibi anormal yerleşimli plasenta, plasenta implantasyon bozuklukları (PAS), plasental abrupsiyon, plasental enfarkt, plasental hemanjiyom, bilobüle, sirkümvallat plasenta gibi bozukluklar fetusta yetersiz beslenmeye yol açarak FGR oluşumunda rol oynayabilir.

Tek umbilikal arter, vamentöz kord yerleşimi gibi umbilikal kord ile ilgili durumlar da FGR riskini arttırır.

2.3.4.3. Fetal nedenler

Fetal nedenli FGR etiyolojisinde; genetik, konjenital malformasyon, fetal enfeksiyon veya çoğul gebelikler gibi birçok sebep yer almaktadır.

Erken başlangıçlı FGR'nin %5-20 sebebi genetik nedenlidir. Genetik nedenler içinde en sık karşılaştığımız patolojiler kromozom anomalileridir. Bunlar; anöploidi, tek gen mutasyonları, parsiyel delesyon ve duplikasyonlardır. Anöploidilere trizomi 21, 18, 13 ve 16 örnek verilebilir. 60 Bunlardan trizomi 18, trizomi 21 veya 13 ile karşılaştırıldığında daha şiddetli FGR ile ilişkilidir. Trizomi 16'nın mozaik olmayan durumda ölümcül bir seyir izlediği bilinmektedir. Mozaizm varlığında ise trizomi 16 FGR ile sonuçlanabilir. Kromozom 4 (Wolf-Hirschhorn sendromu), 5 (Cri du chat sendromu) gibi otozomal kromozomal delesyon anormallikleri FGR ile ilişkilendirilmiştir. (60) Kromozom 6, 14 ve 16'nın uniparental disomisi de FGR etiyolojisinde yer almaktadır. 45X0 gibi cinsiyet üzerinden aktarılan kromozomal defektler de FGR ile ilişkilendirilmiştir. Bloom sendromu, Russell Silver sendromu, Fanconi anemisi, Seckel Sendromu Dubowitz sendromu ve bazı iskelet displazileri gibi tek gen bozuklukları FGR ile ilişkilendirilmiştir. Diğer genetik faktörler arasında fetal ve maternal LRP8 genindeki matriks metaloproteinaz 2 C-1306 T geninin gen polimorfizmleri, Homebox, NEAT 1, Cullins STOX 1 gibi genetik mutasyonlar yer alır. (60)

Konjenital kalp hastalığı, diyafragma hernisi, karın duvarı defektleri (omfalosel, gastroşizis), renal agenezi veya displazi, anensefali ve tek umbilikal arter dahil olmak üzere konjenital malformasyonlar FGR ile ilişkilidir. (60)

Enfeksiyonlar FGR fetüslerinin %5'inden azını oluşturur. Yaygın enfeksiyonlar arasında viral ve paraziter enfeksiyonlar bulunur. Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı FGR daha az sıklıkta görülür; ancak klamidy, mikoplazma, listeria ve tüberkülozun FGR etiyolojisinde yer aldığı bilinmektedir. (50) Gelişmiş ülkelerde FGR'nin en sık görülen enfeksiyöz etiyolojisi CMV'dir. CMV fetüste direk sitolize yol açar ve hücre fonksiyonunun kaybı FGR'ye sebep olur. Sahra altı Afrika'da, FGR'nin en sık sebebi sıttımadır. Özellikle enfekte kırmızı kan hücreleri fetüse oksijen taşınımında yetersiz kalır. Enfekte kırmızı kan hücreleri plasentada Oklüzyonlara sebep vererek plasental sıttımaya yol açmakta ve FGR'ye sebebiyet vermektedir. Diğer viral, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlar, doğrudan hücre hasarı, etmenin plasenta aracılığıyla fetüse geçişi ve plasental yetmezlik tablosu ile ilişkilidir. (61)

Çoğul gebelikler FGR için risk faktörüdür ve tüm FGR vakalarının %3'ünü oluşturmaktadırlar. İkizlerde FGR oranı %20'lerde iken üçüz olguların %60'ında FGR izlenmektedir. (62) Çoğul gebelikler, 30-32 haftaya kadar tekil gebeliğe benzer bir büyüme eğrisine sahiptir (62), bu haftalardan sonra büyüme hızlarının azaldığı kaydedilmiştir. Neonatal morbidite ve mortalite riskinde artışa sebep olur. (62)

2.3.5. Tanı

FGR tanısı koyabilmek için gerçek gebelik haftasının tayini büyük önem arz etmektedir. Gerçek gebelik haftasının tahmininde ultrasonografik ölçümler daha nesnel sonuçlar ortaya koymaktadır. Aynı zamanda FGR ve yapısal olarak küçük fetüs tespiti de önemlidir. FGR'de artmış fetal mortalite ve morbidite varken yapısal küçük bir fetusta bu riskler yoktur, bu riskleri önlemek adına ayırım önemlidir. Bu doğrultuda Baş popo mesafesi ölçümü (crl) gebelik haftası tayininde en doğru yöntemdir ve on dördüncü gebelik haftasına kadar güvenle kullanılabilir. Gebeliğin ikinci yarısında, fundus yüksekliği gebelik haftası hakkında bilgi verir; ancak kesin tanı için düşük sentstivite ve spesifiteye sahiptir. Doğru gebelik haftası tayini için haftalık seri ölçümler gerekmektedir. (66) İkinci trimester itibariyle bipariyatel çap, femur boyu uzunluğu ve abdominal çevre büyük önem kazanmaktadır. Abdominal çevre (AC) ise fetal büyümeden en çok etkilenen parametredir. Ultrason ile ölçülen tahmini fetal ağırlığın veya abdomen çevresinin gebenin içinde bulunduğu popülasyona göre 10

persentilin altında olması FGR tanısı koydurur. (65) IUGR'ı tanımak için abdominal çevre, tahmini fetal ağırlık ölçümü ile benzer prediktif değere sahiptir. Bunlara ek olarak tahmini fetal ağırlık veya abdomen çevresi 3 persentil altı olması gebeliğin herhangi bir döneminde FGR tanısı koymamıza yeterlidir. 3 ila 10 persentil arasındaki fetuslarda Doppler değerlendirmesi olası morbidite ve mortaliteleri ön görmek için tanıya dahil edilmelidir. Çeşitli cemiyetlere göre tekil, anomalisi olmayan gebelikler için IUGR tanı kriterleri Tablo 2'de belirtilmiştir. (65) (66)

IUGR şiddetinin artması perinatal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. En ağır büyüme geriliği olan fetüsler en kötü perinatal sonuçlara sahiptir. TFA veya AC 3 persentil altında olan fetuslarda ASİ(amniyotik sıvı indeksi) ve Doppler bulguları normal olsa bile bu riskler, 5-10 persentil arasındaki fetuslarla karşılaştırıldığında 7 kata kadar artış göstermiştir. (67) ayrıca 3 persentil altındaki FGR'lerde artmış yenidoğan yatış oranı, artmış mekonyum aspirasyonu ve yüksek entübasyon oranı izlenmiştir.

Tablo 2: FGR tanı kriterleri

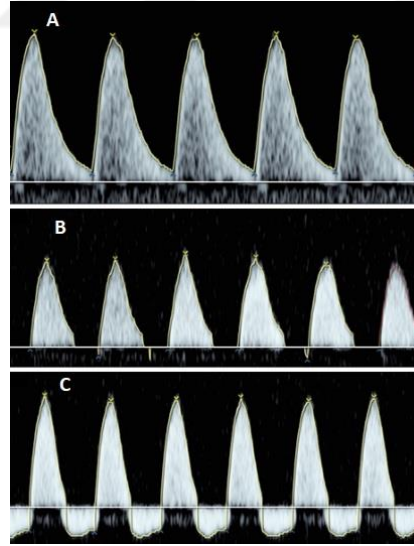
ISUOG		SMFM-ACOG-AIUM
<32 Hafta	>32 Hafta	Gebelik yaşına göre AC veya TFA <10 persentil
Gebelik yaşına göre AC veya TFA <3 persentil veya Umbilikal arterde End-Diastolik akım kaybı	Gebelik yaşına göre AC veya TFA <3 persentil	
AC veya TFA <10 persentil ve a veya b maddelerinden birisinin varlığı a) Uterin arter PI >95 persentil b) Umbilikal arter PI >95 persentil	Aşağıdaki maddelerden ikisinin varlığında • AC veya TFA <10 persentil • AC/TFA'nın persentil eğrisinde 2 çeyrek değişimi • Serebroplasental oran <5 persentil veya Umbilikal Arter PI >95 persentil	

FGR tanı ve takibinde amniyotik sıvı ölçümü de özellikle perinatal morbidite ve ölü doğumları ön görmek adına değerlidir. FGR açısından yüksek riskli popülasyonda olan gebelere oligohidroamniyozun eşlik etmesi artmış fetal komorbidite ile ilişkilendirilmiştir. (10)

Ayrıca tanıda uterin arter, umbilikal arter, MCA (middle cerebral arter), Ductus venozus gibi yapıların doppler ile değerlendirmeleri özellikle yapısal küçük bebekler ve gerçek FGR farkı tanısında çok büyük avantaj sağlamaktadır. (68) Bu da perinatal morbidite ve ölü doğumları ön görmek adına değerlidir. Dopplerde PI (pulsatilité) indeksi, rezistans indeksi, S/D(sistolik/diyastolik) oranı gibi değerler vardır.

Umbilikal arter doppler:

FGR gebelik tanı, takip ve doğum zamanı belirlemede kullanılan primer yöntemdir. Diğer damarlardan en büyük farkı akımın sürekli ileri doğru olmasıdır. Özellikle erken gebelik haftalarında vasküler direncin yüksek olmasından dolayı sistol/diyastol (s/d) oranı 4.0 iken terme yakın haftalarda 2.0'a kadar düşer. Bunun sebebi azalan fetal vasküler dirence bağlı diyastol sonu umbilikal arter akımının artmasıdır. Uteroplasental yetmezliklere sebep olabilecek patolojik tablolardan kord önündeki yüksek basınca bağlı diastol sonu akım kaybı oluşabilir. Bu durum ters akıma da dönebilir.



Şekil 1: Umbilikal arter doppleri (A: normal, B: enddiastolik akım kaybı, C: ters akım)

Umbilikal arter dopplerin normal olması fetal iyilik halinin önemli bir göstergesidir. Umbilikal arter dopplerinin yüksek riskli gebelik takibinde kullanılması perinatal ölüm ve sezaryen doğum oranlarını azalmıştır. Doppler akımındaki

bozuklukların şiddeti kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Ters diyastolik akım izlenen fetuslarda, end diastolik akım kaybı izlenen fetuslara göre 5 kat fazla perinatal mortalite izlenmiştir. (69) TFA <3 persentil ve anormal umblikal arter doppler bulgusu olan fetusların yaklaşık %17'sinde intraventriküler kanama, lökomalazi, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, sepsis ve ölüm görülmüştür.(71) Umblikal arter doppler takibi prognozu belirleme açısından ciddi avantajlar sağlamaktadır. Umblikal arter dopplerinin yakın takibi umblikal arter akım anormalliklerinde erken doğum kararı vererek perinatal ölümü azaltır. (70)

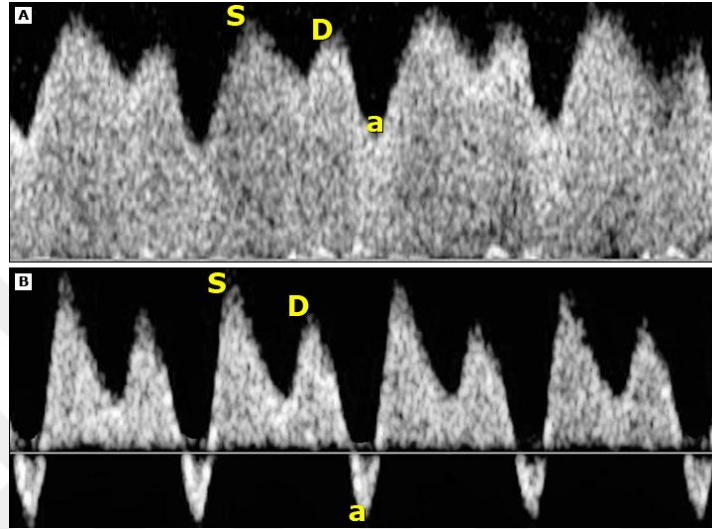
Middle Serebral Arter Pulsatilité indeksi (MCA PI):

Pulsatilité indeksi (PI), kan damarlarındaki kan akışının düzenliliğini ve direncini ölçmek için kullanılan bir doppler ultrason parametresidir. PI değeri damar direncini gösterir. Damar direncinin azaldığı durumlarda PI azalır. Fetal hipoksi gibi durumlarda beyin yapılarını korumak için vazodilatasyona gider. Bu da direncin ve pulsatilité indeksinin azalmasına sebep verir. Serebroplasental oran (CPR), MCA PI'in Umblikal arter PI'e bölünmesidir. Oranın düşük olması kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabilir. Aynı zamanda gebelik prognozunun belirlenmesinde diğer parametrelerle birlikte kullanılarak yenidoğan komplikasyonlarının önüne geçilebilir. (71) Bazı geç başlangıçlı IUGR olgularında umblikal arter doppler parametreleri normal olmasına karşın MCA PI anormal izlenebilir. Bu durum da bizlere geç başlangıçlı IUGR'da MCA PI bozulan ilk parametre olabilir hipotezini düşündürmektedir. Anormal MCA doppler PI görülen olguların 2 yaşında, normal MCA doppler PI gösterenlere göre suboptimal nörolojik gelişim görülme insidansının daha fazla olduğu görülmüştür (72)

Ductus Venozus Doppleri:

Bu dalga formu bifazik olup tüm siklus boyunca ileri akım göstermektedir. İlk tepe atımı daha yüksek amplitütlüdür ve sistolik ventriküler atımı yansıtır. İkinci tepe atımının amplitüdü daha düşüktür ve diastolik ventriküler dolumu yansıtmaktadır. Bu iki tepe atımından daha düşük amplitütlü olan ve atrial kontraksiyonu gösteren 'a' dalgası izlenir. IUGR'da görülen artmış umblikal arter direnci, bozulmuş fetal kardiyak

dinamiklere ve atrium basıncında artışa neden olarak duktus venozus a dalgasında azalmasına ve daha patolojik tablolarda terse dönmesine sebep olur. Genel kanı doppler parametrelerinden önce umbilikal arter doppleri daha sonra MCA doppler parametreleri en son da duktus venozus a dalgasının bozulduğu şeklindedir. A dalgasında kayıp veya ters a dalgası asidemi ($pH < 7.20$) ve fetal ölüm ile ilişkilidir. (73)



Şekil 2: Duktus Venozus Doppleri

(A: normal duktus venozus doppleri, B: şiddetli IUGR'da ters a dalgası) ("s" sistolik, "d" diyastolik akım. "a" diyastolün atrial kontraksiyon kısmı)

2.3.6. Yönetim

IUGR yönetiminde amaç fetal değerlendirmenin tam yapılması, olası sebeplerin ortaya koyulmasıdır. Preterm doğum ve fetal ölüm arasındaki kâr zarar tablosu göz önünde bulundurulmalı ve doğum zamanı tespiti en optimal şekilde yapılmalıdır. Eşlik eden maternal morbiditeler ortaya konulmalı umbilikal arter başta olmak üzere diğer doppler parametreleri ve Fetal iyilik halinin gözlenmesi için NST, Biyofizik panel ve ASI ölçümü takibe dahil edilmelidir. Diyastol sonu ters akım, güven vermeyen NST, doğum için endikasyon oluşturan diğer maternal ve obstetrik olmadığı takdirde gebeliğin devamlılığı sağlanmalıdır. Doğum endikasyonu yoksa haftalık ASI ve Umbilikal arter doppler takibi yapılmalı. 3-4 haftada bir ise fetal büyüme paternine bakılmalıdır. Özellikle 34 haftanın altındaki gebelere takip sırasında akciğer maturasyonu için kortikosteroid tedavisi önerilmelidir. Yakın takipteki amaç fetal

mortaliteyi azaltmaktır. Ulaşılabilecek maksimum fetal maturite sağlanmalıdır. Fetal büyümenin devam ettiği görülüyorsa 38. Haftaya kadar takip önerilmelidir. (75)

ACOG'un IUGR'lı tekil gebeliklerdeki önerilen doğum zamanlaması Tablo 3'te gösterilmiş.

