



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEÇ BAŞLANGIÇLI İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
(IUGG) OLAN GEBELERDE SERUM KAN BRD4
SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hatice Nur ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEÇ BAŞLANGIÇLI İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
(IUGG) OLAN GEBELERDE SERUM KAN BRD4
SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hatice Nur Çelik

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Salim ERKAYA**

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süreci boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bu süreçte desteğini hep hissettiğim değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Salim Erkaya'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak Üstün'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, tecrübelerini paylaşan klinik şeflerimize, hocalarıma, uzmanlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezim boyunca ilgi ve katkılarından ötürü Op. Dr. Mehmet Obut'a

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Asitanlık sürem boyunca her zaman yanımda olan desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli ailem Fehmi-Zeynep Gildirođlu, Yahya-Sabiha Çelik, kardeşlerim Hamide Gül Özdemir, Ayşe Ülkü Gildirođlu, Kübra Çelik, Meryem Çelik'e

Hayatın tüm zorluklarını ve sevincini birlikte yaşadığım, birlikte büyüdüğüm, ilgisini ve yardımını her koşulda esirgemeyen sevgili eşim, canım Muhammed Cihat Çelik'e ve aramıza son 6 yıldır katılan yaşam sevincimiz oğlumuz Enes Tunahan Çelik'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hatice Nur Çelik

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NORMAL FETAL BÜYÜME.....	2
2.2. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ (IUGG).....	2
2.2.1. IUGG Tanım.....	2
2.2.2. IUGG Etiyolojisi.....	3
2.2.3. IUGG Tanısı	4
2.2.4. IUGG Tipleri	5
2.2.4.1. Simetrik ve Asimetrik IUGG	5
2.2.4.2. Erken ve Geç Başlangıçlı IUGG.....	6
2.2.5. IUGG İnsidans ve Prevalansı	7
2.2.6. IUGG Patofizyoloji.....	7
2.2.7. IUGG ile İlişkili Riskler	8
2.2.8. İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Gebeliğin Yönetimi ve Monitörizasyonu.....	9
2.2.8.1. Amniyotik Sıvı Hacminin Ultrason Ölçümü.....	10
2.2.8.2. Doppler ile Değerlendirme.....	10
2.3. BROMODOMAIN-CONTAINING PROTEİN 4 (BRD4).....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
3.2. ETİK.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	28

6. SONUÇ.....	31
7. KAYNAKLAR.....	33
8. ÖZGEÇMİŞ.....	38
9. EKLER	40
Ek-1: TUEK FORMU.....	40
EK-2: TEZ ARAŞTIRMA FORMU.....	41
EK-3: ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	42



KISALTMALAR

AC	: Fetal abdomen çevresi (Abdominal circumference)
ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecologist
VKİ	: Vücut kitle indeksi
BPD	: Biparietal çap (Biparietal diameter)
BRD4	: Bromodomain-containing protein 4
CPR	: Serebroplasental oran (Cerebroplacental ratio)
CRL	: Baş popo mesafesi (Crown rump lenght)
C/S	: Sezaryen doğum
DM	: Diyabetes mellitus
DV	: Duktus venozus
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FL	: Femur uzunluğu (Femur length)
HC	: Baş çevresi (Head circumference)
IUGG	: İntrauterin gelişim geriliği
ISUOG	: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
MCA	: Orta serebral arter (Middle cerebral artery)
MVC	: Maksimum vertikal cep
NSD	: Normal spontan doğum
NST	: Non-stres test
OCT4	: Octamer Binding Protein4
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PI	: Pulsatilitate indeksi
RI	: Rezistans indeksi
SAT	: Son adet tarihi
SGA	: Gestasyonel yaşa göre küçük (small for gestational age)
SIDS	: Ani bebek ölümü sendromu (suddenly infant death syndrome)
SSS	: Santral sinir sistemi
TFA	: Tahmini fetal ağırlık
UA	: Umbilikal arter
UtA	: Uterin arter
VEGF	: Vascular Endothelial Growth factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
WHO	: Dünya sağlık örgütü (World Health Organisation)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Delphi konsensusu, erken/ geç IUGG	7
Tablo 2. IUGG ve kontrol grubu ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	21
Tablo 3. Kontrol ve IUGG grupları arasındaki BRD4 ilişkisinin incelenmesi	23
Tablo 4. IUGG ve Kontrol grupları ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	24
Tablo 5. IUGG ve kontrol grubu ile kan parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	26
Tablo 6. IUGG Grubunda BRD4 Seviyelerinin Değerlendirilmesi	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: IUGG'li fetüs, perinatal mortalite ve morbidite	9
Şekil 2: Normal umblikal arter doppler görüntüsü	11
Şekil 3: IUGG'de umblikal arterde end-diastolik akım kaybı	12
Şekil 4: IUGG'de umblikal arterde ters akım	12
Şekil 5: Normal MCA doppler görüntüsü.....	13
Şekil 6: (sol) anormal uterin arter doppleri; (sağ) normal uterin arter doppleri.....	14
Şekil 7: Normal ve anormal duktus venosus doppleri	15
Şekil 8: BRD4 transkripsiyon üzerindeki etkisi	16
Şekil 9: IUGG ve kontrol grubunda kan BRD4 düzeylerinin karşılaştırılması.....	23

ÖZET

Amaç: Geç başlangıçlı İntrauterin gelişim geriliği (IUGG) olan gebelerde anne kan BRD4 seviyelerini normal gebelerdeki düzeyi ile kıyaslamak, farkın anlamlı çıkması durumunda tanıya yol gösterici bir belirteç olabilirliğini, tedaviye katkısını ve maternal demografik verilerle ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif olup, T.C. SB. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğumhane ve Riskli Gebelik bölümüne yatan, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 2021 kriterlerine (tahmini fetal ağırlık (TFA) < %10 persantil) ve çalışmaya dahil etme / dışlama kriterlerine uygun IUGG gebeler ve TFA'ya göre %10-90 persantil olan dahil etme/ dışlama kriterlerine uygun normal gebeler belirlenerek; G.POWER 3.1 Programı ile effect size 0.8, alfa düzeyi 0.05, güç %95 alınıp 39 IUGG ve 39 normal gebe olmak üzere çalışmaya toplam 78 gebe dahil edildi. Her iki grupta da hastaneye yatışlarında rutin kan tetkiklerine ek olarak anneden kan örnekleri alındı, 3000 devirde 10 dk santrifüj edilip örnekler çalışılmaya kadar -80°C de bekletildi. Kan örneklerinden Human Bromodomain-containing protein 4 ELISA assay kiti ile BRD4 düzeyleri ölçüldü, çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldı, gruplar kendi içinde ve karşılaştırılmalı olarak gebelerin demografik verileri ile ilişkisi de değerlendirildi. Veriler IBM SPSS Statistics 26 programına aktararak değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) verildi.

Bulgular: Her iki grup arasında demografik veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). IUGG ve kontrol grubu karşılaştırılmasında, BRD4 ölçümü IUGG'de yüksek olarak bulundu ($p<0.05$), IUGG grubu kendi içerisinde TFA'ya göre persentil bakıldığında BRD4 ölçümleri arasında anlamlı derecede bir ilişki bulunamadı($p>0.05$). (IUGG: 85,09ng/ml; kontrol: 76,75 ng/ml $p= 0,013$). IUGG grubunda oligohidroamnioz oranı, sezaryen ameliyat olma oranı, hastanede 2 gün ve üzeri kalış süresi oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$).

IUGG grubunda ve kontrol grubunda kan BRD4 düzeyleri ile maternal demografik veriler ve yenidoğan sonuçları arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız, geç başlangıçlı IUGG'li gebelerde kan BRD4 seviyesinin maternal demografik verilerle değerlendirmede ilk olma özelliği taşımaktadır. BRD4'ün embriyogenez, hücre bölünmesi ve rejenerasyonunda ki bu önemli görevi nedeniyle ve kanser üzerinde kanıtlanmış etkisine ilaveten preeklampsi gibi bir diğer gebeliğin plasental hastalığında artmış ekspresyonu gösterilmiş olduğu gibi IUGG'de de artmış olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda IUGG'li gebelerde BRD4 kan seviyesinin artmış olduğunu fakat bu artışın IUGG persentil değerleri ile korele olmadığını tespit ettik. Ayrıca IUGG'li gebelerde oligohidroamnioz oranı, sezaryen ameliyat olma oranı, 2 ve üzeri gün hastanede kalış süresi çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$).

Anahtar kelimeler: İntrauterin gelişme geriliği, fetal gelişim geriliği, BRD4, oligohidroamnioz

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to compare maternal blood BRD4 levels in between pregnant women with late-onset intrauterine growth restriction (IUGR) and normal pregnant, and if the difference is significant, it can be a guiding marker in the diagnosis, its contribution to treatment, and its relationship with maternal demographic data.