Tablo 3: IUGR ile komplike tekil gebeliklerdeki önerilen doğum zamanlaması

Tekil Gebeliklerde IUGR	Genel Zamanlama	Tavsiye edilen
EFW 3-10 persentil, komplikasyonsuz ve ek bulgu yok	Erken/full term	38+0 – 39+0
EFW <3 persentil, komplikasyonsuz ve ek bulgu yok	Erken term	37+0
Anormal Umbilikal Arter Doppler bulgusu, end diastolik akım korunmuş	Erken term	37+0
Anormal Umbilikal Arter Doppler bulgusu, end diastolik akım yok	Preterm/ geç preterm	33+0 – 34+0
Anormal Umbilikal Arter Doppler bulgusu, ters diastolik akım var	Preterm	30+0 – 32+0
Oligohidroamniyoz, preeklampsi, HT gibi ek durumlar	Geç preterm/ erken term	34+0 – 37+6

2.4. ISTHMIN-1

2.4.1. Genel Bilgiler ve Tarihçe

Isthmin-1 (ISM1), ilk olarak 2002 yılında Xenopus embriyolarının isthmus bölgesinde salgılanan bir adipokin olarak tanımlandı (79). 2021'de ise ISM1, biyoinformatik analizlerle olgun kahverengi ve beyaz adipöz doku tarafından salgılanan biyoaktif peptit olduğu keşfedildi. Parakrin, otokrin ve endokrin etkileri ve sentez yerleri göz önünde bulundurularak bir adipokin sınıfı polipeptit olarak sınıflandırıldı. Özellikle glikoz, lipid metabolizması başta olmak üzere bağışıklık, tümör oluşumu, hücre büyümesi, endotel hücrelerinin geçirgenliği ve fizyogenez gibi birçok görevi olduğu görüldü (80).

2.4.2. Genom

İnsan genomunda iki adet isthmin geni bulunmaktadır. Bunlar Isthmin 1 (ISM1) ve Isthmin 2 (ISM2)'dir. ISM1 genetik ifadesi insanlarda 20. kromozomda, ISM2 genetik ifadesi ise 14q24.3 kromozomunda yer almaktadır. ISM1 geni yaklaşık 50 kDa'lık bir proteini, ISM2 geni ise yaklaşık 63.9 kDa'lık bir proteini kodlar(84).

Her iki isthmin geni de TSR1 ve AMOP domainlerini içeren salgı proteinlerini kodlamaktadır. TSR ve AMOP domainleri, türler arasında yüksek oranda korunmuştur. TSR domaini, hücre göçü, iletişim ve doku yeniden yapılanması ile ilişkiliyken, AMOP domaini hücre yapışması ve anjiyogenezde rol oynar. AMOP domaininin, ISM1'in insan göbek kordonu damar endotel hücreleri ile etkileşimini düzenleyebileceği ve NODAL sinyal yolağı aktivitesini etkileyebileceği düşünülmektedir. (81)(82) BIGE veri tabanlarının incelenmesi sonucunda elde edilen ifade verileri ISM2 ifadesinin yalnızca plasentada sınırlı olduğu göstermiştir, koryokarsinom ve preeklampsi ile ilişkisi görülmüştür. (83) Buna karşılık, ISM1 daha geniş bir ifade modeli sergiler. BIGE veri tabanından elde edilen mikroarray verileri, ISM1'in aktifleşmiş periferik kan CD4+ T hücreleri, deri ve oral mukoza, meme bezi, trakea, bronş ve duodenum gibi mukoza dokularını içeren dokularda ifade edildiği; aynı zamanda en çok sentezlenen yerlerden birinin plasenta olduğu gösterilmiştir. (84)

2.4.3. Sentez

ISM1 erken embriyonik dönem itibarıyla bolca sentezlenmeye başlar ve bu sentez embriyonik gelişim sırasında dinamik değişiklikler gösterir. ISM1 transkriptlerinin dağılımı, embriyo geliştikçe genişler. Farelerde gelişen somitte ISM1 ifadesi, özellikle dermomyotomla sınırlıdır ve posterior bölgelerde anterior bölgelere kıyasla daha güçlü bir ifade gözlemlenir. Bu spesifik ifade deseni nedeniyle ISM1'in doğru gelişim için önemli olabileceği düşünülmektedir. (79)(85) Doğumdan sonra ve yetişkinlikte, ISM1 vücudun birçok bölgesinde yaygın olarak bulunur. Beyin ve akciğerler güçlü bir şekilde ifade edilir. Akciğerlerde bronş ve alveollerin epitelinde, beyinde ise serebellum, serebral korteks ve hipokampusta yoğun şekilde bulunur. Ayrıca, göz, böbrek, iskelet kası ve kalp gibi organlar da çeşitli derecelerde ISM1 ifadesi gösterir. Plasenta da ISM1'in yoğun olarak sentezlendiği bölgelerden biridir. (85)

ISM1'in ayrıca bağışıklık sistemindeki NK, NKT ve Th17 hücre hatlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Cilt ve mukozal doku gibi bağışıklık bariyerlerinde ve seçilmiş lenfosit popülasyonlarında ISM1 üretilmiştir. Özellikle, CD4+ T hücreleri Th17 hattına polarize olduğunda ISM1 ifadesi anlamlı derecede artmaktadır. Bu durum, ISM1'in lenfosit etkileyici işlevlerinin düzenleyicisi

olabileceğini ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıtlarında yer alabileceğini göstermektedir. (84)

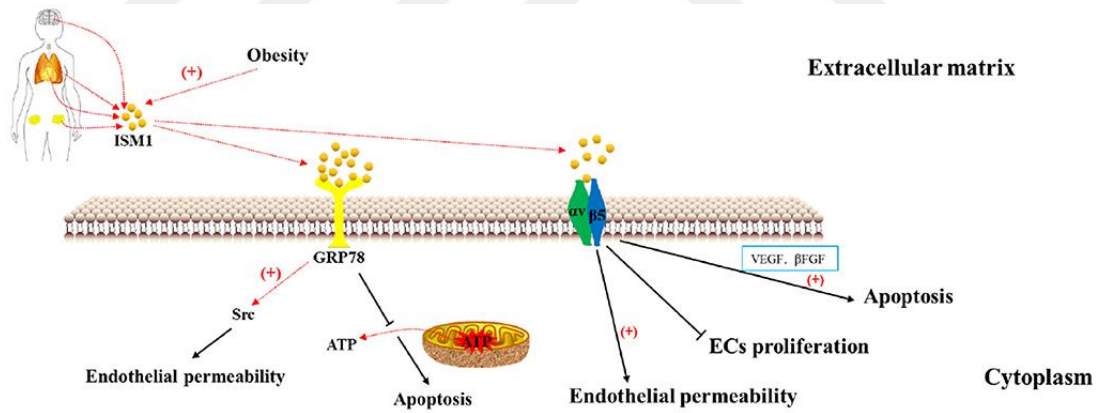
Ayrıca, olgun adipositlerde de güçlü bir ISM1 ifadesi gözlenmiştir. RNA ve protein analizleri ile doğrulanan bu ifade, farelerde ve insanlarda beslenme ve metabolik değişiklikler ile fizyolojik olarak düzenlenir, bu da ISM1'in çeşitli patofizyolojik süreçlerde bir adipokin olarak önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

2.4.4. Reseptör ve Yolaklar

ISM1 için 2 adet reseptör tanımlanmıştır. Bunlar düşük afiniteye sahip $\alpha\beta5$ integrin ve yüksek afiniteye sahip GRP78'dir. Ligand bağlanma testleri veya fonksiyonel testler kullanılarak, agonistlerin reseptöre bağlanma afinitesi ayrılma sabiti (Kd) ile tahmin edilebilir. Ayrılma sabiti ne kadar düşükse, afinitesi o kadar güçlüdür. İntegrinler, hücrelerin matriks moleküllerine yapışmasını sağlayan transmembran reseptörlerdir. Anjiyogenez ve inflamasyonda önemli rol oynarlar. Zhang ve arkadaşları, katı faz ELISA'ya dayalı bir bağlanma testi kullanarak ISM1'in $\alpha\beta5$ integrin ile yaklaşık 40 μ M'lik bir Kd değerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu değer, integrinlerin ECM ligand bağlanma afiniteleri aralığında olduğunu görmüşlerdir. ISM1, C-terminal AMOP domaininde bulunan 315–317 amino asitlerindeki bazı bağlanma motifi aracılığıyla $\alpha\beta5$ integrine bağlanır. (86)

GRP78 ise, geleneksel olarak endoplazmik retikulum (ER) lümeninde yer alan bir şaperon protein olarak bilinir ve protein katlanmasını kolaylaştırır ve hücrel stres yanıtını düzenler (88). Ayrıca, GRP78'in endoplazmik retikulum formunun aşırı ekspresyonu ve artmış hücrel stres durumlarında hücre yüzeyinde bulunur. Bu form özellikle Kringle-5 (K5) ve Par-4 gibi proapoptotik ligandlar için reseptör olarak işlev görür (87). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma GRP78'ün ISM1 için yüksek afiniteye sahip bir reseptör olduğunu ve rekombinant GRP78 (rGRP78) ile rekombinant ISM1 (rISM1) arasındaki bağlanma afinitesinin yaklaşık 8.58 nM Kd değerine sahip olduğunu bulmuşlardır. (89) Ayrıca ISM1 AMOP domainindeki RKD motifi içeren peptitlerin, GRP78'in proapoptotik ligandları olduğunu bildirmişlerdir.

GRP78, özellikle kanser hücrelerinde yer alması ve apoptoz ile ilişkisi ISM1'in kanser tedavi modülleri için çekici hale getirmiştir. Normal ve benign tümör hücrelerinde ise GRP78 ifadesi düşük olduğundan, ISM1 ile indüklenen apoptoza dirençlidir (89). Her iki reseptör de ISM1 internalizasyonunu yönetebilir ve aktive edilmiş endotel hücreleri ile tümör hücrelerinin apoptozunu hızlandırabilir. (86) (89). GRP78 reseptörleri aynı zamanda Homo Sapiens plasentasında ve embriyosunda da bulunmaktadır. GRP78 reseptörleri embriyolarda, özellikle erken gelişim aşamalarında bulunur. Embriyonik gelişim sırasında GRP78, uygun hücre farklılaşması ve gelişim için hayati önem taşıyan katlanmamış protein yanıtı (UPR)'de temel bir rol oynar. Embriyolarda, GRP78'in ifadesi, hızlı hücre bölünmesi, farklılaşma gibi stresli koşullar altında hücresel homeostazı korumak için çok önemlidir. Çalışmalar, GRP78'in çeşitli embriyonik dokularda, özellikle nöral gelişim ve erken embriyonik evrelerde ifade edildiğini göstermiştir. GRP78, yanlış katlanmış proteinleri yöneterek hücrelerin apoptozdan korunmasına yardımcı olur ve doğru hücre büyümesi ile organ gelişimini sağlar.(89)



Şekil 3: ISM1, apoptozu indüklemek ve endotelial geçirgenliği artırmak için GRP78 ve αvβ5 integrine bağlanır.

2.4.5. Temel Görevleri

2.4.5.1. Metabolizma

Metabolizma canlılığı sürdürmek bir dizi reaksiyondan oluşur. Metabolik adaptasyonlar, koşullu değişikliklere yanıt vermek ve uyum sağlamak için önemlidir. Adaptasyon geliştirilememesi halinde bazı metabolik patolojik süreçler ortaya

çıkacaktır. Bunlara diyabet ve yağlı karaciğer hastalıkları örnek verilebilir. Son zamanlarda, ISM1'in bir adipokin olarak diyabet mellitus ve yağlı karaciğer hastalığında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. ISM1'in aşırı ifadesi veya susturulması yöntemleri ile ISM1'in yağ dokusunda glikoz alımını artırırken hepatositlerde lipid sentezini inhibe ettiği tespit edilmiştir. (80)

Yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kası, sistemik enerji homeostazının korunmasında hayati bir rol oynar. Bu sistemlerdeki herhangi bir problem Obezite gibi birçok patolojik sürecin başlamasına zemin hazırlayabilir. Bu sürecin yaşanmaması için vücut normoglisemik ve hipoglisemik adaptasyonlar yaratmaya çalışır. İnsülin vücuttaki tek hipoglisemik hormondur ve sadece glikoz alımını teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda lipid sentezini de teşvik eder, bu da hiperinsülinemi durumunda obeziteye veya alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişmesine yol açabilir. Bu nedenle hem glikoz alımını artırabilen hem de lipogenezi inhibe edebilen sitokinlerin bulunması, mevcut glikoz alım araştırmaları için çok önemli bir yol gösterici olabilir. Son çalışmalar, ISM1'in hücre içine glikoz alımını teşvik etmede, lipogenezi inhibe etmede ve protein sentezini uyarmada önemli rollere sahip bir adipokin olduğunu göstermiştir.