Patients and Methods: This study is prospective and by determining IUGR pregnancy and normal pregnancy patient who are in compliance with the ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 2021 criteria and study inclusion / exclusion criteria, who were admitted to the Department of Obstetrics and Risky Pregnancy, University of Health Sciences Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital; by determining IUGR pregnant who are suitable for ACOG (American College of Gynecologists) 2021 and (estimated fetal weight (EFW) < 10% percentile) inclusion/exclusion target and normal pregnant who are suitable for inclusion/exclusion target which is 10-90% percentile according to EFW; with using G.POWER 3.1 Program, a total of 78 patients with effect size of 0.8, alpha level of 0.05, power of 95%, 39 IUGR and 39 normal pregnant are included.

In both groups, blood samples were taken from the mother, the samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and kept at -80 C until they were studied. BRD4 levels were measured with the Human Bromodomain-containing protein 4 ELISA assay kit, and the relationship between the experimental and control groups and the demographic data of the pregnant women was evaluated. The data were transferred to the IBM SPSS Statistics 26 program and completed. While evaluating the study data, frequency distributions (number, percentage) for categorical variables and descriptive statistics (mean, standard deviation, median, minimum, maximum) for numerical variables are given.

Results: There was no statistically significant difference between the two groups in terms of demographic data ($p > 0.05$). In the comparison of IUGR and the control group, BRD4 measurement was found to be high in IUGR, but the IUGR group was statistically positive in itself compared to EFW and between BRD4 measurements.

($p < 0.05$). (IUGR: 85.09ng/ml; control: 76.75 ng/ml $p = 0.013$). In the IUGR group, the rate of oligohydramnios, the rate of cesarean section, and the rate of hospitalizing 2 or more days are higher than the control group ($p < 0.05$).

There was no significant relationship between blood BRD4 levels, maternal demographic data and newborn outcomes in the IUGR group and control group ($p > 0.05$).

Conclusion: Our study is the first to evaluate blood BRD4 level in pregnant women with late-onset IUGR using maternal demographic data. Due to this important role of BRD4 in embryogenesis, cell division and regeneration and in addition to its proven effect on cancer, it is expected to be increased in IUGR as well as its increased expression in another pregnancy placental disease such as preeclampsia. In our study, we found that the blood level of BRD4 was increased in pregnant women with IUGR, but this increase was not correlated with the percentil levels of IUGR. In addition, the rate of oligohydramnios, cesarean section rate, and hospitalizing especially two or more days were higher in the study group than in the control group in pregnant women with IUGR ($p < 0.05$)

Key words: Intrauterine growth restriction, fetal growth retardation, BRD4, oligohydramnios

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Intrauterin gelişme geriliği (IUGG), dünya çapında yenidoğan mortalitesi, ölü doğum, kısa ve uzun vadeli morbiditenin arttığı yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Sorunun kaynağı fetal, plasental veya maternal olabilir(1). IUGG; hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus dahil olmak üzere bazı yetişkinlik çağıda da başlayabilen hastalıkların öncülü gibi görünmektedir(2) . IUGG obstetrik tanısı ultrasonografi ile yapılmaktadır; gebelik yaşına göre 10. persentilin altında tahmini fetal ağırlık (TFA) veya karın çevresi (AC) tanıda kullanılan ana parametrelerdir(3). Çoğunlukla IUGG'ye umbilikal arter doppleri başta olmak üzere bozulmuş doppler akımları da eşlik edebilir(4).

Her ne kadar doppler bulgusu görülmeyen geç dönem IUGG'li fetüslerin takip ve doğumlarının yönetiminde sıkıntı yaşanmasa da özellikle tahmini fetal ağırlığı (TFA) 3 ila 10 persentil (p) arasında olup normalde gebelik yaşına göre küçük (SGA) diye adlandırılan bebeklerin yanlış IUGG tanısı alarak erken doğurtulması nedeniyle de fetal morbidite ve mortalite oranlarında artış görülmektedir (4).

BRD4, embriyogenez ve kanser gelişimi sırasında önemli bir rol oynayan transkripsiyonel ve epigenetik bir düzenleyicidir (5). BRD4 ilk olarak, hücre döngüsünün ilerlemesini sağlamak için mitozun G1 safhasında transkripsiyonunun gerekli olduğu genleri işaretlemek için kromozomlarla birleşen bir hücre döngüsü kontrol proteini olarak tanımlandı(5). Böylece BRD4'ün transkripsiyon düzenlemesindeki katkısı ve karmaşıklığı giderek artaran bir ilgi odağı haline gelmiştir (6).

BRD4'ün gebede sinsityotrofoblast, stromal hücreler ve endotelial hücrelerden salındığı ve VEGF üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.(7). Özellikle VEGF üzerinde ki etkisi, hücre bölünmesi ve rejenerasyonunda ki bu önemli görevi nedeniyle IUGG olan bebeklerde bu transkripsiyon faktörünün anne serumunda değişmiş seviyelerde olabileceğini ve bu değişimin ultrasonografik bulgularla birlikte IUGG tanısı koymaya yardımcı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL FETAL BÜYÜME

Normal fetal büyüme, fetüsün hedeflenen büyüme potansiyeline ulaşmasıdır. Yapılan çalışmalarda fetal büyümede genetik değişkenlerin %30 ile %50 ve geri kalanının çevresel faktörlerden etkilendiği sonucuna varılmıştır (8).Fetal büyüme hızı, belirli bir zaman aralığındaki fetüsün büyüme hızı olarak açıklanır. Fetal büyüme hızının değişim oranı, biparietal çapta (BPD), baş çevresinde (HC), femur uzunluğunda (FL) ve karın çevresinde (AC) 13 ila 16. gebelik haftaları arasında zirve yapar (9). Tahmini fetal ağırlıkda büyüme hızı yaklaşık 34-35. haftada zirve yapar. Genel olarak, tekil gebeliklerde normal büyüme, gebeliğin 14 ila 15. haftasında yaklaşık 5 gr/günden, 20. haftada 10 gr/güne ve 32 ila 34.haftada 30-35 gr/güne yükselir, bundan sonra ağırlıktaki günlük artış azalır(10)

2.2. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ (IUGG)

2.2.1. IUGG Tanım

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG), en yaygın olarak plasental disfonksiyon olmak üzere çeşitli patolojik nedenlerle fetüsün büyüme potansiyelini karşılayamaması olarak tanımlanır. Tanıda bir altın standart yoktur. Uluslararası Delphi Konsensusu tarafından önerilen kriterler IUGG'nin en çok kabul gören ve uygulamada kullanılan tanımıdır(10)

Klinik olarak, gebelik süresince fetal ölçüm yüzdelerinde bir düşüşle yansıtılır ve bu düşüş persentil değerleri ile gösterilir. Gestasyonel yaş için beklenen fetüs ağırlığının %10 persentilin altında olduğu fetal gelişme geriliği bozukluğudur. Fetüsün gelişimi progresif bir şekilde büyüme eğrisinden sapma gösterir. Maternal, fetal ve utero-plasental nedenlerden kaynaklı fetüsün gelişimini olumsuz etkileyen IUGG olgularının çoğu primer ya da sekonder utero-plasental dolaşım yetersizliğinden kaynaklanır (11)

Fetüsün anormal gelişimine plasentadan fetüse yetersiz kan geçişi sebebiyet verdiği gibi kromozomal anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlarda neden olur. Tüm IUGG gebeliklerinde etiyolojik nedenlerden bağımsız olarak perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. IUGG olmayan fetüslere göre mortalite oranları 4-8 kat daha fazladır(12).

Gelişme geriliğine rağmen hayatta kalan bebeklerin ise çoğunda pnömoni mekonyum aspirasyonu, ve metabolik bozukluklar gibi kısa ve uzun süreli eşlik eden ciddi morbiditeler görülmektedir(13). Prenatal dönemde altta yatan nedeni belirlemek zor olsa da etiyolojinin belirlenebildiği durumlarda en azından sebebine yönelik yaklaşım, sonucu olumlu yönde etkileyebilmektedir. IUGG tüm gebeliklerin %3-10'unda görülürken, ölü doğumların ise yaklaşık %20'sinde görülmektedir. IUGG ve maternal hipertansiyon öyküsü bulunan hastalarda bir sonra ki gebelikte IUGG görülme olasılığının %25'in üstünde olduğu bildirilmektedir. IUGG, dünya genelinde düşük doğum ağırlığı eşlik eden yenidoğan ölümlerinin en az %60'ına sebebiyet vermektedir (14) ve IUGG'de temel olarak fetüse giden kan akımı bozulduğundan; fetus, hayatta kalma şansını artırmak için, genel boyutunu küçülterek, beyin büyümesini koruyarak, akciğer olgunlaşmasını hızlandırarak ve kırmızı kan hücresi üretimini artırarak bu azalan kan akımına yanıt verir(15).

2.2.2. IUGG Etiyolojisi

1) Anneye ait tıbbi durumlar

Pregestasyonel diyabetes mellitus

Böbrek yetmezliği

Otoimmün hastalık (örn. sistemik lupus eritematozus)

Siyanotik kalp hastalığı

Gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar

(örneğin, kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi)

Antifosfolipid antikor sendromu

2) Madde bağımlılığı ve maddenin kötüye kullanımı (örn. tütün, alkol, kokain veya narkotik)

3) Çoğul gebelik

4) Teratojene maruz kalma (örneğin, siklofosamid, valproik asit veya antitrombotik ilaçlar)

5) Bulaşıcı hastalıklar (örn. sıtma, sitomegalovirüs, kızamıkçık, toksoplazma, sifiliz)

6) Genetik ve yapısal bozukluklar (ör. trizomi 13, trizomi 18, doğuştan kalp hastalığı, gastroşizis)

7) Plasental bozukluklar ve kordon anomalileri (10)

2.2.3. IUGG Tanısı

İlk olarak, IUGG şüphesi ve kesinleştirilmesinde, gestasyonel yaşın belirlenmesi önemlidir. Erken gebelikte, ultrasonografi ile gestasyonel yaşın belirlenmesi daha yüksek doğruluk payı sahibidir. Özellikle CRL, ilk trimesterde gebelik yaşının belirlenmesinde 5-7 günlük bir hata ile doğru sonuç verebilir (16).

IUGG şüphesi varlığında, USG tanıyı kesinleştirme veya dışlamada kullanılmalıdır (17) Normal gebelik süresince, en az 3 kez USG incelemesi önerilmekte olup birinci trimesterde USG; 11 ve 14.haftalar arasında toplam fetus sayısı, gestasyonel yaşın belirlenmesi ve bununla birlikte anöploidi taraması için yapılır. 2. trimesterin ortalarında (20-24. haftalar) fetal büyümenin değerlendirilmesinin yanında, plasentanın lokalizasyonu, amniyotik sıvı miktarı ve servikal kanal değerlendirilmesi (transvajinal olarak) yapılır. 3.trimester başlarında ise (30- 32.haftalar), fetal büyüme eğrisini tekrar kontrol etmek, ayrıca amniyotik sıvı miktarı ve biyofizik parametreleri (hareket, solunum ve tonus) gözlemlemek için USG yapılır (18).

USG ile IUGG tanısı koymak için en sık kullanılan yöntem, fetal ağırlığın belirlenmesidir. AC ölçümü oldukça değişkendir çoğunlukla yumuşak dokudan oluştuğu için güvenilirliği azalmaktadır. AC ile birlikte BPD, HC, FL

değerlendirilmesi ile tahmini fetal ağırlığa (TFA) ulaşılabilir ve tanı koymada daha iyi bir belirteçtir (19,20).

IUGG tanı ve takibinde önemli yeri olan bir diğer parametre Doppler velosimetrisidir. Doppler kullanımıyla, hipoksi riskindeki büyümesi kısıtlanmış fetuslar tespit edilebilir. Maternal (uterin arterler), fetal- plasental (umbilikal arterler), ve fetal (orta serebral arter, duktus venozus, transvers sinüs) dolaşımın doppler ile değerlendirilmesi, plasental yetersizliğin ve oksijen azlığına bağlı ortaya çıkan fetal hemodinamik değişikliklerin değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır (21,22). Uterin arter doppler velosimetrisi, anormal plasenta gelişimini göstermede temel role sahiptir (19)

Gebelik yaşı için fetal ağırlığın <10. persentil veya gebelik yaşı için karın çevresinin (AC) <10. persentil sonografik tahmini en güçlü bulgudur. Doppler değerlendirmesi fetal büyümenin etiyolojisi hakkında fikir verebilir, umbilikal kordda artmış rezistans, end-diastolik akım kaybı perinatal mortalite sıklığı ile ilişkilidir ve doğum ile ilgili kararları etkileyebilir. Sonuç itibarıyla AC veya TFA <10 persentil olup eşlik eden umbilikal arter doppler akımı bozulması en çok kabul gören tanı yöntemidir (21–23)

IUGG tanımdan bağımsız olarak erken, geç, simetrik, asimetric olarak sınıflandırılabilir; Erken IUGG, konjenital anomalilerin yokluğunda 32. gebelik haftasından önce, geç IUGG ise konjenital anomalilerin yokluğunda 32. gebelik haftasından sonrasını ifade eder (21).

2.2.4. IUGG Tipleri

2.2.4.1. Simetrik ve Asimetrik IUGG

1. Simetrik IUGG: Kafa ve abdomen boyutunun her ikisinde de orantılı bir azalma vardır. Bu fetuslar, büyüme paternlerinin hücrel hiperplazi fazında, yani gebeliğin erken döneminde meydana gelen etiyolojik bir sebepten etkilenir (16,24).

2. Asimetrik IUGG: Gebeliğin geç dönemlerinde (30-32. haftalardan sonra, hücrel hipertrofi fazında) ortaya çıkar. AC anlamlı olarak azalmışken, BPD ve FL, gestasyonel yaşa göre büyüme eğrisinde 10. persantilin üzerinde kalmıştır(24).

Ayrıca plasental yetmezlik, asimetrik IUGG'nin primer etiyolojik faktörü olarak kabul edilmekte olup fetal hipoksemi ve asidemi, gelişme geriliğinin bu tipi ile ilişkilidir ve erişkin hayattaki kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (16,24).

2.2.4.2. Erken ve Geç Başlangıçlı IUGG

IUGG uluslararası Delphi konsensu ile (Tablo 1) (27) tanı anındaki gebelik yaşına göre, erken başlangıçlı IUGG (<32 hafta) ve geç başlangıçlı IUGG (\geq 32 hafta) diye sınıflandırılmıştır. Bunun nedeni ise bu iki tip arasındaki şiddet ve hastalığın takibinde farklılık; doppler bulguları, komplikasyonlarla birliktelik, plasental bulgular ve tedavideki farklılıklara dayanmaktadır (17). Erken başlangıçlı IUGG prevalansı %0,5- 1 olup, genellikle daha şiddetlidir ve geç başlangıçlı IUGG'ye göre anormal umbilikal arter doppler bulgusu eşlik etme ihtimali daha yüksektir. Altta yatan plasental patoloji sıklıkla erken başlangıçlı preeklampsi vakalarına benzerdir, bu da erken başlangıçlı IUGG ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi açıklar. Bu nedenle, erken başlangıçlı IUGG saptanması genellikle daha kolaydır. Erken başlangıçlı IUGG vakalarındaki ana zorluk, ölü doğum ve prematürite gibi zıt riskler arasındaki optimal dengeyi belirleyerek doğum zamanının planlanmasıdır(16,24). Geç başlangıçlı IUGG, %5-10 prevalansı ile erken başlangıçlı IUGG'den daha yaygın ve genellikle daha hafiftir, preeklampsi ile ilişkili olma olasılığı daha düşük ve çoğunlukla normal umbilikal arter doppleri eşlik eder. Bu nedenle, geç başlangıçlı IUGG ile ilgili zorluk tanıdır, yine de doğumun zamanlamasının geç preterm veya term dönemlerinde yapıldığı göz önüne alındığında yönetimi nispeten daha basittir (16,17,21).

Tablo 1: Delphi konsensusu, erken/ geç IUGG (25)

Erken Başlangıçlı IUGG (<32 hafta, konjenital anomali yokluğunda)	Geç Başlangıçlı IUGG (≥32 hafta, konjenital anomali yokluğunda)
AC/TFA <3p ya da UA-EAK Veya 1. AC/TFA <10p ve eşlik eden 2. UtA-PI >95p ve/veya 3. UA-PI>95p	AC/TFA <3p Ya da aşağıda ki 3 durumdan 2'sinin eşlik etmesi 1. AC/TFA <10p 2. AC/TFA değişiminin büyüme eğrisindeki 2 çeyreği geçmesi 3. CPR< 5p veya UA-PI>95p

p, persentil; AC, karın çevresi; TFA, tahmini fetal ağırlık; UA-PI, Umbilikal arter pulsatil index; EAK, end-diyastolik akım kaybı; UtA-PI, Uterin arter pulsatil index; CPR, serebroplasental oran. Gordjin ve ark, 2016

2.2.5. IUGG İnsidans ve Prevalansı

Hem gelişim geriliği olan (IUGG) bebekler hem de yapısal olarak küçük normal bebekler (SGA) için çoğu zaman ortak tanım kullanıldığından literatürü taramak zor olmakla birlikte IUGG insidansının hesaplanandan çok daha fazla olduğu düşünülmektedir; düşük orta gelirli ülkelerde %19.3 gelişmiş ülkelerde ise %10'dur. Prenatal IUGG 'nin tanınması, ölü doğumu önlemede en önemli faktörlerden birisidir çünkü %30'u IUGG/SGA ilişkilidir (26,27).