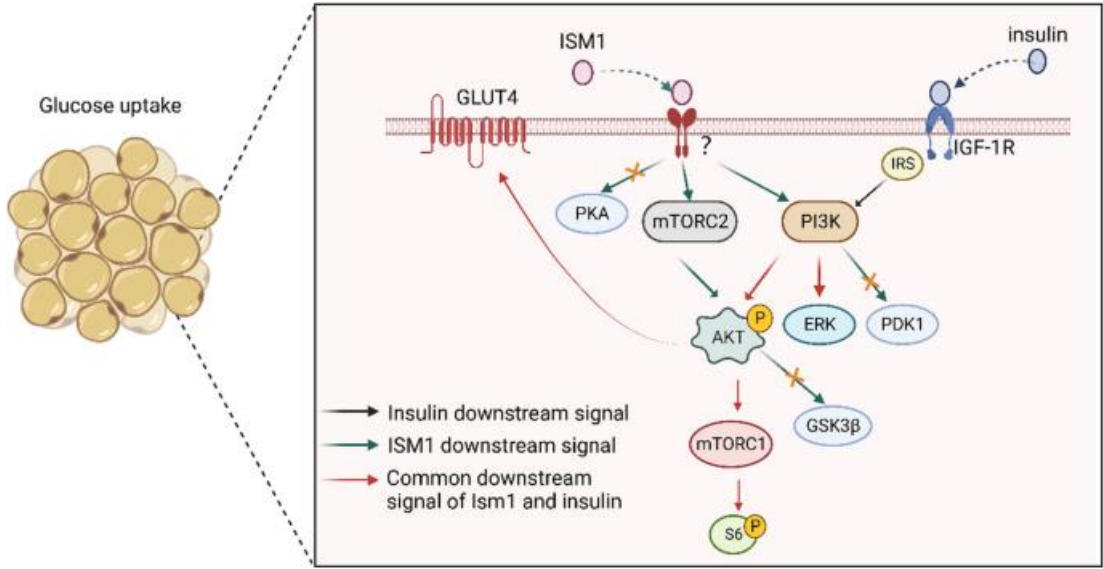
2.4.5.1.1. ISM1 ve glukoz metabolizması

Yapılan çalışmalar ISM1'in glukoz metabolizmasında önemli bir yapı olduğunu ve insülin benzeri etkilerle hücre içine glukoz alımını arttırdığını göstermiştir. Farelerin kahverengi ve beyaz olgun adipositlerinden elde edilen RNA'yı dizilimlerinin biyoinformatik analizi yapılarak, ISM1'in olgun adipositlerde, özellikle kahverengi adipositlerde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. (80) Adipositlerdeki yüksek ekspresyon ISM1'in olgun yağ dokusunun işleviyle yakından ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu hipotezle yola çıkılarak fare adipositleri ve insan iskelet kası hücrelerine; rekombinant ISM1 ve insülin uygulanmıştır. (80) Sonuç olarak ISM1'in insüline bağımlı olmayan bir yol aracılığıyla çeşitli hücrelerde glikoz alımına aracılık ettiği gösterilmiştir. ISM1'in aracılık ettiği glikoz alım kapasitesi hücre tipleri ve türler arasında farklılık gösterir. Bu durum ISM1'e ait spesifik reseptörler veya glikoz taşıyıcı proteinlerle (GLUT) ilişkili olabilir. (80) Glikoz taşıyıcı 4

(GLUT4), esas olarak adenosin trifosfat (ATP) veya insülin tarafından adipöz ve iskelet kası hücrelerinde düzenlenen bir glikoz taşıyıcı proteindir. In vitro deneyler, ISM1'in GLUT4'ün sitoplazmadan plazma zarına taşınmasını teşvik ettiğini, aynı zamanda enerji metabolizması faktörü AKTS473'ün endojen fosforilasyonunun glikoz alımını artırdığını göstermiştir. (80) ISM1, olgun adipositlerde ve insan primer iskelet kası hücrelerinde pAKTS473 fosforilasyon seviyelerini indükleyebilir. Ayrıca fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) inhibitörleri ile yapılan çalışmalar, ISM1'in indüklediği glikoz alımının tamamen engellendiğini ortaya koymuştur. Bu da ISM1'in adipositlerde glikoz alımını teşvik etmek için PI3K'ya ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (80).

Rapamisin (mTOR) reseptör kompleksleri mTORC1 ve mTORC2'yi içerir. Bu kompleks insülin tarafından aktive edilir ve bu da insülin duyarlılığını negatif feedback mekanizmalarıyla düzenler (23). Hücrelerin mTORC1, 2 inhibitörleri ile uyarılmasının ardından, mTORC2 inhibitörlerinin ISM1 ile indüklenen AKT sinyalini bloke ettiği, mTORC1 inhibitörlerinin ise bloke olmadığı görülmüştür. Bu da ISM1'in PI3K-AKT sinyal yolunun indüksiyonunda ve mTORC2 yoluyla glikoz alımında rol oynayabileceğini göstermiştir. (80) Özellikle, ISM1 ve insülin glikoz üzerinde benzer düzenleyici etkilere sahip olsa da ISM1 etkisini insülin üzerinden değil PI3K-AKT yolu aracılığıyla gerçekleştirir (Şekil 4).

Isthmin-1'in glukoz metabolizmasında aldığı görevler bilim insanlarını Tip 2 DM ve ISM1 arasındaki ilişkiyi çalışmaya itmiştir. Yapılan çalışmalar tip 2 DM ve 75 gr OGTT ile Gestasyonel diyabet tanısı konulan hastalarda normal gruba göre yüksek bulunurken (91)(90), bir başka çalışmada ise diyabetik hastalarda serum ISM1 konsantrasyonunun normal gruba göre düşük olduğu görülmüştür. (92) Bu da konunun daha derin incelemesi gerekliliğini tekrar ortaya koymuştur.



Şekil 4: Glikoz metabolizmasının ISM1 regülasyonu mekanizmasının diyagramı

2.4.5.1.2. Lipit ve protein metebolizması

Yüksek yağlı diyetle bağlı obezite ve alkolsüz yağlı karaciğer fare modelinde, rekombinant ISM1 enjeksiyonunun hepatik steatozu etkili bir şekilde tersine çevirdiği görülmüştür. (80) ISM1, lipogenezi düzenlemede insüline benzer etkiler gösterir. ISM1, pro-lipid sentez faktörü sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1'i (cSrebp1c), Asetil CoA karboksilaz, yağ asidi sentaz ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün (LDLR) insülin kaynaklı ekspresyonunu inhibe eder. Böylece insüline bağlı lipid de novo lipogenezi azalır. (80) ISM1 ayrıca karbonhidrat yanıt elemanı bağlayıcı protein (ChREBPβ) ve peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör γ koaktivatör 1β (PGC1β) ekspresyonunu da baskılar. (80) Yapılan bu çalışmalar ISM1'in lipit sentezini farklı mekanizmalarla inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu, obezite, diyabet ve NAFLD (alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı) ile ilişkilidir ve ISM1, oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu azaltarak metabolik hastalıkları iyileştirebilir. (92)

2.4.5.2. İmmün yanıt

Doğuştan gelen bağışıklık, bilinen adıyla özgül olmayan bağışıklık, patojenlerin istilasına karşı konağın ilk savunma hattı olarak hizmet eder ve son çalışmalar, ISM1'in antiviral bağışıklık yanıtında viral enfeksiyonu kontrol etmek için

yeni bir hedef olabileceğini göstermiştir (84). ISM1 insan veya farede aktifleşmiş CD4+ T hücreleri tarafından ifade edilir. Ayrıca, ISM1, normal fare akciğerinde bulunan DX5+ NKp46+ NK ve NKT hücreleri tarafından da ifade edilmektedir. CD4+ T hücreleri tarafından ISM1 ifadesinin daha detaylı analizi, bu proteinin Th17 aracılı CD4+ yardımcı (Th) hücreleri tarafından güçlü bir şekilde ifade edildiğini göstermiştir. (84) Bu gözlemler, memelilerde ISM1'in bağışıklık sistemi ile ilişkili olduğunu ve Th17, NKT ve NK hücreleri aracılığıyla doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarında yer alabileceğini göstermektedir. (84)

2.4.5.3. Hücre gelişimi ve morfogenez

Orofasiyal yarık, genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği karmaşık bir etiyolojiye sahip yaygın bir doğumsal malformasyondur (21). Fibroblast Growth Factor (FGF)'ler, kraniofasiyal gelişimde rol oynar ve yarık dudak ya da damak ile ilişkilidir (22). ISM1'in ifade modeli Fgf-8'inkiyle benzerdir ve bu grup içinde yer alır. ISM1; MHB, kulak substratı, maksilla, mandibula, periorbital bölge ve kraniofasiyal gelişim için önemli diğer bölgelerde, özellikle yarık dudak ve/veya damak ile ilişkili olan birinci brankiyal arkta (BA1) ifade edilir (79) (85). ISM1'in heterozigot delesyonlarına sahip vakalarda kraniofasiyal bozukluklar ortaya çıkabilir. ISM1'in baskılanması, Afrika pençeli kurbağa embriyolarında kısalmış vücut eksenleri, göz anomalileri, anormal kuyruk ve insanlardakine benzer yüz yarıkları gibi kraniofasiyal malformasyonlara yol açmıştır (93). Ayrıca, kraniofasiyal morfoloji ile ilişkili olan LIM homeobox protein 8 (Lhx8) sentezi, Isthmin-1'in inhibisyonu ile azalmıştır. (93) Ayrıca Afrika pençeli kurbağa embriyolarında ISM1'in artan inhibisyonunun; kısalmış embriyonik vücut eksenlerinden, asefaliye kadar uzanan kraniofasiyal malformasyonlara sebep olabileceği gözlemlenmiştir. (93)

2.4.5.4. Fizyogenezis

Nothobranchius guentheri adlı bir balıkta, ISM1 ifade seviyeleri karaciğer, kas ve serumda yaşla birlikte azalmıştır. Normal diyetle beslenen kontrol balıkları ve rekombinant ISM1 verilen balıklar, rekombinant ISM1'in yaşam süresini uzattığını ve karaciğerde lipofuskin birikimi, reaktif oksijen türleri, kaslardaki protein oksidasyonu

ve lipid peroksidasyonu gibi yaşlanma belirtilerinin azalmasını sağladığını göstermiştir (95)

Önceki çalışmalar, yaşlanmanın NF- κ B, PI3K/Akt/mTOR, Wnt/ β -katenin ve AMPK sinyal yollarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (96). Bununla birlikte ISM1'in Wnt/ β -katenin, PI3K/Akt/mTOR ve NF- κ B ile yüksek düzeyde ilişkili olduğunu gösterilmiştir (80). Bu nedenle ISM1, bu yollar aracılığıyla etki ediyor olabilir. Ayrıca, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu, obezite, diyabet ve NAFLD ile ilişkilidir ve ISM1, oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu azaltarak metabolik hastalıkları iyileştirebilir (97). Ayrıca Isthmin-1 ile zenginleştirilmiş embriyonik kültür ortamlarının daha yüksek implantasyon ve başarılı doğum oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Doğru embriyo gelişimi için gerekli olan temel faktörler, oksijen tüketimi, reaktif oksijen türleri ve antioksidan savunma dengesi, enerji metabolitleri (Na^+ , K^+ , adenosin trifosfataz) ve amino asit dönüşümü olarak özetlenebilir. Bu bulgular, ISM1 kültür ortamında bulunan antioksidan elementlerin, embriyoların gelişimsel başarısızlığı önleyerek implantasyon için en kaliteli embriyoları sağlamasına yardımcı olduğunu düşünülmektedir. (24) (94) Isthmin-1 ayrıca hematopoeze etki etmektedir. Wnt yoluğı üzerinden hematopoetik kök hücre sentezini arttırmaktır. (89)

2.4.5.5. Tümörögenezis

ISM1 birçok malignitenin oluşumunda görev almaktadır. Özellikle melanom, hepatoselüler kanser, kolorektal kanser (KRK) ve meme kanseri gibi anjiyogenezin büyük önem arz ettiği kanser çeşitlerinde hücre göçü ve invazyon aşamalarına etki ettiği ve çeşitli aşamalarda inhibe ettiği gösterilmiştir. (98, 99). ISM1 aşırı ifadesinin anjiyogenezi inhibe ederek fare B16 melanom tümör büyümesini önemli ölçüde baskıladığını, ancak tümör hücresi proliferasyonunu neredeyse etkilemediğini göstermişlerdir ancak bazı çalışmalarda ISM1'in hepatoselüler kanserde hücre proliferasyonunu ve göçünü baskılayabileceğı gösterilmiştir. (16). Yine benzer bir çalışmada, miR-1307-3p kofakter kompleksinin ISM1'i sentezini azaltarak Wnt3a/ β -katenin sinyalinin aktivasyonunu inhibe ettiğini, böylece kolon

adenokarsinom hücrelerinin proliferasyonunu engellediğini ve apoptozu teşvik ettiğini bulmuşlardır. (99) Kısacası ISM1 kanser için potansiyel bir terapötik hedef olabilir.

2.4.5.6. Apoptoz

ISM1, iki reseptörü GRP78 ile $\alpha\beta 5$ integrin aracılığıyla apoptozun düzenlenmesine katkı sağlar. GRP78'in kanser hücreleri ve endotel hücrelerinin hücre yüzeyinde bulunduğu artık iyi bilinmektedir. ISM1'in mitokondriyal disfonksiyonu indükleyerek apoptozu tetikleyen, hücre yüzeyi GRP78'i hedefleyen yeni bir proapoptotik ligand olduğu gösterilmiştir. GRP78'e bağlandıktan sonra, ISM1 proapoptotik aktivitesi için gerekli olan klatrin bağımlı endositoz yoluyla endotel hücrelerine internalize edilir. ISM1, mitokondride GRP78 ile birlikte hedeflenir ve burada iç membrandaki ADP/ATP taşıyıcıları ile etkileşime girerek mitokondriden sitozole ATP taşınmasını engeller, böylece apoptoza neden olur. (86) Ayrıca ISM, $\alpha\beta 5$ integrine bağlanarak VEGF tarafından indüklenen endotel hücre proliferasyonunu doz bağımlı bir şekilde inhibe etmektedir; ancak serumla uyarılmış fibroblast proliferasyonunu hafifçe engellemektedir (86). Ayrıca, ISM1, VEGF, β FGF veya serum varlığında $\alpha\beta 5$ integrin aracılığıyla endotel hücre apoptozunu indükler ve serum varlığında fibroblast apoptozunu hafifçe tetikler ancak tümör hücrelerinin apoptozuna bir etkisi gösterilememiştir. (86). Bu durum ISM1'in $\alpha\beta 5$ integrin reseptörü üzerinden endotel hücre proliferasyonu ve apoptozu üzerinde tercihli bir etkiye sahip olduğunu gösterebilir.