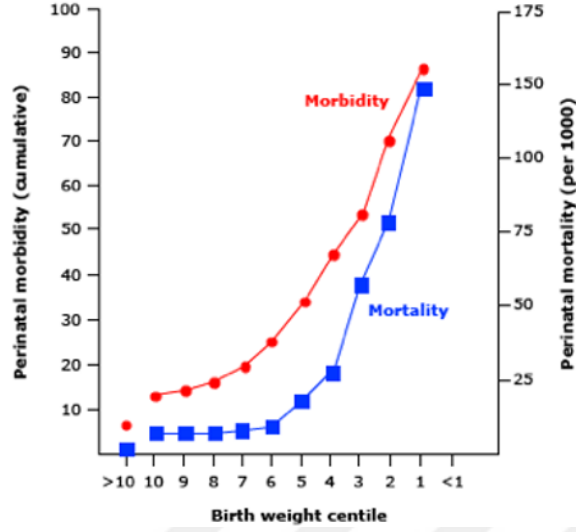
2.2.6. IUGG Patofizyoloji

Altta yatan temel patofizyolojik mekanizma uteroplazental yetmezliğe bağlı fetüs beslenmesinin yetersiz kalmasıdır. Fetusun hipoksiye karşı verdiği yanıt gebelik haftasına göre farklılık gösterir ve hipoksiye karşı ilk yanıt serebral vazodilatasyondur (Beyin koruyucu etki). Serebral direnç azaldığı için dopplerde MCA-PI (middle cerebral arter pulsatile index) azalır ve bu önemli bir tanısal değerlendirmedir.(28,29)

Umblikal venöz akım azaldığında fetus karaciğerinden kalbe yönlendirilen akım sebebiyle karaciğer boyutu azalır ve fetal abdominal çevre (AC) ölçümü geri kalır. Bu IUGG'nin ilk biyometrik işaretidir. MCA PI önce azalır, ilerleyen zamanda beyin koruyucu etki kaybolunca normalleşir ya da artabilir. Plasental vasküler direncin artmasına bağlı olarak umblikal arter (UA) dopplerinde end-diyastolik akım kaybı veya ters akım oluşabilir. Oksijen azlığı kalbe kan akışının artmasına neden olur ve ductus venosus progresif bir şekilde dilate olur. Sonuç olarak dopplerde DV akımı kaybolur ya da revers akım oluşur. Non-stres test nonreaktifleşir ve geç deselerasyonlar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, fetal doppler ve biyofizik profil bulguları birbirinden bağımsız olarak da bozulabilir. Bu bulgular fetusun preterminal dönemde olduğunu düşündürür(19).

2.2.7. IUGG ile İlişkili Riskler

IUGG ile ilişkili en ciddi komplikasyon ölü doğumdur, persentil ile ölü doğum riski arasında ters orantı vardır, ölü doğum erken preterm dönemde termden daha belirgindir (30). IUGG, iatrojenik erken doğumun önemli bir nedenidir, çünkü erken doğum, şiddetli IUGG vakalarında ölü doğumun önlenmesi için ana ve belki de tek strateji olmaya devam etmektedir (31)IUGG aynı zamanda spontan erken doğum için bağımsız bir risk faktörüdür (31). IUGG ile ilişkili diğer obstetrik komplikasyonlar arasında preeklampsi ve plasenta dekolmanı yer alır, çünkü bu durumların patofizyolojisi daha önce de bahsettiğimiz gibi sıklıkla yakından ilişkilidir(14). Preterm bebeklerde IUGG'nin de bulunması, solunum morbiditesi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve metabolik bozukluklar gibi prematüre bebek komplikasyonlarının riskini daha da artırır(1). Term bebeklerde IUGG, düşük kord arter pH'sı, düşük Apgar skoru, hipoglisemi, hipotermi ve sarılık gibi yenidoğan komplikasyonları riskini artırır. Büyüme geriliği olan bebekler nöro-gelişimsel bozukluk ve bulaşıcı olmayan hastalıklar gibi uzun vadeli komplikasyonlar açısından risk altındadır (1) Şekil 1'de görüldüğü gibi IUGG şiddeti arttıkça perinatal morbidite ve mortalite artar.(32)



Şekil 1: IUGG'li fetüs, perinatal mortalite ve morbidite (32)

2.2.8. İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Gebeliğin Yönetimi ve Monitörizasyonu

IUGG'nin altında yatan en yaygın etiyoloji plasental disfonksiyondur. Asıl yönetim zorluğu erken doğumla ilişkili neonatal morbidite ve mortaliteye karşın takip edilen fetüslerde ise, ani fetal genel durum bozukluğu ve ölü doğum riskinin olmasıdır (33,34). Geç başlangıçlı (≥ 32 hafta) IUGG'li fetüslerde kardiyovasküler sistemdeki kötüye gidişin belirtileri ön planda serebral dolaşımının ve az da olsa umbilikal arter doppler değişikliklerinin olması ile karşımıza çıkar (33,34)

IUGG belirlendikten sonra, temel yönetim; fetal takibin iyi yapılması ve doğum için uygun zaman ve durumların belirlenmesidir (31)

Fetal takibin birincil amacı, fetal durumun bozulmasını erken safhada tespit ederek ölü doğumun önlenmesidir. Bu durumda takip testlerinin iyi bir şekilde yapılması, gerektiği zaman doğum kararı verilmesi önemlidir. Doğum kararı verecek kadar kötü durumda olmayan fetüsler yakın takip ile izlenmelidir. İzlem sırasında kullanılan fetal takip testleri; fetal hareketlerin takibi, non-stress test (NST), ultrason görüntüsü ile fetal hareketlerin izlenmesi ve amniyon sıvı miktarının değerlendirilmesi ve doppler ölçümü ile fetal arter ve venöz dolaşım sisteminin değerlendirilmesi şeklindedir(29,33).

IUGG ile komplike olan gebelikleri izlemek için evrensel olarak fetal kalp hızı takibi önerilir NST olarak da bilinen antepartum kardiyotokografi tek başına veya amniyon sıvı ölçümüyle birlikte veya beş komponentli biyofizik profili ölçümü ile birlikte değerlendirilebilir(21). Herhangi bir ek bilgi olmadan, ampirik olarak haftada iki kez NST önerilir. Amniyotik sıvı veya doppler parametrelerinin değerlendirilmesi, daha ileri derecede bir fetal risk görüldüğünde ve doğum kriterlerinin henüz karşılanmadığı durumlarda sıklıkla değerlendirilebilir. Reaktif olmayan bir NST, hipoksi için düşük spesifiteye sahip olsa da fetal durumu belirlemek için uyanık olmalı ve fetal davranışın neden olduğu fetal kalp hızı varyasyonlarını ayırt etmek için ek testler yapılması gerekmektedir (13,21,22)

2.2.8.1. Amniyotik Sıvı Hacminin Ultrason Ölçümü

İzole amniyotik sıvı hacmi değerlendirmesi IUGG yönetim kararları için önerilmez. Amniyotik sıvı hacminde bir azalma; ilerleyici plasental disfonksiyon, hipoksiye yanıt olarak, fetal oligüri ve ayrıca membran rüptürü sonucu ortaya çıkabilir(35).Oligohidramnioz, ultrasonla ölçülen dört kadranlı amniyotik sıvı indeksinin 5 cm'nin altında ve/veya buna eşit olması veya maksimum dikey olarak ölçülen tek amniyotik sıvı cebinin 2 cm'nin altında veya buna eşit olması olarak tanımlanabilir. İkinci ölçümün kullanımı daha çok önerilmekte olup, aşırı oligohidramnioz teşhisini azaltır (36,37). Oligohidramnioz, artmış intrapartum fetal kalp hızı anormallikleri, sezaryen ihtiyacı ve düşük 5 dakikalık Apgar skorları ile ilişkilidir, ancak doğumda asidoz ile ilişkili değildir (38)

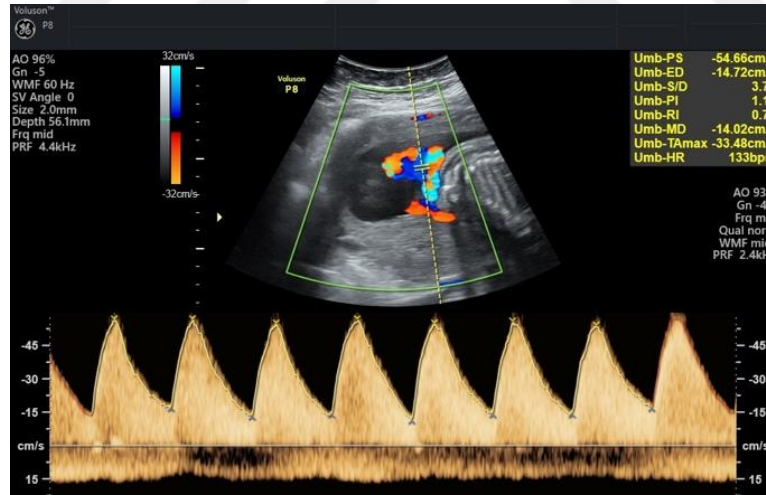
2.2.8.2. Doppler ile Değerlendirme

2.2.8.2.1. Umbilikal Arter Doppleri: Umbilikal arter doppleri, plasental disfonksiyonun hemodinamik yönünü değerlendirdiği için IUGG' nin takibinde önerilir (10).Yüksek villöz kan akımı direnci, ağırlıklı olarak erken başlangıçlı IUGG'de bulunan plasental patoloji ile ilişkili olduğundan, umbilikal arter doppler, geç başlangıçlı IUGG'de güvenilir değildir(10,18,23)