2.4.5.7. Damar Permarbilitesi

ISM1 özellikle artan oksidatif stres durumlarında reseptörü GRP78 aracılığıyla endotel geçirgenliğini arttırmaktadır. Bu etkisini hipoksi indüklenebilir faktör-1 α (HIF1 α) tarafından düzenler. Damar permarbilitesinin düzenlenmesi ISM1'in apoptoz ve tümörögenesis etki mekanizmalarında büyük önem arz eder. (17)

2.4.6. Isthmin 1 ve FGR

FGR, fetüsün plasenta aracılığıyla yeterli beslenememesi ve oksijen alımında eksiklik yaşanmasıyla karakterize edilen bir durumdur. Bu tür metabolik stresler, çeşitli adaptif yanıtları tetikleyebilir. Bu adaptif yanıtlardan birisi de Isthmin-1'dir. Isthmin1'in FGR fizyopatolojisi üzerindeki en önemli etkisi enerji ve glukoz metabolizmaları üzerinden olabilir. FGR'de fetüs, besin ve enerji eksikliği yaşar ve ISM1 bu koşullara karşı bir adaptif yanıt olarak artabilir. ISM1'in glukoz metabolizmasını iyileştirici etkileri, fetüsün hayatta kalmasını desteklemek için glukoz kullanımını optimize edebilir. (20) Özellikle ISM1'in glukoz metabolizması üzerindeki etkilerine aracılık eden MTORC reseptör kompleksi ve yine bu komplekslerin FGR tablosunda down regüle olması bu hipotezleri güçlendirmektedir. Ayrıca ISM1, büyüme ve farklılaşmada da önemli rol oynar. FGR'de fetüs, hücre büyümesinin ve gelişiminin desteklenmesi için ek büyüme faktörlerine ve stres yanıtlarına ihtiyaç duyabilir. ISM1, hücrelerin besin ve oksijen azlığı gibi stresli koşullarda büyüme ve farklılaşmayı düzenlemeye yardımcı olabilir. Aynı zamanda ortaya çıkan stres tablosu Isthmin-1 aracılı damar permarbilite artışını tetikleyebilir. Sonuç olarak, FGR'de ISM1 fetüsün stresli koşullara uyum sağlama ve hayatta kalma yeteneklerini geliştirmek amacıyla glukoz metabolizması ve hücresel büyüme süreçlerini düzenlemeye yardımcı olabilir. Ancak bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. (Karar No: AEŞH-BADEK-2024-296 Tarih:03.04.2024) Çalışma EQUATOR Network internet sayfasından STROBE kılavuzuna uygun düzenlenmiştir. (100) Çalışmaya dahil edilen tüm gebeler, aydınlatılmış onam formlarıyla hem yazılı hem sözel olarak bilgilendirilmiş ve çalışmaya dahil olmayı kabul ettiklerine dair hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışması şeklinde tasarlanmış olup Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne bağlı Perinatoloji Kliniği'ne yatan veya gebelik takipleri için polikliniklere başvuran, ACOG 2021 ve ISUOG kriterlerine ve çalışmaya dahil etme/dışlama kriterlerine uygun, AC ve TFA'ya göre 3 persentilin altında 30 İUGR gebe ve TFA'ya göre %10-90 persentil aralığında olan, dahil etme/ dışlama kriterlerine uygun 60 normal gebe olmak üzere toplam 90 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmanın hasta grubunu; Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' ne bağlı Perinatoloji Kliniği'ne FGR tanısı ile yatışı yapılmış olan, dışlama kriterlerine uygun, 32-39 hafta arası, ek maternal sistemik hastalığı olmayan, bilgilendirilmiş ve onamı alınmış tekil gebelikler oluşturdu. Kontrol grubunu ise; dışlama kriterlerine uygun, son adet tarihi ile günlemesi uyumlu, 32-40 hafta arası, kontrol amaçlı normal gebe polikliniğine başvurmuş ek maternal sistemik hastalığı ve gebelik komplikasyonu bulunmayan, bilgilendirilmiş ve onamı alınmış sağlıklı tekil gebelikler oluşturdu.

Çoğul gebelikler, 45 yaş üzeri olan gebeler, kronik, mental, fiziksel hastalık öyküsü olanlar, ciddi renal, hepatik, gastrointestinal akut/kronik inflamatuvar hastalık, hipertiroidi, hipotirodi, hipertansiyon, tip1/2 DM (diabetes mellitus), PKOS (polikistik over) öyküsü, malignansi öyküsü, sigara alkol kullanımı) çalışmaya dahil edilmedi.

Her iki grubun başvuru anında alınan; yaş, gestasyon yaşı, boy, kilo, gebelikte alınan kilo, gravida, parite, abort, yaşayan çocuk sayısı, doğum şekli, ek hastalık, ilaç kullanımı, geçirilmiş operasyon, sigara ve alkol kullanımı; olmak üzere demografik verileri kaydedildi. Ayrıca yine çalışmaya dahil edilen tüm gebelere tarafımdan aynı ultrason cihazı kullanılarak maternal çalışma kanının alındığı anda ultrasonografik ölçümleri(AC ve TFA(tahmini doğum ağırlığı)), umbilikal arter doppler(S/D, PI) ve orta serebral arter doppler ölçümleri yapıldı. Ölçümler GE Healthcare Voluson S60 Ultrasound System ultrason cihazı ile yapıldı. AC ve TFA'nın hangi persentilde olduğu, Hadlock büyüme eğrilerine göre hesaplandı. (76) Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanarak ya da bilinmiyor ise 11-14. hafta CRL ölçümüne göre tespit edildi. SAT (son adet tarihi) ile CRL 'ye göre hesaplanan gebelik haftasında 1 haftadan az fark varsa SAT, 1 haftadan fazla fark varsa CRL ölçümüne göre hesaplanan yaş kabul edildi. FGR, AC ve TFA'nın gebelik haftasına göre 3 persentilin altında olması şeklinde tanımlandı.

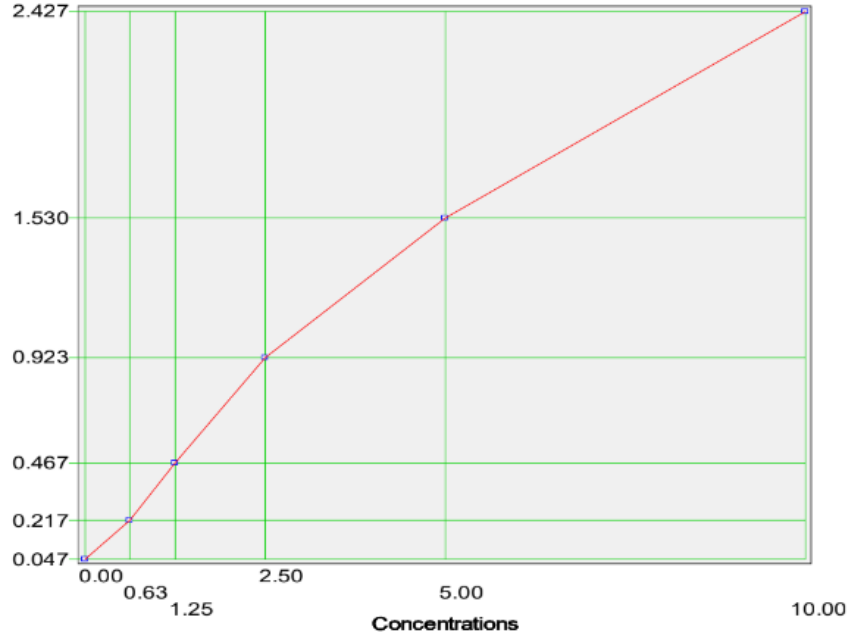
Kontrol ve FGR olgularının maternal kanında Isthmin-1 düzeyleri ve eş zamanlı alınan maternal kan örneklerinden WBC(beyaz küre), HB(hemoglobin), platelet, Üre, Kreatinin, ALT, AST düzeyleri çalışıldı.

Isthmin-1 düzeyi tespiti için bilgilendirilmiş ve onamı alınmış hastalardan, kontrol ve FGR grubu gebeler için rutinde alınan kan tahlillerine ek olarak 1 adet biyokimya tüpüne (8 cc miktarında) kan alındı. ELISA kitlerinde çalışılacak serum numune kullanım talimatına uygun olarak oda ısısında 10-20 dakikalık süre zarfında koagülasyon için bekletildi, sonrasında 1000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek -80 derecede muhafaza edildi. Belirlenen hasta sayısına ulaşıldıktan sonra Algen Diagnostik Medikal LTD. ŞTİ.'nin temin ettiği, maddi ücreti tarafımdan karşılanan ELISA kit testleri ile aynı firma tarafından çalışılmıştır.

Isthmin-1 Test Prensipleri; ELİSA yöntemidir. Çalışmada kullanılan yıkama cihazı HUMAN marka COMBI WASH model cihazdır. Çalışmada kullanılan okuma cihazı NEXT LEVEL marka ALİSEİ model cihazdır. Sonuç biriminiz ng/mL cinsindendir. Kit prospektüsünün önerisinde çıkan sonuçlar dilüsyon faktörü ile çarpılarak hesaplanmalıdır. Dilüsyon faktörümüz 5x dir.

Bu kit, çift antikor sandviç teknolojisine dayalı enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) prensibine göre İnsan Isthmin 1 (ISM1) seviyesini test etmek için kullanılır. Standart ve numune, önceden hedef antikor ile kaplanmış kuyucuklara eklenir, ardından HRP-Konjugat reaktifi eklenerek bir immün kompleks oluşturulur. İnkübasyon, yıkama ve bağlı olmayan enzimin uzaklaştırılmasının ardından Substrat A ve B eklenir. Çözeltinin rengi önce maviye döner ve daha sonra asit etkisiyle sarıya dönüşür. Renk derinliği veya hafifliği, Isthmin 1 (ISM1) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Testin temel çalışma prensibi şu şekildedir. Standart kuyucuklar ve test numune kuyucukları belirlenir. Standart kuyucuğa 50µl standart seyreltme sıvısı eklenir. Test numune kuyucuğuna 10µl numune eklenir ardından test numune kuyucuğuna 40µl numune seyreltiği eklenir. Her kuyucuğa (standart kuyucuklar ve test numune kuyucukları) 100µl HRP-konjugat reaktifi eklenir ardından plaka membranı ile kapatılır, hafifçe çalkalanır ve karıştırılır. 37°C’de 60 dakika inkübe edilir. Ardından (20X) distile veya deiyonize su ile kuyucuklar seyreltilir ve Kaplama filmini dikkatlice çıkarılır. Sıvı boşaltılır kurulanır, her bir kuyucuğu yıkama çözeltisi ile doldurulur, 1 dakika beklenir, ardından sıvı boşaltılır, bu işlemi 5 kez tekrarlanır, kurulanır. (Otomatik yıkama: Her kuyucuğa 350µL yıkama solüsyonu enjekte edilir, 1 dakika bekletilir, plakayı 5 kez yıkanır.) Ardından renk değiştirme işlemi gerçekleştirilir. İlk olarak her bir kuyucuğa 50µl kromojen çözeltisi A eklenir, ardından her bir kuyucuğa 50µl kromojen çözeltisi B eklenir. Hafifçe karıştırılır. 37°C’de 15 dakika boyunca renk gelişimi için inkübe edilir, ışıktan uzak tutulur. Ardından Her kuyucuğa 50µl durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyonu durdurulur. Numunenin olmadığı boş kuyucuk sıfır olarak kabul edilir ve her bir kuyucuğun absorbansı (OD) 450 nm dalga boyunda birer birer ölçülür. Standartların konsantrasyonlar ve karşılık gelen OD değerlerine göre, standart eğrisinin doğrusal regresyon denklemi hesaplanır. Ardından numunelerin OD değerine göre, ilgili numunenin konsantrasyonu hesaplanır. Standart eğrisi, bilinmeyen bir numunedeki miktarı belirlemek için kullanılır. Standart eğri, her bir altı standart konsantrasyon için elde edilen ortalama O.D. (450 nm) değerlerinin dikey (Y) ekseninde, karşılık gelen konsantrasyonların yatay (X) ekseninde gösterilmesiyle oluşturulur. Standart eğrisinin grafik kâğıdı veya istatistiksel yazılım kullanarak oluşturulması önerilmektedir. Her bir numunedeki miktarı belirlemek için, önce Y ekseninde O.D.

değeri bulunur ve bir yatay çizgi çizerek standart eğriyle kesiştirilir. Kesişme noktasında, X eksenine dik bir çizgi çizilir ve karşılık gelen konsantrasyon bulunur. (CV(%) = SD/meanX100 Intra-Assay: CV<10% Inter-Assay: CV<12%)



Şekil 5: Numunelerimizdeki standart eğri grafiği

Bunun yanı sıra yenidoğanların doğum verileri kaydedildi. Bebeklerin doğumdaki 1. ve 5. dakikadaki APGAR (Appearance Pulse Grimace Activity Respiration) skorları, doğum haftası, doğum endikasyonu, doğum kiloları, cinsiyetleri, doğumun şekli (vajinal yolla veya sezaryenle), yenidoğan yoğun bakım yatış durumu ve süresi, yenidoğanın oksijen, solunum desteği ihtiyacı, yenidoğan kan Ph'ı hastanemiz sistemi verilerinden elde edildi. Çalışmamızda İUGR tanılı anne kan serumu ile kontrol grubu gebelerin kan serum Isthmin-1 düzeyleri kıyaslandı.

Prospektif kohort şeklindeki çalışmada hamileliğinde intrauterin gelişme geriliği tanısı alan gebelerde maternal serum Isthmin-1 düzeylerini öngörmedeki değerini belirlemede seçilecek minimum örneklem sayısını hesaplamada %80 güç (power (1-β) = 0,80), %5 tip-1 hata ((α) = 0,05) ve etki büyüklüğü (77) Cohen

sabitlerinden t-testler için ortalama değer “0,5” kat sayısı sabit olarak alınarak en az 87 hastanın alınması planlanmıştır. Buna göre çalışmaya maternal serum Isthmin-1 düzeyi çalışılacak hasta oranları en az 29 hasta, sağlıklı gebe oranları en az 58 olarak alınması gerektiği hesaplanmıştır. Tüm nsel g analizi hesaplamaları G-Power 3.1.9.7 (Düsseldorf Deutschland) programı ile yapılmıştır (78).

Elde edilen veriler SPSS 27.0 ile analiz edilecek ve istatistiksel anlamlı bulgu olup olmadığı test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler için sayısal ve yüzde değerler verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) değer ile gösterilmiştir. Bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu varyans katsayısı, histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyduğu (parametrik) durumlarda iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda T testi, uymadığı durumlarda (nonparametrik) ise Mann Whitney U Testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin korelasyon analizinde verilerin dağılımına göre Spearman ya da Pearson korelasyon testleri uygulanmıştır. Receiver operating characteristic (ROC) analizi ile sağlıklı ve hasta gebelerde bulunan maternal serum Isthmin-1 protein düzeyine göre hesaplanan eşik değere göre sensitivite ve spesifisite oranları hesaplanmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4: Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) annenin demografik özellikleri

Parametre	n (%)
Grup	(n:90)
FGR	30 (%33.3)
Kontrol	60 (%66.7)
Gravida sayısı	
1	37 (%41.1)
2	24 (%26.6)
3	17 (%18.9)
4	5 (%5.6)
5	5 (%5.6)
6	2 (%2.2)
Parite sayısı	
0	40 (%44.4)
1	23 (%25.6)
2	19 (%21.1)
3	4 (%4.4)
4	2 (%2.2)
5	2 (%2.2)
Abortus	
0	78 (%86.7)
1	11 (%12.2)
2	1 (%1.1)
Yaşayan çocuk sayısı	
0	40 (%44.4)
1	23 (%25.6)
2	19 (%21.1)
3	4 (%4.4)
5	2 (%2.2)
6	2 (%2.2)

Tablo 5: Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) annenin demografik özellikleri

Parametre	
	Ort±SD Median (Min-Max)
Yaş (yıl)	27.4±0.5 28.0 (17-36)
Gestasyon Yaşı (Hft/gün)	38.3±0.2 38.3 (32.0-41.1)
Boy (cm)	161.8±0.7 160.0 (150-178)
Kilo (kg)	75.1±1.3 73.0 (50-107)
Gebelikte alınan kilo (kg)	10.3±0.5 10.0 (2-23)
VKİ (kg/m ²)	28.6±0.4 27.7 (19.7-40.0)

Tablo 6: Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) annenin ve bebeğin demografik özellikleri

Parametre	n (%)
Doğum Şekli	(n:90)
Sezaryen	42 (%46.7)
Vajinal	48 (%53.3)
Cinsiyet	
Kız	40 (%44.4)
Erkek	50 (%55.6)
Apgar 1	
1	1 (%1.1)
3	1 (%1.1)
4	2 (%2.2)
5	5 (%5.6)
6	3 (%3.3)
7	4 (%4.4)
8	16 (%17.8)
9	58 (%64.5)
Apgar 5	
5	4 (%4.4)
6	2 (%2.2)
7	5 (%5.6)
8	8 (%8.9)
9	10 (%11.1)
10	61 (%67.8)
Elektif durumu	
Elektif	69 (%76.7)
Acil	21 (%23.3)
Yenidoğan yoğun bakım yatış	
Var	24 (%26.7)
Yok	66 (%73.3)
Neonatal resüsitasyon ihtiyacı	
Var	12 (%13.3)
Yok	78 (%86.7)
	Ort±SD Median (Min-Max)
Doğum Haftası (hft/gün)	38.5±0.2 38.5 (32.5-41.2)
Doğum kilosu (kg)	2930.2±63.8 2980.0 (1350.0-4100.0)

Tablo 7: Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) USG sonuçlarının demografik özellikleri

Parametre	(n:90)
	Ort±SD Median (Min-Max)
AC ölçümü	317.9±2.9 321.0 (243.0-368.0)
TFA ölçümü	2981.5±71.7 3000.0 (1460.0-4400.0)
Umbilikal arter (S/D)	2.6±0.05 2.5 (1.16-4.12)
Umbilikal arter PI	0.97±0.04 0.92 (0.40-1.86)
MCA Doppler PI	1.6±0.01 1.65 (1.15-1.79)
CPO	1.9±0.07 1.71 (0.60-4.20)
Maternal ISM 1 düzeyi	7.9±0.2 8.3 (2.85-12.55)
AC persentil	24.4±2.7 16.0 (1.0-95.0)
TFA persentil	30.1±3.2 23.0 (1.0-96.0)
MVC	50.1±1.9 48.0 (10.0-100.0)

Tablo 8: Tüm olgularda (FGR ve kontrol grubu) laboratuvar sonuçlarının demografik özellikleri

Parametre	(n:90)
	Ort±SD Median (Min-Max)
HB	11.7±0.2 11.9 (8.3-14.7)
WBC	8682.6±259.4 8400.0 (4500.0-16500.0)
PLT	237.9±8.0 230.0 (64.0-420.0)
ALT	22.0±0.4 22.0 (11.0-31.0)
AST	22.3±0.6 20.5 (6.0-40.0)
Üre	20.6±0.7 20.0 (11.0-35.0)
Kreatinin	1.3±0.7 0.6 (0.32-68.0)
Kan gazı	7.3±0.01 7.3 (6.8-7.4)

Tablo 9: FGR ve kontrol gruplarını, yaş, gestasyon yaşı, boy, kilo, gebelikte alınan kilo ve BMI ile karşılaştırılması

Parametre	Grup		
Ort±SD Median (Min-Max)	FGR (n:30)	Kontrol (n:60)	P
Yaş (yıl)	26.0±5.2	28.1±4.2	0.04*
Gestasyon Yaşı (Hft/gün)	35.1±1.8	38.9±1.1	0.0001*
Boy (cm)	160.8±7.3	162.2±6.4	0.36
Kilo (kg)	69.1±13.2	78.1±11.5	0.001*
Gebelikte alınan kilo (kg)	8.6±4.5	11.1±4.8	0.02*
VKI (kg/m ²)	26.6±4.0	29.6±3.8	0.001*
Doğum haftası	37.4±1.8	39.0±1.1	0.0001*
Bebek Doğum kilosu (gr)	2328.8±416.3	3230.1±438.6	0.0001*

P*: Mann whitney-U

Yorum: FGR li hasta grubu yaş, gestasyon yaşı, kilo (kg), gebelikte alınan kilo (kg) BMI (kg/m²), doğum haftası ve bebek doğum kilosu (gr), kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 10: FGR ve kontrol grupları arasındaki, laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Parametre	Grup		
Ort±SD Median (Min-Max)	FGR (n:30)	Kontrol (n:60)	p
HB	11.5±1.7	11.8±1.6	0.38
WBC	8515.0±391.9	8766.4±337.9	0.65
PLT	258.8±84.0	227.5±70.3	0.07
ALT	23.6±3.5	21.2±4.5	0.01*
AST	22.3±5.4	22.3±5.5	0.99
Üre	19.8±4.9	21.1±6.9	0.36
Kreatinin	0.8±0.2	0.6±0.01	0.16
Kan gazı	7.2±0.1	7.3±0.1	0.04*

P*: Mann whitney-U

Yorum: FGR li hastalarda, ALT değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, kan gazı ise anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Diğer lab değerleri göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 11: FGR ve kontrol gruplarını, doğum şekli, cinsiyet, elektif durum, yenidoğan yatış ve neonatal resüsitasyon ihtiyacı ile karşılaştırılması

Parametre	Grup		
n (%)	FGR (n:30)	Kontrol (n:60)	p
Doğum Şekli			
Sezaryen	18 (%60.0)	24 (%40.0)	0.07
Vajinal	12 (%40.0)	36 (%60.0)	
Cinsiyet			
Kız	15 (%50.0)	25 (%41.7)	0.45
Erkek	15 (%50.0)	35 (%58.3)	
Elektif durumu			
Elektif	21 (%70.0)	48 (%80.0)	0.29
Acil	9 (%30.0)	12 (%20.0)	
Yenidoğan yoğun bakım yatış			
Var	10 (%33.3)	14 (%23.3)	0.31
Yok	20 (%66.7)	46 (%76.7)	
Neonatal resüsitasyon ihtiyacı			
Var	6 (%20.0)	6 (%10.0)	0.20
Yok	24 (%80.0)	54 (%90.0)	

P*: Mann whitney-U

Yorum: FGR ve kontrol grupları arasında doğum şekli, cinsiyet, elektif durum, yenidoğan yatış ve neonatal resüsitasyon ihtiyacı parametrelerine göre anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 12: FGR ve kontrol grupları arasındaki, USG sonuçlarının karşılaştırılması

Parametre	Grup		
Ort±SD Median (Min-Max)	FGR (n:30)	Kontrol (n:60)	P
AC kesiti ölçümü	286.6±17.3	333.5±15.5	0.0001*
TFA ölçümü	2205.8±336.4	3369.4±428.2	0.0001*
Umbilikal arter (S/D)	2.7±0.6	2.5±0.5	0.24
Umbilikal arter PI	1.0±0.4	0.9±0.4	0.30
MCA Doppler PI	1.5±0.1	1.7±0.05	0.0001*
CPO	1.8±0.6	1.9±0.8	0.74
AC Persentil	1.1±0.07	36.0±3.1	0.0001*
TFA persentil	1.8±0.3	44.2±3.6	0.0001*

P*: Mann whitney-U

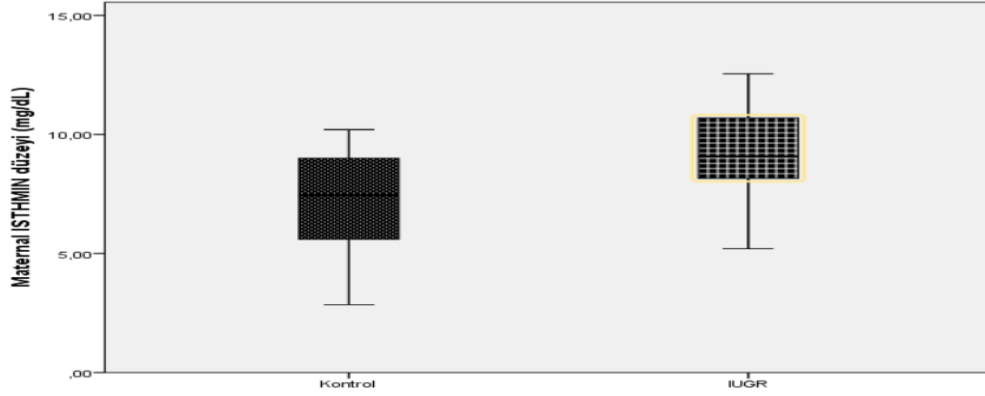
Yorum: FGR li hastalarda; AC ölçümü, TFA ölçümü, AC persentil, TFA persentil ve MCA Doppler PI ise anlamlı düşük bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 13: FGR ve kontrol grupları arasındaki, Maternal ISM1 düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup		
Ort±SD Median (Min-Max)	FGR (n:30)	Kontrol (n:60)	P
Maternal ISM1 düzeyi	9.1±1.6	7.3±2.0	0.0001*

P*: Pearson

Yorum: FGR li hastalarda, maternal ISM1 kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. (p<0.05).



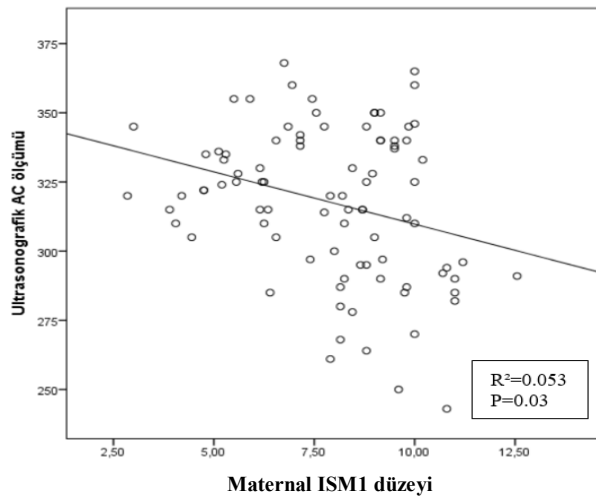
Şekil 5: FGR ve kontrol hastaların, maternal ISM1 (mg/dL) düzeyine göre, boxplot grafiği

Tablo 14: Tüm olgularda, Maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik AC, TFA, TFA persentil ve AC persentil ölçümlerin kıyaslanması

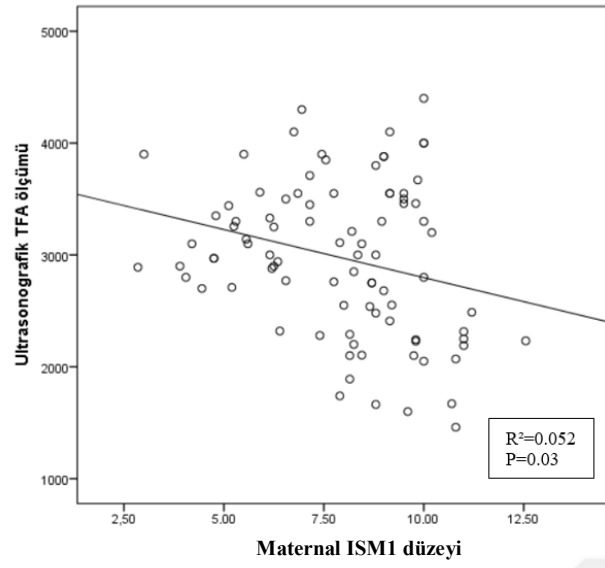
Maternal ISM1 düzeyi	R	p*
AC ölçümü	-0.230	0.030*
TFA ölçümü	-0.229	0.031*
TFA Persentil	-0.213	0.045*
AC Persentil	-0.225	0.034*

P*: Spearman

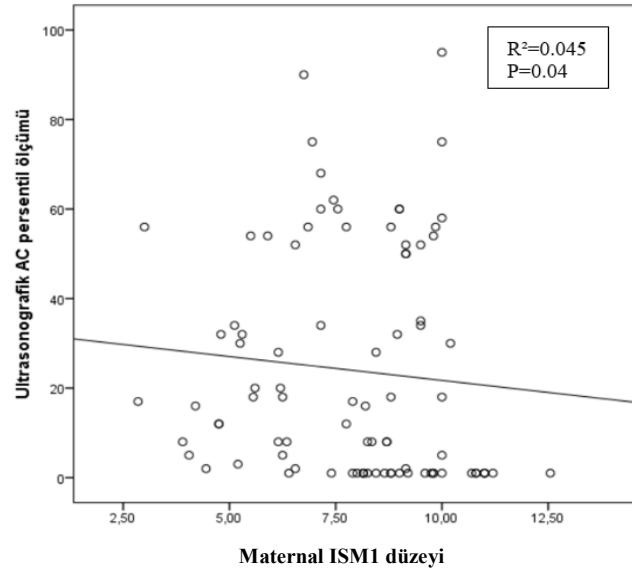
ISM1 düzeyi ile AC ölçümü, TFA ölçümü, TFA persentil ve AC persentil arasında negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. ($p < 0.05$).