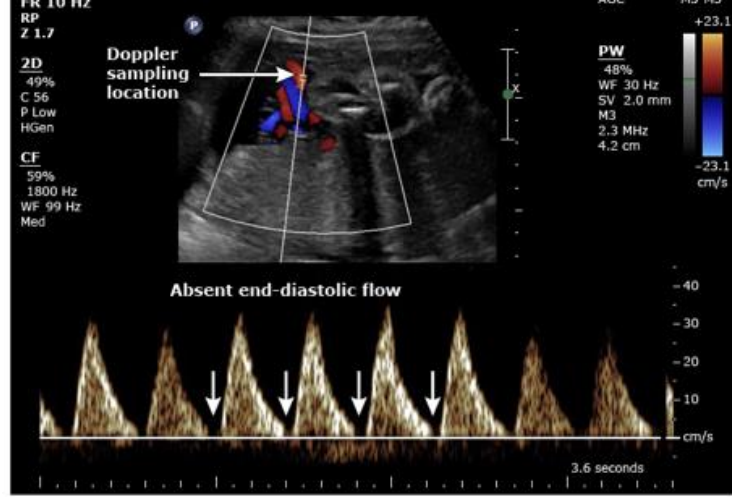
Umbilikal arter doppler dalga formu, pulsatilite indeksi (PI) kullanılarak veya diyastol sonu akım kaybı varlığı veya ters akımın görsel sınıflandırması ile

gösterilebilir. Artan derecelerde plasental kan akışı direnci ile anormal umbilikal arter dalga formu, yüksek pulsatilite indeksine, diyastol sonu akım kaybı varlığı (şekil 3) (25) veya ters akım varlığına (şekil 4) (25) göre tanımlanır. Plasental kan akımı direnci yükselmesinin derecesi, erken başlangıçlı IUGG'de klinik ilerleme hızı ve ölü doğum riskini belirleyen ana faktördür (18,39,40). Umbilikal arter pulsatilite indeksi yükseldiğinde diyastol sonu akım hala mevcutsa, ortalama olarak 2 hafta güvenli takip yapılabilir. Diyastol sonu akım kaybı meydana geldiğinde, ortalama olarak 5 günden sonra kardiyovasküler bozulma ilerler ve ölü doğum için risk oranı ortalama 3,6 olur. Diyastol sonu ters akım (reverse akım) oluştuğunda, fetal iyilik halinin bozulması için beklenen süre 2 gündür ve ölü doğum için ağırlıklı olasılık oranı %50 lere kadar yükselir ve fetüs 32 hafta üzerinde ise acil doğum önerilir(41).

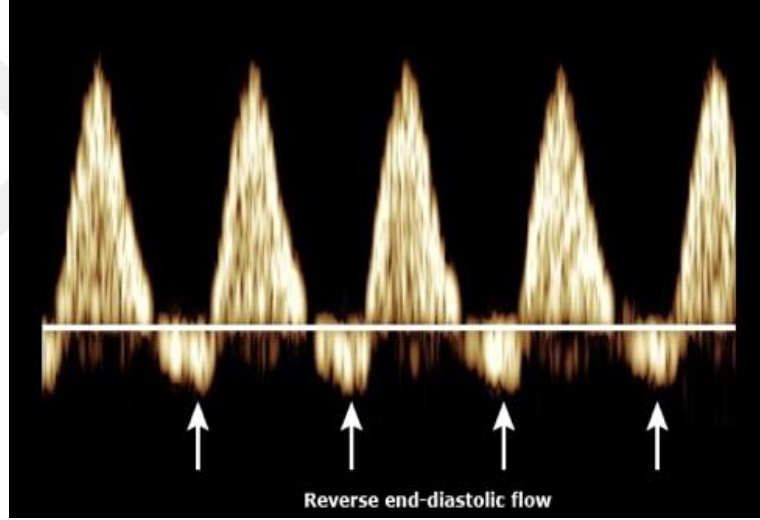
Normal umbilikal arter doppler ölçümü olan hastalarda (şekil 2)(20), doppler ölçümünü tekrarlamak için önerilen sıklık, haftada bir ile iki haftada bir arasında değişmektedir. Bununla birlikte, diyastol sonu akım kaybı geliştiğinde, doğum kriterleri karşılanmadıkça, haftada en az iki kez ve diyastol sonu ters akım için haftada en az üç kez doppler takibi önerilir (42)



Şekil 2: Normal umbilikal arter doppler görüntüsü (18)



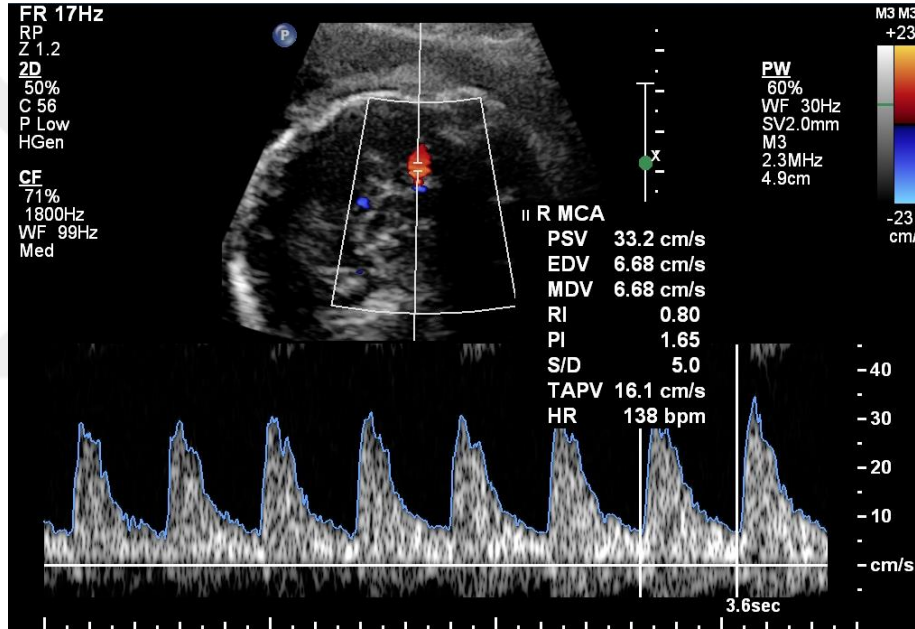
Şekil 3: IUGG’de umbilikal arterde end-diastolik akım kaybı (23)



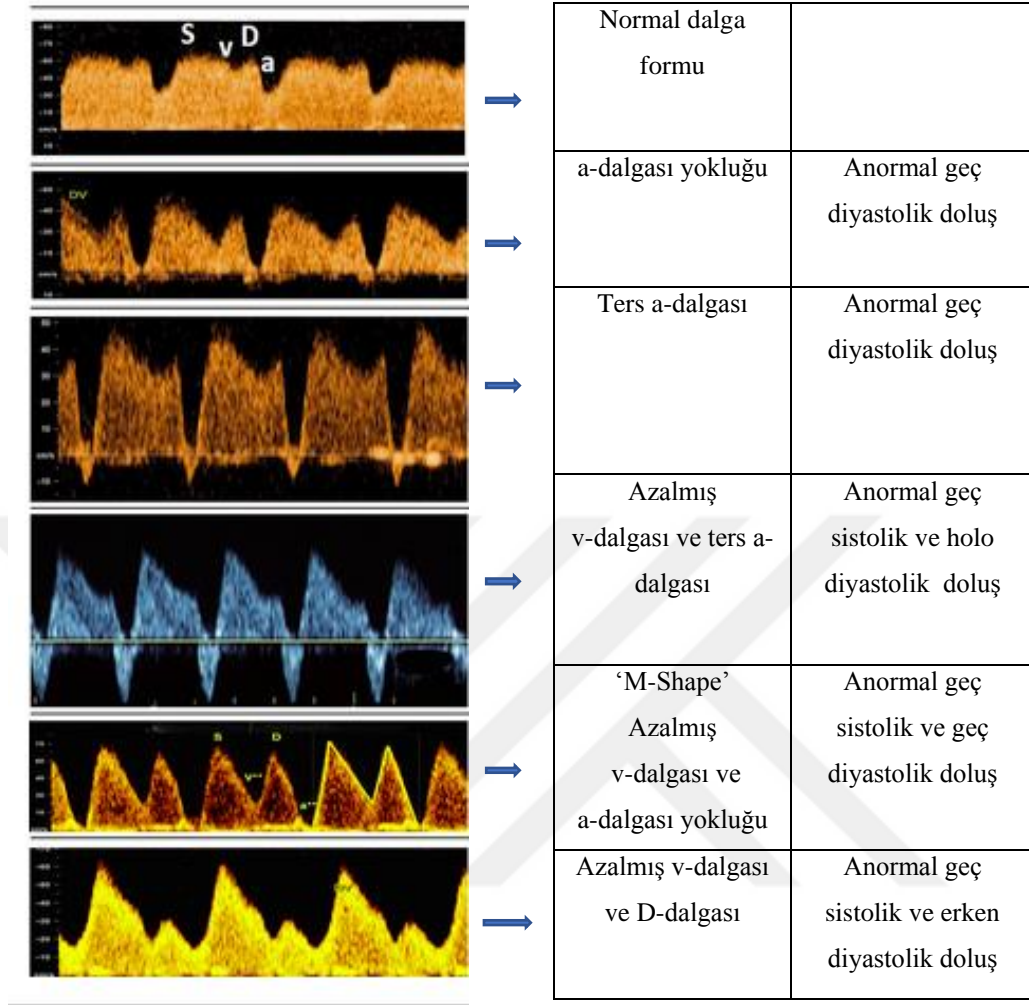
Şekil 4: IUGG’de umbilikal arterde ters akım (23)