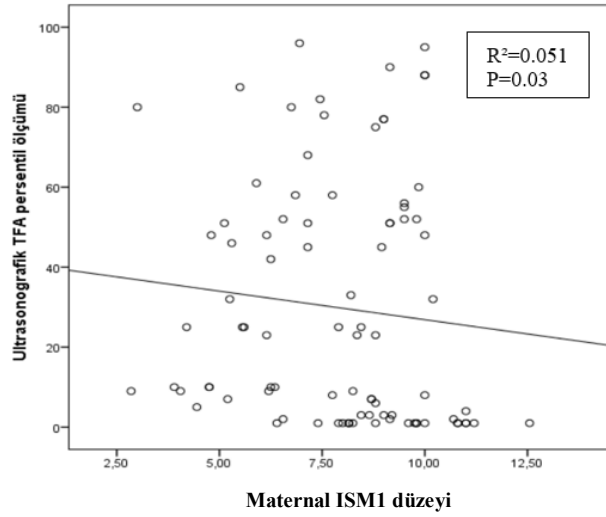
Şekil 6: Tüm olgularda, Maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik AC ölçümü ortalamaları arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon grafiği



Şekil 7: Tüm olgularda, Maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik TFA ölçümü ortalamaları arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon grafiği



Şekil 8: Tüm olgularda, maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik AC persentil ölçümü ortalamaları arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon grafiği



Şekil 9: Tüm olgularda, Maternal ISM1 düzeyi ile ultrasonografik TFA persentil ölçümü ortalamaları arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon grafiği

Tablo 15: FGR grupta Maternal ISM1 düzeyinin; APGAR 1, APGAR 5 ve bebek Ph (kan gazı) ile ilişkisi

MATERNAL ISM1 DÜZEYİ	R	P*
APGAR 1	0.022	0.838
APGAR 5	-0.086	0.422
BEBEK KAN GAZI PH'SI	-0.245	0.021*

P*: Spearman

Yorum: Maternal ISM1 düzeyi ile bebek kan gazı pH arasında negatif yönde düşük düzeyde ilişki bulunmuşken ($p < 0.05$), APGAR1 VE APGAR5 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 16: FGR hastalarda, maternal ISM1 düzeyi ile yaş, Umbilikal arter S/D, Umbilikal arter PI MCA PI ve CPO arasındaki ilişki

Maternal ISM1 (mg/dL) (n:30)	R	P*
Yaş	0.128	0.501
Umbilikal arter S/D	-0.025	0.898
Umbilikal arter PI	0.336	0.069
MCA PI	-0.076	0.691
CPO	-0.234	0.027*

P*: Pearson

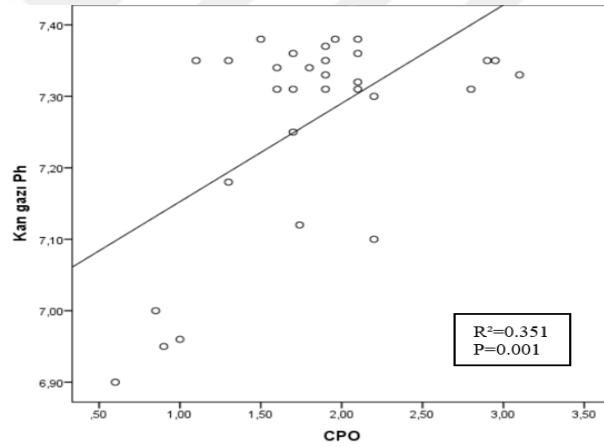
Yorum: FGR hastalarda, maternal ISM1 düzeyi ile yaş, Umbilikal arter S/D, Umbilikal arter PI ve MCA PI arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak CPO ile arasında ise negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 17: FGR hastalarda, CPO ile yenidoğan kan gazı Ph ortalamaları ile ilişkisi

→ CPO → (n:30)	R	P*
Kan gazı Ph	0.592	0.001*

P*: Pearson

Yorum: FGR hastalarda, CPO ölçümü ile yenidoğanlarda kan gazı Ph ortalamaları arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).



Şekil 10: FGR hastalarda, CPO ölçümü ile kan Ph ortalamaları arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon grafiği

Tablo 18: FGR hastalarda, yenidoğan yatış durumu ile CPO ortalamalarının karşılaştırılması

Parametre	Yenidoğan yatış durumu		
Ort±SD Median (Min-Max)	Var (n:10)	Yok (n:20)	P*
CPO	1.4±0.6	2.0±0.5	0.02*

P*: Mann whitney U

Yorum: FGR hastalarda, CPO düzeyi, yenidoğan yatışı olanların ortalamaları, olmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 19. FGR hastalarda, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ile CPO ortalamalarının karşılaştırılması

Parametre	Neonatal resüsitasyon ihtiyacı		
Ort±SD Median (Min-Max)	Var (n:6)	Yok (n:24)	P*
CPO	1.0±0.3	2.0±0.4	0.0001*

P*: Mann whitney U

Yorum: FGR hastalarda, CPO düzeyi, neonatal resüsitasyon ihtiyacı olanların ortalamaları, olmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 20: FGR hastalarda, yenidoğan yatış durumu ile maternal ISM1 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

Parametre	Yenidoğan yoğun bakım yatış durumu		
Ort±SD Median (Min-Max)	Var (n:10)	Yok (n:20)	P*
MATERNAL ISM1	9.3±2.4	9.1±1.2	0.76

P*: Mann whitney U

Yorum: FGR hastalarda, ISM1 düzeyi ile yenidoğan yoğun bakım yatışı olanlar ile olmayanların ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 21: FGR hastalarda, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ile maternal ISM1 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

Parametre	Neonatal resistasyon ihtiyacı		
Ort±SD Median (Min-Max)	Var (n:6)	Yok (n:24)	P*
MATERNAL ISM1	9.7±1.9	9.0±1.6	0.37

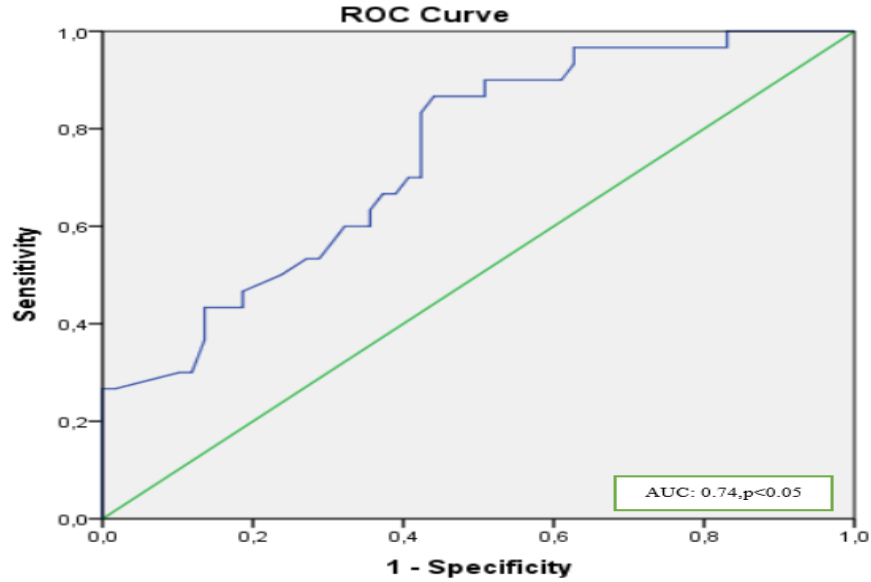
P*: Mann whitney U

Yorum: FGR hastalarda, ISM1 düzeyi ile yenidoğan yatışı olanlar ile olmayanların ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 22: Maternal ISTHmin düzeyine göre ROC analiz sonuçları

ROC analizi	Maternal ISTHmin düzeyi
Area Under Curve (AUC)	0.74
95%Confidence interval(95%CI)	0.64-0.85
P değeri	0.0001*
Eşik değeri	8.1
Sensitivite (%)	%80
95%CI	%65-%91
Spesifisite (%)	%56
95%CI	%40-%71
Tanı değeri (%)	%77
95%CI	%67-%86

Yorum: Hastaların maternal ISTHmin eşik değeri %80 sensitive, %56 spesifik ile 8.1 olarak bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 12: Maternal ISTHmin düzeyine göre, ROC grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda FGR grupta maternal yaş, kilo (kg), gebelikte alınan kilo (kg), VKI (kg/m²) anlamlı düşüktü. Çalışmamızda bu demografik özelliklere sahip iki grupta maternal serumda Isthmin-1 düzeyleri karşılaştırıldı ve FGR'li hastalarda, maternal ISM1 kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. (p<0.05).

Tüm olgularda Maternal ISM1 düzeyi ile AC ölçümü, TFA ölçümü, AC persentili ve TFA persentili ve doğum kiloları arasında ise negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptandı. (p<0.05). FGR grupta Isthmin-1 düzeyinin doğum sonrası yenidoğan komplikasyonları ve yenidoğan iyilik hali parametreleri ile ilişkisine bakıldığında ISM1 ve Apgar1-5 arasında ilişki bulunmamıştır(p>0.05). ISM1 ve bebek kan gazı pH arasında ise negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptanmıştır.

FGR grubunda ölçülen doppler parametreleri ile ısthmin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına bakıldığında; umblikal arter s/d, umblical arter p1 ve mca doppler p1 arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak CPO ile arasında ise negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. (p<0.05). Yine FGR grupta ISM1 düzeyi ile Yenidoğan YBÜ yatış oranı ve neonatal resüsitasyon ihtiyacı karşılaştırıldığında ise arada anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (p<0.05)

Maternal Isthmin-1 düzeyinin ROC analiz sonuçlarına göre ise: maternal Isthmin-1'in eşik değeri %80 sensitive, %56 spesifik ile 8,1 olarak bulunmuştur (p<0.05).

Wen SW. ve ark. 1990 yılında; Hendrix N, ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmalar IUGR için düşük anne yaşının ve gebelikte az kilo alımının risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamız da FGR gruptaki anne yaşının ve gebelikte alınan kilo miktarının anlamlı düşük çıkması bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

ISM1, ilk olarak 2002 yılında Pera ve ark. tarafından Xenopus embriyolarının orta beyin gelişimi ve diğer birçok organogenez aşaması için erken haftalarda rol alan

önemli bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Özellikle ISM1 ekspresyon paterni Fgf-8 ile benzerlik gösterdiğinden, isthmin-1 in kraniofasial gelişim için önemli bir aracı olduğu ve homozigot eksikliklerinde kraniofasial defektlerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. (Osório ve ark. 2014; Pera ve ark. 2002; (Lansdon ve ark. 2018). Tüm bu çalışmalar ışığında fetal embriyonik gelişimde organogenez ve morfogenezin FGR ile bağlantısı; bizi FGR fetüslerle Isthmin-1 arasındaki ilişkiyi çalışmaya itmiştir. Ancak Isthmin-1 düzeylerinin fetüste değil maternal kanda bakılmış olması çalışmamızın geliştirilmesi gereken bir yönüdür.

Ayrıca Jiang ve ark. tarafından 2021 yılında isthmin-1'in bir adipokin olarak glikoz ve lipid metabolizmasında rol oynadığı bildirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda isthmin-1'in insülin bağımsız bir yolla hücre içine glukoz alınımını aktive ettiği ve hepatositlerde lipid sentez aşamalarını birçok aşamada etkilediği gösterilmiştir. In vitro deneyler, ISM1'in, MTORCH-1 VE MTORCH-2 sinyal yolları üzerinden adipositler ve iskelet kası hücrelerinde glukozun hücre alınımını teşvik ettiğini ve pAKTS473 fosforilasyonunu indüklediğini ortaya koymuştur. Bundan dolayı FGR etiyolojilerinde substrat temini için önemli bir yolak olan MTORCH 1 VE 2 sinyal yollarının aktivitelerinin azalması ISM1'in FGR etiyolojisindeki yeri ile alakalı bizlere yol gösterici olabilir. Çalışmamızda FGR grubundaki anlamlı maternal isthmin-1 artışının sebebi: akıllara azalan MTORCH sinyal yolağı aktivitesinin, bozulmuş negatif feed-back mekanizmalarıyla Isthmin-1 sentezini arttırması hipotezini getirmiştir.

Yine In vitro deneylerde ISM1'in, yağ dokusu ve iskelet kası hücrelerinde bulunan bir glikoz taşıyıcı protein olan glikoz taşıyıcı 4'ün sitoplazmadan plazma zarına taşınmasını teşvik ettiği gösterilmiştir. Plasental glukoz transporterında Glut-1, Glut-3 ve Glut-4 ün etkili olduğu bilinmektedir ve FGR tablosunda Glut-3 ekspresyon arttığı ancak Glut-4 ün ekspresyonunun değişmediği Jahnsen ve ark. tarafından ortaya koyulmuştur. Glut-4 ekspresyonunun artmaması Isthmin-1 sinyal yollarındaki bozukluğa işaret ediyor olabilir.

Ayrıca Isthmin-1'in infertilite tedavileri ve başarılı tedaviler sonrasında doğan bebeklerin doğum kilosuna etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Xella S. ve ark.

2010 yılında yaptığı çalışmada Isthmin-1 ile ortamı ve Universal IVF ortamı karşılaştırılmıştır. ISM1 ortamı ile indüklenen tedavilerde, İyi kalitedeki embriyoların sıklığının (%79'a karşı %74), devam eden gebelik oranlarının (%27,5'e karşı %18) ve implantasyon oranlarının (%15'e karşı %10) daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda Hassani F. Ve ark 2013 yılında yaptığı çalışmalarda, Isthmin-1 kültür ortamı ve MediCult firmasına ait, G-1TM v5 kültür ortamı kıyaslanmıştır.

ISM1 ortamında daha yüksek oranda mükemmel embriyolar (%42,7) tespit edilirken, G-1TM v5 ortamında bu oran %39 olarak bulundu ($p<0.05$). ISM1 kültür ortamında gelişen bebekler, G-1TM v5 ortamında gelişen bebeklere kıyasla hem daha yüksek doğum ağırlığına (ISM1: 3,03 kg; G-1TM v5: 2,66 kg) hem de daha uzun doğum boyuna (ISM1: 48,8 cm; G-1TM v5: 46,0 cm) sahip olduğu tespit edilmiştir. (her ikisi için $p<0.001$). Bu iki çalışma Isthmin-1'in fetal gelişim, yüksek doğum ağırlığı ile ilişkisini ortaya koymuştur. Çalışmamızda maternal ISM1 konsantrasyonları ile ultrasonografik AC, TFA ölçümü; AC, TFA persentili ve doğum kilosu arasında negatif yönde düşük düzeyde ilişki bulunmuştur.

Min Hu. Ve arkadaşları ise 2024 yılında Isthmin-1'in (ISM1), cGMP-PKG sinyal yolu aracılığıyla kardiyak iskemi/reperfüzyon hasarını hafifletmesini çalışmışlardır. Kalbe özgü Isthmin-1'in susturulması, iskemi reperfüzyon hasarını şiddetlendirirken, ISM1'in aşırı ifadesi bu hasarı hafifletmiştir. Bu da akıllara Isthminin oksidatif sters bozukluklarında artmış ve koruyucu yanıtını akıllara getirmiştir. Ciddi bir oksidatif stres tablosu olan IUGR'da maternal Isthmin-1 artışının altında yatan sebep bu olabilir.