2.2.8.2.2. Orta Serebral Arter (MCA) Doppleri: Geç başlangıçlı IUGG de izlem için orta serebral arter doppleri önerilmektedir. (şekil 5) (20) Umbilikal arter ve orta serebral arter pulsatilite indeksinin eş zamanlı ölçümü, CPR’nin hesaplanmasını sağlar. Fetal umbilikal arter pulsatilite indeksi ile orta serebral arter pulsatilite indeksi (MCA-PI) arasındaki orana serebroplasental oran (CPR) denir. CPR, plasental yetmezliğin erken evrelerinde fetal kan akışının yeniden dağılımını temsil eder; dahası, olumsuz intrapartum ve neonatal sonuçlar için öngörücü değeri vardır. Ancak, CPR için uluslararası kabul görmüş referans aralıkları eksiktir(43). Hem CPR hem de

MCA PI, fetal hipoksemiye yanıt olarak azalır ve bu nedenle, villöz kan akımı direncinin anormal bir umbilikal arter PI oluşturacak kadar yükselmediği gebeliklerde bile plasental bozulmayı gösterir. Normal umbilikal arter doppleri olan term SGA fetüslerin yaklaşık %20'sinde azalmış bir MCA-PI vardır, bu da intrapartum stress, kötü neonatal geçiş ve daha yüksek sezaryen oranı ile ilişkilidir(44,45). Geç başlangıçlı IUGG'de kardiyovasküler bozulma anormal MCA doppler ile karakterizedir. Bu nedenle, MCA doppler ölçümünün önemli bir rolü ise, normal umbilikal arter doppler ölçümü olan hastalarda risk tahmini yapmak için faydalı olabilmektedir (46). MCA PI için haftada en az iki kez ölçüm tavsiye edilir (42)



Şekil 5: Normal MCA doppler görüntüsü (18)



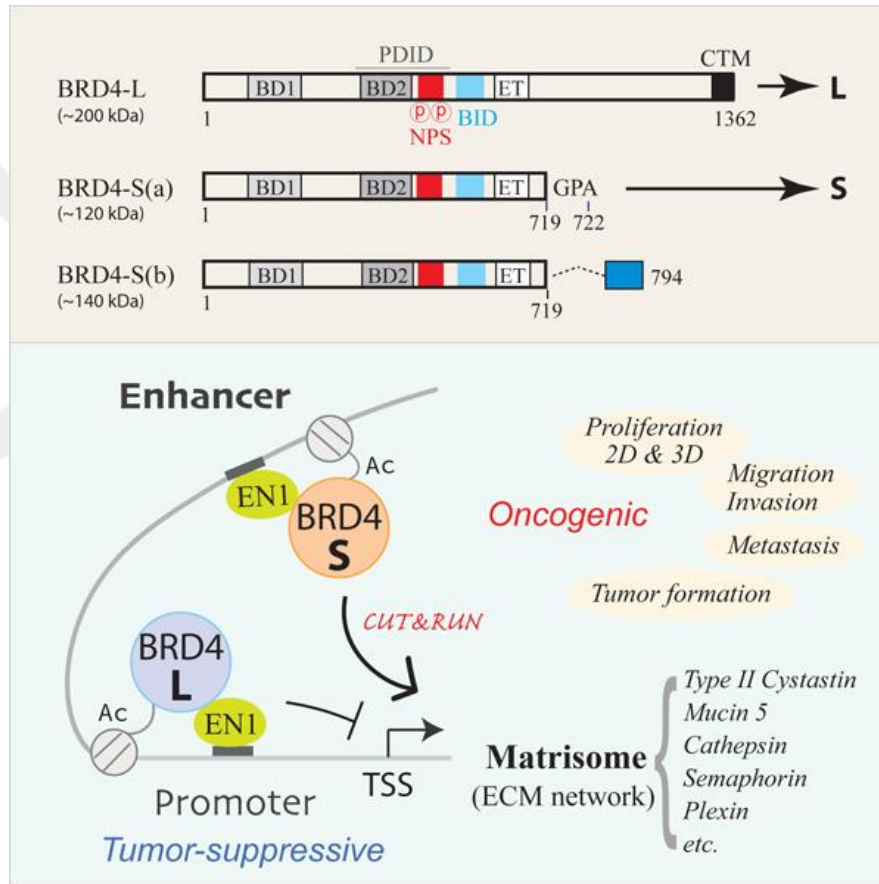
Şekil 7: Normal ve anormal duktus venosus doppleri (54)

2.3. BROMODOMAIN-CONTAINING PROTEİN 4 (BRD4)

BRD4, embriyogenez ve kanser gelişimi sırasında çok önemli bir rol oynayan transkripsiyonel ve epigenetik bir düzenleyicidir. Bromodomainler ve Ekstraterminal (BET) ailesinin (BRD2, BRD3 ve testis-ovaryuma özgü BRDT) diğer üyeleri gibi BRD4, iki bromodomain (BD1, BD2) ile karakterize edilir. BD'ler, histonlar dahil olmak üzere hedef proteinler üzerindeki asetillenmiş lizin kalıntılarına bağlanır (6). Çok sayıda asetillenmiş kalıntıya sahip proteinler için afiniteleri daha yüksek olan BRD4 ve diğer BET proteinleri, kromatin boyunca hiper-asetillenmiş histon bölgeleri

ile etkileşime girerek, transkripsiyonel olarak aktif düzenleyici elementler üzerinde birikir ve hem başlatma hem de uzama adımı gen transkripsiyonunu teşvik eder.

BRD4 ilk olarak, hücre döngüsü ilerlemesini sağlamak için hücre döngüsünün G1 fazında transkripsiyonunun gerekli olduğu genleri işaretlemek için mitoz sırasında kromozomlarla birleşen bir hücre döngüsü kontrol proteini olarak tanımlandı. Böylece BRD4'ün transkripsiyon düzenlemesindeki katkısı ve karmaşıklığı artarak ilgi odağı haline gelmiştir.



Şekil 8: BRD4 transkripsiyon üzerindeki etkisi(57)

BRD4'ün transkripsiyonel aktivitesi, embriyogenez esnasında, ve ayrıca hücre kimliğinin belirlenmesi için esastır. Embriyogenezin erken evrelerinde, Nanog ve OCT4 gibi transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek veya onlarla iş birliği yaparak

embriyonik kök hücrelerin kendi kendini yenilemesini ve pluripotensi korumak için BRD4 varlığı gereklidir.

BRD4, trofoblastlardan bol miktarda eksprese edilirken, beyin, testis, yumurtalık, plasenta, akciğer ve karaciğerde daha düşük seviyelerde eksprese edilir. BRD4, sinsityotrofoblast, fetal kapillerleri döşeyen endotelial hücreler ve placentadaki stromal hücrelerde bulunur (58).

Farelerde, BRD4-boş embriyolar, iç hücre kütlelerini koruyamamaları nedeniyle implantasyondan kısa bir süre sonra ölürlür. Daha sonra geliştirme sırasında BRD4, soy spesifik genlerin seçici düzenlenmesi yoluyla hücre kimliğinin belirlenmesi için gereklidir. Lee ve meslektaşları, iki koşullu nakavt fare modelini kullanarak, adipogenez ve miyogenez için BRD4 ifadesinin gerekli olduğunu gösterdi (57).