Gebelikte Isthmin-1 düzeylerini inceleyen literatürde tek bir çalışma bulunmaktadır. O da Şentürk Z. ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptıkları çalışmadır. Çalışmada 24 ve 28. Gebelik haftasındaki 40 normal gebe ve 40 tane 75 gr OGTT testine göre GDM tanısı konulmuş gebedeki maternal ısthmin-1 düzeyine bakılmış. GDM grubunda ortalama maternal serum ISM1 konsantrasyonu 3243.94 pg/ml iken, GDM olmayan grupta 2785.29 pg/ml olarak ölçmüşlerdir. Bu çalışma Farklı gebelik haftaları ve bizim için dışlama kriteri olan GDM'ler üzerinde yapıldığı için daha fazla karşılaştırma imkânı sağlamamaktadır. 2023 yılında yayımlanan başka bir çalışmada,

Liao ve arkadaşları diyabetik hastalarda serum ISM1 konsantrasyonunu ve diyabetik periferik nöropati ile ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmada yazarlar, tip 2 DM'li bireylerde serum ISM1 konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada yaş ve Isthmin 1 seviyeleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen kendi çalışmamızda yaş ve ISM seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($P>0.05$)

Bu iki çalışmaya bakacak olursak hipoglisemik bir ajan olan Isthmin-1 in diyabetik bireylerdeki yüksek seviyesi bizim çalışmamızda olduğunu düşündüğümüz gibi bozulmuş negatif feed-back mekanizmalarının bir sonucu olabilir. Wang ve arkadaşlarının 120 Tip 2 DM hastasında yaptıkları çalışmada ise diyabetik grupta Isthmin-1 seviyesi belirgin düşük bulunmuş ve 1stthmin-1'in tip 2 dm için koruyucu bağımsız bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Tüm bu çalışmaların ışığında Ism1 etki mekanizmasının hala daha tam aydınlatılamadığını göstermektedir.

İnsan genomunda iki adet isthmin geni bulunmaktadır. Bunlar Isthmin 1 (ISM1) ve Isthmin 2 (ISM2)'dir. ISM1 genetik ifadesi insanlarda 20. kromozomda, ISM2 genetik ifadesi ise 14q24.3 kromozomunda yer almaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi ISM1 geniş bir sentez yelpazesine sahipken ISM2 sadece plasentada sentezlenmektedir. Bu temelden yola çıkarak Martinez ve ark. koryokarsinom hastaları ile 37 ve 41 hafta aralığındaki 30 normotansif, 21 gebelik hipertansiyonu olan ve 30 preeklampatik gebede ve ISM1 ve ISM2 konsantrasyonlarına ve gebelerden alınan plasentalardan immünohistokimyasal boyanmalarına bakılmış. ISM1'in immünohistokimyasal boyanması ve derişimleri karşılaştırıldığında, normal, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampatik plasentalar anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak ISM2 protein seviyelerine sadece preeklampsi yaşayan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Bu sonuç immünohistokimya ile de doğrulanmıştır. Preeklampsi, anjiyojenik proteinlerin dengesi bozulmuş, anti-anjiyojenik proteinlerin lehine gelişen bir hastalıktır Buna karşın, koryokarsinoma çok yüksek oranda anjiyojenik olup kan damarlarının gelişimini teşvik etmek için yüksek düzeyde PlGF üretir. Bu çalışma dahil edilen gebelerin gebelik haftası açısından bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir ancak özellikle anjiyogenez homeostazının

bozulmasına dayalı bir fizyopatolojik süreç olan preklemsiyi değerlendirmesi açısından kendi çalışmamızla önemli bir farklılık oluşturmaktadır. Her iki çalışma da Isthmin ailesinin gebelik fizyopatolojileriyle ilişkisini açıklamak için yol gösterici olabilir.

Ayrıca 2013'te çok merkezli olarak yapılan Porto çalışması göstermiştir ki Serebroplasental (CPR) oranının düşük olması kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabilir; IUGR takibinde MCA Doppler PI, Umblikal arter PI ve umbilical arter SD parametreleri gebelik prognozunun belirlenmesinde diğer parametrelerle birlikte kullanılarak yenidoğan komplikasyonlarının öngörmede etkili olabilir. Çalışmamızda da FGR yönetiminde önemli olabilecek ve komplikasyonları ön görmede fayda sağlayacak birkaç doppler ultrasonografik veri de elde ettik. FGR hastalarda, CPO ölçümü ile yenidoğanlarda kan Ph ortalamaları arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptadık. ($p<0.05$). Yine FGR grupta CPO 'nun neonatal resüstasyon ihtiyacı ve yenidoğan YBÜ yatışı olan yenidoğanlarda anlamlı düşük olduğunu bulduk. ($p<0.05$)

Isthmin-1 ve gebelik komplikasyonları ile ilgili literatürde bulunan bu kısıtlı çalışmalara daha önce FGR tanılı hastalar dahil edilmemiştir. FGR fizyopatolojisi ve Isthmin-1'in metabolik görevleri göz önünde bulundurulduğunda ortaya çıkan benzer yolaklar konunun ayrıntılandırılması ve açıklanamayan bazı fizyopatolojik yolakların aydınlatılması için umut vadetmektedir.

Bu tek merkezli ön çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Bu çalışma sınırlı sayıda katılımcıyla gerçekleştirilmiş olup, katılımcıların serum ISM1 konsantrasyonları yalnızca ilk teşhis sırasında değerlendirilmiştir. Aynı zamanda sadece 32 hafta üstü gebelerde Isthmin-1 konsantrasyonuna bakılması çalışmamızın bir diğer sınırlandırmasını oluşturmaktadır. Gebelik sürecinde serum ISM1 konsantrasyonlarındaki değişim bilinmemektedir. ISM1'in plasentadaki ifade modeli ve maternal seruma katkısı değerlendirilmemiştir. Aynı zamanda maliyet etkinlik değerlendirilmesinin yapılamaması da çalışmamızın geliştirilmesi gereken yönlerindendir.

6. SONUÇ

FGR, dünya çapında yenidoğan mortalitesi, l doğum, kısa ve uzun vadeli morbiditenin arttığı yaygın bir gebelik komplikasyonudur. İnteruterin hayattan yetişkin hayata uzanan olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Perinatal dönemde asfiksi, preterm eylem, hipotermi, neonatal depresyon, enfeksiyon, metabolik, respiratuar ve nörolojik komplikasyonlara; ayrıca epigenetik programlanmayı etkileyerek hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı ve bunlara bağlı olarak gelişen serebrovasküler olay dahil olmak üzere bazı yetişkin başlangıçlı bozukluklara zemin hazırladığı için FGR tanısının konulması, takibi, yönetimi oldukça önemlidir. Yaygın görülen bir gebelik komplikasyonu olması nedeniyle patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı düşünülen mediatörlerin araştırılması yönündeki çalışmalar önem kazanmaktadır. Prenatal dönemde altta yatan nedeni belirlemek zor olsa da etiyolojinin belirlenebildiği durumlarda en azından sebebine yönelik yaklaşım, sonucu olumlu yönde etkileyebilmektedir.

ISM1 vücutta birçok fizyolojik süreçte görev alan bir adipokindir. ISM genetik ifadesi insanlarda 20. kromozomda, ISM2 genetik ifadesi ise 14q24.3 kromozomunda yer almaktadır. ISM1 plasenta da dahil olmak üzere vücutta birçok yerden sentezlenmektedir. Ism2 ise sadece plasentadan sentezlenmektedir. Temel görevleri arasında glukoz ve lipit metabolizması, fizyogenez, damar permarbilite düzenlemesi, tmrogenesis ve apoptoz bulunmaktadır. Glukoz metabolizmasındaki etkilerini İnsulinden bağımsız bir yol ile düzenlemektedir. Hücrelere glukoz reuptakeini arttırmaktadır. Etkilerini MTOR-1 ve MTOR2 sinyal yolağında PI3K-AKT aracılığıyla gösterir. FGR etiyopatogenezinde azalmış MTOR 1 VE MTOR-2 aktivitelerinde azalma olduğu da bilinmektedir. Ayrıca ISM1'in infertilite tedavisinde artmış implantasyon oranları ve daha kaliteli embriyo oluşumuyla ilişkisi de bulunmaktadır. Ayrıca ISM1 disfonksiyonu ya da anormal salınımlarının insanda birçok hastalığın gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.

FGR'de fetüs, besin ve enerji eksikliği yaşar ve ISM1 bu koşullara karşı bir adaptif yanıt olarak artabilir. ISM1'in glukoz metabolizmasını iyileştirici etkileri, fetüsün hayatta kalmasını desteklemek için glukoz kullanımını optimize edebilir.

Çalışmamızda ISM1 düzeyini, FGR olan gebeler ve sağlıklı gebelerde kıyaslayarak bu molekülün yenidoğan sonuçlarıyla ilişkisini ve maternal demografik verilerin, laboratuvar ve ultrason bulgularının bu sonuçlara etkisi olup olmadığını araştırdık.

FGR etiyopatogenezinde etkili olan MTOR 1 VE MTOR-2 aktivitelerinde azalma ve artmış ISM1 yanıtı bozulmuş negatif feed back mekanizmaları ile açıklanabilir. Ayrıca FGR tablosunda artmış stres yanıtına bağlı adaptif mekanizmalar oluşturmak için maternal ISM1 serum düzeyi artıyor olabilir.

Çalışmamızda ISM1 seviyesi FGR’de istatistiki olarak anlamlı düzeyde artmış olarak tespit edilmiş; ayrıca bulgularımızda artmış serum ISM1 düzeylerinin TFA ve TFA persentil ile dolayısıyla da FGR şiddetiyle anlamlı bir korelasyonu olduğu izlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca FGR hastalarda, CPO ile ISM1 arasında negatif yönde düşük düzeyde ilişki olup ($p<0.05$) Bu sonuçlar da bizlere FGR tanı ve yönetiminde komplikasyonları, kötü postnatal sonuçları ön görmede umut vermiştir.

Çalışmadan elde edilen verilerin hastalığı öngörmede ve çeşitli tedavi modalitelerinde kullanılabilmesi için 1. Ve 2. Trimester çalışmalarına ve gebelik haftasına göre ISM1 düzeylerinin standardizasyonuna ihtiyaç vardır. Ayrıca daha önce preeklemtik hastalarda çalışılan ISM2’nin FGR grubuna spesifik çalışılması da ISM’nin gebelik üzerine etkilerine ışık tutabilir.

Çalışmamız, FGR seviyeleri araştırılması açısından hiçbir ek maternal ya da fetal hastalığı bulunmayan izole FGR tanılı gebelerin dahil edilmesi ve maternal demografik özelliklerin, laboratuvar ve ultrason bulgularının değerlendirilmesi açısından literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. Sonuçlarımız sonraki çalışmalar için de kaynak oluşturacaktır.



7. KAYNAKÇA

- 1) (2015). Origins of Bipedalism. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(6), 1–. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132015060399>
- 2) Nicholas, J. S., Aschner, J. L., Tucker, R., & McGowan, E. C. A 2017 US Reference for Singleton Birth Weight Percentiles Using Obstetric Estimates of Gestation. *Pediatrics*. 2019;144(1): e20190076. doi:10.1542/peds.2019-0076.
- 3) Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2020;99(2):153-66.
- 4) Marino, T., Garrido, M. M., Pons, R., & Aguayo, A. Gestational Weight Gain and Maternal and Neonatal Outcomes in Underweight Pregnant Women: A Population-Based Historical Cohort Study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 21: 1203–1210. doi:10.1007/s10995-017-2297-9.
- 5) McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(2):S855-S68.
- 6) Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(2):S869-S79.
- 7) Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L., Wright, D., & Nicolaides, K. H. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;48(2): 162-168. doi:10.1002/uog.15919. PMID: 26990232.
- 8) Cruz-Martinez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2011;38(2):179-84.
- 9) Mongelli, M., & Gardosi, J. Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry. *Seminars in Perinatology*. 2008; 32(3): 172–177. doi:10.1053/j.semperi.2008.02.002.
- 10) Rabie, A., Fayed, H. M., & El-Sayed, M. A. (2017). Relation of the Renal Artery Color Doppler With the Umbilical Artery and Amniotic Fluid Index in Fetuses Affected by Intrauterine Growth Retardation (IUGR). *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 5(3), 251-255.

- 11) Bligard, K. H., Xu, X., Raghuraman, N., Dicke, J. M., Odibo, A. O., & Frolova, A. I. (2022). Clinical significance of umbilical artery intermittent vs persistent absent end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 227(3), 519.e1-519.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.022>
- 12) Mahey, R., Sharma, A., Acharya, A., & Ghosh, U. (2023). Association of Cerebroplacental Ratio by Colour Doppler with Perinatal Outcome in Near Term and Term Foetuses. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 73, 103–107. <https://doi.org/10.1007/s13224-023-01713-3>
- 13) Grantz KL, Kim S, Grobman WA, Newman R, Owen J, Skupski D, et al. Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(3):285. e1-. e36.
- 14) Harding J, McCowan L. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early human development*. 2003;74(1):13-26.
- 15) Desoye, G., & Gauster, M. (2018). Role of Insulin in Placental Transport of Nutrients in Gestational Diabetes Mellitus. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 83(1), 41–49. <https://doi.org/10.1159/000455904>
- 16) Wang YG, Wang T, Ding M, Xiang SH, Shi M, Zhai B. hsa_circ_0091570 acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging hsa-miR-1307. *Cancer Lett*. (2019) 460:128–38. doi: 10.1016/j.canlet.2019.06.007
- 17) Venugopal S, Chen M, Liao W, Er SY, Wong WS, Ge R. Isthmin is a novel vascular permeability inducer that functions through cell-surface GRP78-mediated Src activation. *Cardiovasc Res*. (2015) 107:131–42. doi: 10.1093/cvr/cvv142
- 18) Dong, J., Shin, N., Chen, S., Lei, J., Burd, I., & Wang, X. (2020). Is there a definite relationship between placental mTOR signaling and fetal growth? *Biology of Reproduction*, 103(3), 471–486. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa070>
- 19) Hu, M., Zhang, X., Hu, C., Teng, T., & Tang, Q.-Z. (2022). A brief overview about the adipokine: Isthmin-1. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, Article 939757. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.939757>
- 20) Menghuan, L., Yang, Y., Qianhe, M., Na, Z., Shicheng, C., Bo, C., & XueJie, Y. I. (2023). Advances in research of biological functions of Isthmin-1. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 17(3), 507–521. <https://doi.org/10.1007/s12079-023-00732-3>
- 21) Martinelli M, Palmieri A, Carinci F, Scapoli L (2020) Non-syndromic cleft palate: an overview on human genetic and environmental risk factors. *Front Cell Dev Biol* 8:592271. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.592271>