Bu yeni protein pek çok kanser türünde incelenmiştir. Özellikle BRD4 şu anda klinik deneylerde BET inhibitörlerinin önemli bir hedefidir ve kanser tedavisinde çığır açacağı düşünülmektedir (59). Ancak literatürde obstetrik açıdan bugüne kadar yalnızca birkaç çalışmada preeklampsi, preterm eylem gibi durumlarda plasental ekspresyonu üzerinde de incelenmiştir (6,58,60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışması şeklinde tasarlanmış olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğumhane Servisi ve Riskli Gebelik bölümüne yatan, ACOG 2021 kriterlerine ve çalışmaya dahil etme/dışlama kriterlerine uygun 39 IUGG gebe ve TFA'ya göre %10-90 persantil aralığında olan dahil etme/ dışlama kriterlerine uygun 39 normal gebe olmak üzere 78 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çoğul gebelikler, <18 ve >35 yaş olan gebeler, VKİ>35, kronik, mental, fiziksel hastalık öyküsü olanlar, ciddi renal, hepatik, gastrointestinal akut/kronik inflamatuvar hastalık, hipertiroidi, hipotirodi, hipertansiyon, tip1/2 DM, PKOS, malignansi öyküsü olanlar, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, makrozomik fetus sigara alkol kullanan gebeler, çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubunu; gebelik izlemleri boyunca IUGG dışında tanı konmuş hiçbir maternal ya da fetal hastalığı bulunmayan, 32 haftanın üzerinde izole IUGG tanısı almış, TFA'sı 10. persentilin altında olan, düzenli takipli dışlama kriterlerine uygun tekil geç IUGG grubu gebelikler oluşturdu. Kontrol grubunu ise; gebelik izlemleri normal seyreden, düzenli takipli, TFA'sı 10.-90. persentiller arasında ve dışlama kriterlerine uygun tekil gebelikler oluşturdu.

Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanarak ya da bilinmiyor ise 11-14. hafta CRL ölçümüne göre tespit edildi. SAT 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. IUGG, TFA'nın gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlandı. Tüm gebelere tarafımdan aynı ultrason cihazı kullanılarak fetal biyometrik ölçümler (BPD, AC, FL, amniyotik mayi indeksi ölçümü), fetal solunum-tonus-hareketlerinin değerlendirilmesi, umblikal arter ve orta serebral arter doppler ölçümleri yapıldı. BPD, AC ve FL ölçümleri kullanılarak TFA hesaplandı. TFA'nın hangi persentilde olduğu, Hadlock büyüme eğrilerine göre hesaplandı (61)

Annenin demografik verileri (yaş, boy, kilo, VKİ, gravida, parite, eğitim durumu, doğum şekli, gebelikte alınan kilo), yatışta rutin alınan tam kan

(HB,WBC,PLT) ve biyokimya parametreleri (ALT,AST,Üre,kreatin) not edildi, çevre şartlarından hızlı etkilenen moleküller olması nedeniyle hemen santrifüj cihazı ile 3000 devirde 10 dk süreyle santrifüj edildi Santrifüj sonrasında serum örnekleri, kitteki öneriler doğrultusunda -80°C' de muhafaza edildi.

BRD4 Test Prensipleri; bu kit, enzim bağlantılı immünosorbent testidir (ELISA). Plaka, insan BRD4 antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan insan BRD4'ü eklenir ve kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlanır.

Daha sonra biyotinlenmiş insan BRD4 Antikoru eklenir ve numunedeki İnsan BRD4'üne bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve bu da biyotinlenmiş İnsan BRD4 antikoruna bağlanır.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP'ler bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve renk, BRD4 miktarıyla orantılı olarak gelişir.

Reaksiyon, asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve 450 nm'de absorbans ölçülür.

BRD4 düzeyleri Human Bromodomain-containing protein 4 ELISA assay kiti ile (BT; E6569Hu) 450nm absorbansta otomatik ELISA okuyucu (Microplate reader: BIO-TEK EL X 800-Aotu strip washer: BIO TEK EL X 50) ile ölçüldü. Intrassay :5.82 CV%, Interassay: <10 CV% idi

Yenidoğanların doğum verileri kaydedildi. Bebeklerin doğumdaki 1. ve 5. dakikadaki Apgar skorları, doğum kiloları, cinsiyetleri, doğumun şekli (vajinal yolla veya sezaryenle) hastanemiz ORİGO-HBYS sistemi bebek sayfası verilerinden elde edildi. Çalışmamızda IUGG tanılı anne kan serumu ile kontrol grubu olan 32 hafta sonrası normal gebelerin kan serum BRD4 düzeyleri kıyaslandı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma 78 gebe üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 26 programına aktararak çalışılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) verilmiştir. Öncelikle sayısal ölçümler için normal dağılıma Shapiro-wilk testi ile bakılmıştır. Gruplar arasında ölçümler arasında fark olup olmadığına normal dağılıma uygun parametrelerde “bağımsız örneklem t testi ve bağımlı örneklem t testi ile, normal dağılıma uygun olmayan parametrelerde ise Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi ile bakılmıştır. İki sayısal değişken arasında ilişki için ise spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlılık kabul edilmiştir.

Araştırmanın güç analizinde G.POWER 3.1 Programı kullanılarak effect size 0.8, alfa düzeyi 0.05, güç %95 alınıp 39 IUGG olan gebe ve kontrol grubu olarak 39 normal gebe olmak üzere toplam 78 gebe dahil edildi.

3.2. ETİK

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir (20.04.2022;KN:61). 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.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, IUGG tanısı alan (TFA <10. persentilin altında) 39 gebe "çalışma (IUGG)" grubunu ve rutin gebelik izlemi yapılmakta olan 39 gebe "kontrol" grubunu oluşturacak şekilde toplam 78 gebe dahil edildi. Çalışma ve kontrol grupları, demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı.

Tablo 2’de gösterildiği gibi kontrol ve IUGG grupları açısından boy, kilo, VKİ, gebelikte alınan kilo, gravida, abort ve doğum şekilleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta ($p>0.05$) iken gruplar arasında eğitim durumu, parite ve yaşayan çocuk sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Buna göre, kontrol grubunda ilköğretim ve altı mezun oranı deney grubuna göre ve deney grubunda lise mezunu oranı kontrol grubuna göre daha yüksektir. Kontrol grubunda 2 ve üzeri doğum yapanların oranı deney grubuna göre daha yüksektir. Ayrıca kontrol grubunda 2 ve üzeri yaşayan çocuk oranı deney grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 2. IUGG ve kontrol grubu ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	IUGG	Kontrol	Test	p
	ort±ss medyan (min- maks)	ort±ss medyan (min- maks)		
Boy(cm)	159.79±7.41 160 (142-175)	161.21±6.33 163 (145-170)	-0.904 ¹	0.369
Kilo (kg)	73.36±17.59 67 (50-144)	78.13±16.31 76 (50-116)	-1.726 ²	0.084
VKİ	28.51±5.62 27.03 (20.81-48.67)	29.97±5.52 29.41 (22.14-43.13)	-1.314 ²	0.189
Gebelikte alınan kilo (kg)	8.62±5.32 8 (0-24)	7.622±4.15 7 (0-18)	0.925 ¹	0.358

Tablo 2. (Devamı) IUGG ve kontrol grubu ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		IUGG		Kontrol		Test	p
		ort±ss medyan (min- maks)		ort±ss medyan (min- maks)			
		n	%	n	%		
Eğitim durumu	İlköğretim ve altı	6	15.4	21	53.8	15.782 ³	0.000*
	Lise	29	74.4	12	30.8		
	Ön lisans/Lisans	4	10.3	6	15.4		
Gravida	1	18	46.2	8	20.5	6.332 ³	0.097
	2	9	23.1	11	28.2		
	3	6	15.4	8	20.5		
	4	6	15.4	12	30.8		
Parite	0	22	56.4	9	23.1	11.495 ³	0.003*
	1	11	28.2	12	30.8		
	2	6	15.4	18	46.2		
Abort	0	28	71.8	27	69.2	0.129 ³	0.937
	1	4	10.3	5	12.8		
	2	7	17.9	7	17.9		
Yaşayan	0	23	59.0	9	23.1	12.307 ³	0.002*
	1	10	25.6	12	30.8		
	2	6	15.4	18	46.2		
Doğum şekli	NSD	17	43.6	22	56.4	1.282 ³	0.258
	C/S	22	56.4	17	43.6		

1: Bağımız örneklem t testi, 2:Mann Whitney U testi, 3:Ki kare testi, *:p<0,05
;NSD,normal spontan doğum;C/S,Sezaryen doğum;VKİ,vücut kitle indeksi;IUGG,İntrauterin gelişim geriliği