- 22) Conte F, Oti M, Dixon J, Carels CE, Rubini M, Zhou H (2016) Systematic analysis of copy number variants of a large cohort of orofacial cleft patients identifies candidate genes for orofacial clefts. *Hum Genet* 135(1):41–59. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1606-x>
- 23) Destefano, A. M., & Jacinto, E. (2013). The mammalian target of rapamycin (mTOR) and its complexes mTORC1 and mTORC2 are activated by insulin, which regulates insulin sensitivity.
- 24) Xella S, Marsella T, Tagliasacchi D, Giulini S, La Marca A, Tirelli A, et al. Embryo quality and implantation rate in two different culture media: ISM1 versus Universal IVF Medium. *Fertil Steril*. (2010) 93:1859–63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.030
- 25) Bernard RM (1952) The shape and size of the female pelvis. *Edinb Med J* 59:1–15
- 26) Williams Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Spong, C. Y., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Casey, B. M., & Sheffield, J. S. (Eds.). (2018). *Williams Obstetrik* (25th ed., Türkçe 1. Baskı, Kısım 3, Bölüm 7, p. 128). Güneş Tıp Kitabevi. ISBN: 978-975-277-810-8.
- 27) Duryea, E. L., Hawkins, J. S., McIntire, D. D., Casey, B. M., & Leveno, K. J. (2014). A revised birth weight reference for the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 124(1), 16–22. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000345>
- 28) ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e97-e109.
- 29) Marconi, A. M., Ferrazzi, E., & Pardi, G. (1989). The relationship of maternal and fetal glucose concentrations in the human from midgestation until term. *Metabolism*, 38(1), 24–29. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90146-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90146-2)
- 30) Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Spong, C. Y., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Casey, B. M., & Sheffield, J. S. (2018). *Williams Obstetrik* (25. Baskı, Türkçe 1. Baskı, Bölüm 5, Sayfa 100). Güneş Tıp Kitabevleri. ISBN: 978-975-277-810-8.
- 31) Jahnsen, T., Ebbesen, F., Mikkelsen, J. D., & Nørgaard, M. (2013). Increased GLUT-3 expression in IUGR due to impaired negative feedback mechanisms. **Journal of Developmental Physiology**, 59(3), 215-223.
- 32) Konrad, D., Bilan, P. J., Nawaz, Z., Sweeney, G., Niu, W., Liu, Z., Antonescu, C. N., Rudich, A., & Klip, A. (2002). Need for GLUT4 activation to reach maximum effect of insulin-mediated glucose uptake in brown adipocytes isolated from GLUT4myc-expressing mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 283(3), E514-E523. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00050.2002>
- 33) Zabeau Zabeau, L., Wauman, J., Dam, J., Van Lint, S., Burg, E., De Geest, J., Rogge, E., Silva, A., Jockers, R., & Tavernier, J. (2019). A novel leptin receptor antagonist uncouples leptin's metabolic and immune functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(6), 1201-1214. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2972-2>

- 34) Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):1044-55.
- 35) Deter RL, Nazar R, Milner LL. Modified neonatal growth assessment score: a multivariate approach to the detection of intrauterine growth retardation in the neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(6):400-10.
- 36) Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288-300.
- 37) Desticioğlu, K., & Malas, M. A. (2006). Fetal büyümeye etki eden maternal faktörler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(2), 47-54.
- 38) American Colloge of Obstericians and Gynecologist, 2017b
- 39) American Colloge of Obstericians and Gynecologist, 2017a
- 40) Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220.
- 41) McCowan LM, Figueras, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(2) (Suppl):S855-868.
- 42) Dall'Asta, A., Brunelli, V., Prefumo, F., Frusca, T., & Lees, C. C. (2017). Early onset fetal growth restriction. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 3, Article number: 2. <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0041-x>
- 43) Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:274-280.
- 44) Association Sacchi, C., Marino, C., Nosarti, C., et al. (2020). Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 174(8), 772-781. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1097>
- 45) Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):490-6.
- 46) Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thépot F, Szpiro-Tapia S, Alliet J, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat Diagn.* 1989;9(4):255-69.
- 47) Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):44-50.
- 48) Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 2018;218(2) (Suppl):S790 801.

- 49) Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:38-47
- 50) Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition for placental fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333-9.
- 51) Wen Wen, S. W., Goldenberg, R. L., Cutter, G. R., et al. (1990). Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162, 213–218.
- 52) Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):161–5.
- 53) Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):904–12.
- 54) Antonov, A. N. (1947). Children born during the siege of Leningrad in 1942. *Journal of Pediatrics*, 30, 250–259.
- 55) Galan Galan, H. L., Rigano, S., Radaelli, T., et al. (2001). Decrease in subcutaneous fat mass but not in lean mass in normal fetuses from Denver, Colorado. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 185, 839–844.
- 56) Kametas Kametas, N. A., McAuliffe, F., Krampl, E., et al. (2004). Maternal cardiac function at high altitude during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111, 1051–1058.
- 57) Shu, X. O., Hatch, M. C., Mills, J., et al. (1995). Maternal smoking, alcohol consumption, caffeine intake, and fetal growth: Results of a prospective study. *Epidemiology*, 6(2), 115–120.
- 58) Zhu, B. P., Rolfs, R. T., Nangle, B. E., & Horan, J. M. (1994). The effect of interpregnancy interval on perinatal outcomes. *N Engl J Med*, 340(8), 589–594.
- 59) American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin no. 12, 2000, Washington DC. <http://www.acog.org>. Accessed 25 Dec 2012.
- 60) Klebanoff MA, Meirik O, Berendes HW. Second-generation consequences of small-for-dates birth. *Pediatrics*. 1989;84(2):343–7.
- 61) Adanu RMK. Malaria in pregnancy. In: Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY, editors. *Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. doi:10.1002/9781444323870.ch37.
- 62) D’Alton, M. E., & Simpson, L. L. (1995). Syndromes in twins. *Seminars in Perinatology*, 19, 375–386.

- 63) Baschat, A. A., Galan, H. L., & Gabbe, S. G. (2012). Intrauterine growth restriction. In S. G. Gabbe, J. R. Neibyl, & J. L. Simpson (Eds.), *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies* (pp. 706–741). Philadelphia: Elsevier. Excellent in-depth review of pathophysiology, risk factors, and evaluation of IUGR.
- 64) Cappelletti M, Giannelli S, Martinelli A, et al. Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2013;34(1):35–41.
- 65) Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol*. 2021;137(2):e16-e28.
- 66) Roeckner JT, Pressman K, Odibo L, Duncan JR, Odibo AO. Outcome-based comparison of SMFM and ISUOG definitions of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(6):925-30.
- 67) Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(4):318.e1-6.
- 68) Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 Pt 1):154-8.
- 69) Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(2):331-9.
- 70) Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragão JR, Costa Carvalho FH, Salani Mota RM, de Lucena Feitosa FE, Alencar Júnior CA. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28(3):160-6.
- 71) Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):290.e1-6.
- 72) R. Akolekar, I. Sarno, A. Wright, D. Wright and K. H. Nicolaides, fetal middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility index: effects of maternal characteristics and medical history *ultrasound obstet gynecol* 2015; 45: 402–408
- 73) Baschat AA, Güclü S, Kush ML, et al. Venous Doppler in the prediction of acid base status of growth restricted fetuses with elevated placental blood flow waveform. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):277–84.
- 74) Benítez-Marín, M. J., Marín-Clavijo, J., Blanco-Elena, J. A., Jiménez-López, J., & González-Mesa, E. (2021). Brain sparing effect on neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: A systematic review. *Children*, 8(9), 745. <https://doi.org/10.3390/children8090745>

- 75) Figureas f, Gratacos E, Updates on the diagnosis and classification of growth Restriction and Proposal od aStage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn There* 2014; 36:86-98
- 76) Blue NR, Savabi M, Beddow ME, Katukuri VR, Fritts CM, Izquierdo LA, et al. The Hadlock method is superior to newer methods for the prediction of the birth weight percentile. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019;38(3):587-96.
- 77) Jacob Cohen (1960), A coefficient of agreement for nominal scales, *Educational and Psychological Measurement* Vol.20, No.1, pp.37-46
- 78) Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41, 1149-1160.
- 79) Pera EM, Kim JI, Martinez SL, Brechner M, Li SY, Wessely O, et al. Isthmin is a novel secreted protein expressed as part of the Fgf-8 synexpression group in the Xenopus midbrain-hindbrain organizer. *Mech Dev*. (2002) 116:169–72. doi: 10.1016/S0925-4773(02)00123-5
- 80) Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, Jung Y, Aikio MA, Sahai T, Svensson KJ (2021) Isthmin-1, glikoz alımını destekleyen ve glikoz toleransını ve hepatik steatozu iyileştiren bir adipokindir. *Hücre Metab* 33(9):1836-1852.e1811. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.010>
- 81) Rossi V, Beffagna G, Rampazzo A, Bauce B, Danieli GA. TAIL1: an isthmin-like gene, containing type 1 thrombospondin-repeat and **AMOP** domain, mapped to ARVD1 critical region. *Gene*. (2004) 335:101–8. doi: 10.1016/j.gene.2004.03.008 (15-16)
- 82) Li C, Zhong S, Ni S, Liu Z, Zhang S, Ji G. Zebrafish Ism1 is a novel antiviral factor that positively regulates antiviral immune responses. *Dev Comp Immunol*. (2021) 125:104210. doi: 10.1016/j.dci.2021.104210
- 83) Martinez C, Gonzalez-Ramirez J, Marin ME, Martinez-Coronilla G, Meza-Reyna VI, Mora R, et al. **Isthmin 2** is decreased in preeclampsia and highly expressed in choriocarcinoma. *Heliyon*. (2020) 6:e05096. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05096
- 84) Valle-Rios, R. · Maravillas-Montero, J. · Burkhardt, A. ... Isthmin1 is a secreted protein expressed in skin, mucosal tissues and **NK, NKT and** Th17 cells J. Interferon Cytokine Res. 2014; 34:795-801
- 85) Osorio L, Wu X, Zhou Z. Distinct spatiotemporal expression of ISM1 during mouse and chick development. *Cell Cycle*. (2014) 13:1571–82. doi: 10.4161/cc.28494 (istmin 1 sentez yerleri)
- 86) Zhang Y, Chen M, Venugopal S, Zhou Y, Xiang W, Li YH, et al. Isthmin exerts pro-survival and death-promoting effect on endothelial cells through alphavbeta5 integrin depending on its physical state. *Cell Death Dis*. (2011) 2:e153. doi: 10.1038/cddis.2011.37

- 87) Zhang Y, Liu R, Ni M, Gill P, Lee AS. Cell surface relocation of the endoplasmic reticulum chaperone and unfolded protein response regulator GRP78/BiP. *J Biol Chem.* (2010) 285:15065–75. doi: 10.1074/jbc.M109.087445
- 88) Hendershot LM. The ER function BiP is a master regulator of ER function. *Mt Sinai J Med.* (2004) 71:289–97.
- 89) Chen M, Zhang Y, Yu VC, Chong YS, Yoshioka T, Ge R. Isthmin targets cell-surface GRP78 and triggers apoptosis via induction of mitochondrial dysfunction. *Cell Death Differ.* (2014) 21:797–810. doi: 10.1038/cdd.2014.3
- 90) Zeynep et al Şentürk, Z., Kale, İ., & Muhcu, M. (2023). Investigation of serum isthmin 1 concentration in pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus; a case-control study. *Article*, 2271624. Received 07 Jun 2023, Accepted 11 Oct 2023, Published online: 18 Oct 2023.
- 91) Liao, J., Li, Y., Gui, X., Zhang, Y., Hu, X., Cheng, L., Hu, W., & Bai, F. (2023). Serum Isthmin-1 Was Increased in Type 2 Diabetic Patients but Not in Diabetic Sensorimotor Peripheral Neuropathy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 16, 2013-2024. doi: 10.2147/DMSO.S426155.
- 92) Wang, X., Li, M., Wang, Y., Liu, Y., Zhang, J., Wang, H., ... & Ma, H. (2023). Isthmin-1 (ISM1), a novel adipokine that reflects abdominal adipose tissue distribution in individuals with obesity. *Cardiabesity*, 22(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02075-0>
- 93) Lansdon LA, Darbro BW, Petrin AL, Hulstrand AM, Standley JM, Brouillette RB, Manak JR (2018) Identification of isthmin 1 as a novel clefting and craniofacial patterning gene in humans. *Genetics* 208(1):283–296. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300535>
- 94) Hassani F, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Rezazadeh Valojerdi M, Movaghar B, Fazel M, et al. The effects of ISM1 medium on embryo quality and outcomes of IVF/ICSI cycles. *Int J Fertil Steril.* (2013) 7:108–15.
- 95) Li C, Song L, Zhou Y, Yuan J, Zhang S. Identification of Isthmin1 in the small annual fish, *Nothobranchius guentheri*, as a novel biomarker of aging and its potential rejuvenation activity. *Biogerontology.* (2022) 23:99–114. doi: 10.1007/s10522-021-09948-5
- 96) Liu Y, Weng W, Gao R, Liu Y (2019) New insights for cellular and molecular mechanisms of aging and aging-related diseases: herbal medicine as potential therapeutic approach. *Oxid Med Cell Longev* 2019:4598167. <https://doi.org/10.1155/2019/4598167>
- 97) Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrable H, Kirkland JL (2010) Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* 9(5):667–684. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x>

- 98) Lugli A, Zlobec I, Berger MD, Kirsch R, Nagtegaal ID. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. (2021) 18:101–15. doi: 10.1038/s41571-020-0422-y
- 99) Zheng Y, Zheng Y, Lei W, Xiang L, Chen M. miR-1307-3p overexpression inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis by targeting ISM1 in colon cancer. *Mol Cell Probes*. (2019) 48:101445. doi: 10.1016/j.mcp.2019.101445
- 100) Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*, 4(10), e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>



8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : İbrahim Mert Özbek
Akademik unvan/pozisyon : Asistan Doktor
Görev yeri : Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kliniği
Uyruk : Türk
Telefon numarası :
E-posta :

II- Eğitimi

M.E.B. Erzurum Sabancı İlköğretim Okulu (2002-2007)
M.E.B. Devlet Su İşleri İlköğretim Okulu (2007-2010)
M.E.B. Ankara Gazi Anadolu Lisesi (2010-2014)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2014-2020)

III- Mesleki Deneyimi

Erzurum Oltu devlet hastanesi (5.10.2020-15.1.2021)
T.C. Sağlık Bakanlığı S.B.Ü. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum
Hastanesi. (15.1.2021-5.10.2022)
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi (5.10.2022- günümüz)

IV- Yayınları

Potential Risk Factors for Predicting Fetal Shoulder Dystocia (Caner et. all)

V- Bilimsel Etkinlikler

Türk Cerrahi Derneği Kongresi 2019 ve
Aralık 2019'da Ulusal Yara Bakım Kongresi 2019
Tajev 2023 Kongresi
Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi kongresi 2022-2024
Kadın Sağlığı Derneği Federasyonu Kongresi2024
11. Pelviperrineoloji Kongresi

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



EK-2: TURNİTİN ALINTILAMA YÜZDESİ RAPORU