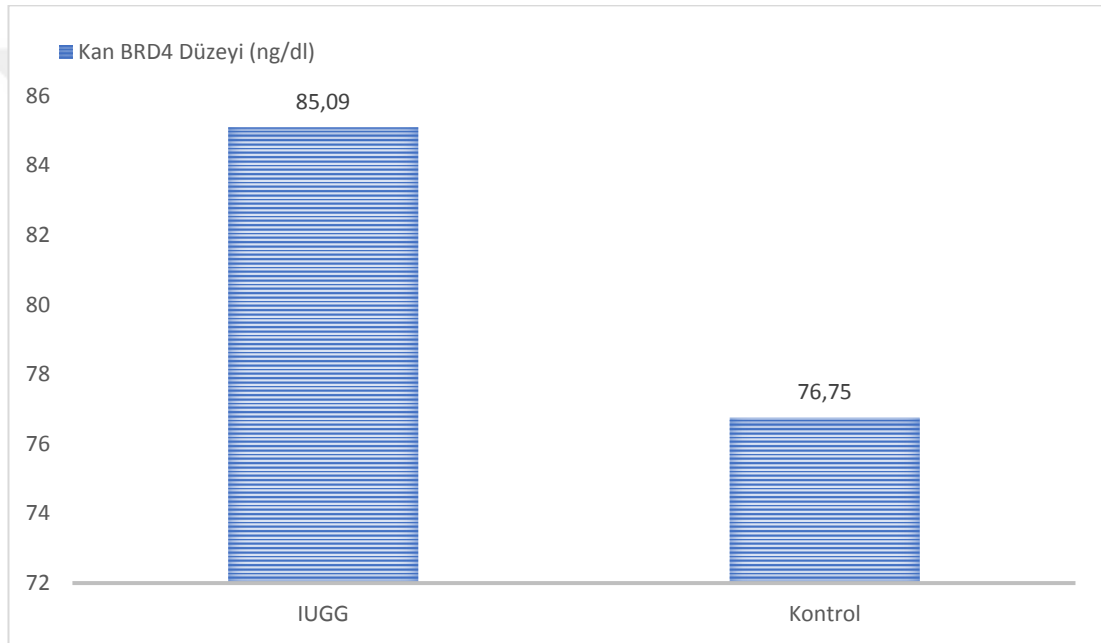
Tablo 3 ve şekil 9’da görüldüğü gibi IUGG ve kontrol grubu arasında BRD4 düzeyi anlamlı olarak farklı bulunmuştur. IUGG olan anne kanında BRD4 ekspresyonu artmış halde izlenmiştir.

Tablo 3. Kontrol ve IUGG grupları arasındaki BRD4 ilişkisinin incelenmesi

	Kontrol	IUGG	Test	p
	Ort±SS** medyan (min-maks)	ort±SS** medyan (min-maks)		
BRD4 (ng/dl)	134,65±177,92 76,75 (49,28-897,02)	250,66±335,43 85,09 (65,37-1354,74)	-1,009 ¹	0,003*

1: Mann Whitney U testi, 2:Ki kare testi, *:p<0,05 ; **:ss:standart sapma

IUGG,intrauterin gelişim geriliği;BRD4,Bromadomain-containing protein 4



IUGG, intrauterin gelişim geriliği;BRD4,Bromadomain-containing protein 4

Şekil 9: IUGG ve kontrol grubunda kan BRD4 düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında APGAR skorları, bebeğin cinsiyeti, yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı, anestezi şekli, transfüzyon ihtiyacı, postpartum enfeksiyon ve kullanılan ilaç durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta ($p>0.05$) iken gruplar arasında IUGG percentil (AC'ye ve TFA'ya göre), umbilikal arter S/D, umbilikal arter PI, MCA-PI, tahmini fetal ağırlık, doğum haftası, yenidoğan kilosu, oligohidroamnioz, geçirilen operasyon ve postpartum hastanede kalış süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$).

Tablo 4’de görüldüğü gibi kontrol grubunda AC’ye ve TFA’ya göre olan IUGG percentil ve tahmini fetal ağırlık, doğum haftası, yenidoğan kilosu IUGG grubuna göre daha yüksek iken, IUGG grubunda umblikal arter S/D, umblikal arter PI, MCA-PI kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu da IUGG’de beklenen düşük doğum ağırlığı ve yüksek doppler bulgusunu açıklar niteliktedir. Ayrıca IUGG grubunda oligohidroamnioz oranı, sezaryen ameliyat olma oranı, hastanede 2 gün ve üzerinde kalma oranı kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 4. IUGG ve Kontrol grupları ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Deney	Kontrol	Test	p
	ort±ss medyan (min- maks)	ort±ss medyan (min- maks)		
IUGG Persentil (AC)	2.29±1.87 1.5 (0.5-8)	63.91±16.47 65 (28-91)	-7.613 ¹	0.000*
IUGG Persentil (TFA)	6.2±7.23 4 (0.3-33)	69.67±12.47 70 (45-95)	-7.610 ¹	0.000*
Umblikal Arter S/D	3.11±0.87 3.04 (1.84-5.54)	2.07±0.63 2.14 (1.15-3.67)	-5.192 ¹	0.000*
Umblikal Arter PI	1.05±0.26 1.02 (0.59-1.58)	0.93±0.21 0.9 (0.5-1.82)	-2.364 ¹	0.018*
MCA-PI	1.98±0.93 1.69 (0.89-6.63)	1.6±0.56 1.5 (0.8-3.2)	-2.414 ¹	0.016*
TFA (gram)	2050.51±375.41 2042 (904-3087)	3183.85±442.78 3250 (1790-3900)	-6.802 ¹	0.000*
Doğum Haftası	36.7±1.56 37 (29.14-39.57)	39.03±1.19 39 (37-41.14)	-6.598 ¹	0.000*
Yenidoğan Kilosu (gram)	2253.95±292.1 2270 (1085-2640)	3333.85±365.04 3315 (2790-4520)	-7.601 ¹	0.000*
Apgar 1	8.77±0.99 9 (3-9)	8.74±1.29 9 (1-9)	-0.373 ¹	0.709
Apgar 5	9.87±0.52 10 (7-10)	9.77±1.13 10 (3-10)	-0.011 ¹	0.991

Tablo 4. (Devamı) IUGG ve Kontrol grupları ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Deney		Kontrol		Test	p
		Ort±SS		Ort±SS			
		medyan (min-maks)		medyan (min-maks)			
		n	%	n	%		
Oligohidroamnioz	Yok	33	84.6	39	100.0	6.500 ²	0.025*
	Var	6	15.4	0	0.0		
Cinsiyet	Kız	22	56.4	16	42.1	1.576 ²	0.209
	Erkek	17	43.6	22	57.9		
YDYB İhtiyacı	Yok	38	97.4	37	97.4	0.000 ²	1.000
	Var	1	2.6	1	2.6		
Anestezi şekli	Yok	16	41.0	23	59.0	2.513 ²	0.113
	Spinal	23	59.0	16	41.0		
Transfüzyon İhtiyacı	Yok	38	97.4	36	92.3	1.054 ²	0.615
	Var	1	2.6	3	7.7		
PP enfeksiyon	Yok	39	100.0	34	87.2	5.342 ²	0.055
	Var	0	0.0	5	12.8		
İlaç Kullanımı	Yok	35	92.1	38	97.4	1.444 ²	0.486
	Aspirin	2	5.3	1	2.6		
	Oksapar	1	2.6	0	0.0		
Geçirilmiş Operasyon	Yok	16	41.0	30	76.9	13.019 ²	0.005*
	C/S	22	56.4	7	17.9		
	Meme	1	2.6	1	2.6		
	Appemdek tomi	0	0.0	1	2.6		
PP Hastanede Kalış	1	13b	33.3	23	59.0	5.159 ²	0.023*
	2	26	66.7	16	41.0		

1: Mann Whitney U testi, 2:Ki kare testi, *:p<0.05;SS , standart sapma

PP, Postpartum; YDYB, Yenidoğan Yoğun Bakım; CS, Sezaryen Doğum; IUGG, İntrauterin gelişim geriliği

Tablo 5’de de görüldüğü üzere gruplar arasında HB, WBC, PLT, ALT, AST, üre ve kreatin ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta ($p>0.05$) iken doğum öncesi ve sonrası HB, WBC ve PLT değerlerinin ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Buna göre, kontrol ve IUGG gruplarında HB ve PLT ölçüm ortalamaları zamanla azalış göstermekte iken WBC ölçüm ortalaması zamanla artış göstermektedir. Bu durum postoperatif ve postpartum dönemde beklenen sonuçlardır.

Tablo 5. IUGG ve kontrol grubu ile kan parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	IUGG	Kontrol	Test	p
	Ort±SS medyan (min- maks)	Ort±SS medyan (min- maks)		
Doğum Öncesi HB	11.62±1.24 11.7 (8.4-14)	12.01±1.7 12.2 (7.4-14.7)	-1.139 ¹	0.258
Doğum Sonrası HB	10.56±1.22 10.5 (8.2-13.7)	10.83±1.38 11.3 (7.8-13.2)	-0.937 ¹	0.352
test/p ³	6.544/0.000*	2.913/0.006*		
Doğum Öncesi WBC	10840±3411.59 10000 (5800-22000)	10909.08±3729.16 10700 (1644-22000)	-0.245 ²	0.806
Doğum Sonrası WBC	14824.36±4282.77 14000 (9000-25900)	14518.67±5543.97 14000 (1248-25000)	-0.340 ²	0.734
test/p ⁴	-4.222/0.000*	-4.975/0.000*		
Doğum Öncesi PLT	236±49.45 233 (142-331)	260.92±76.06 253 (121-455)	-1.716 ¹	0.090
Doğum Sonrası PLT	223.05±45.64 217 (143-333)	247.38±69.23 249 (126-476)	-1.833 ¹	0.071
test/p ³	8.727/0.000*	2.031/0.049*		
ALT	13.17±6.95 11 (6-35)	11.97±5.38 11 (4-32)	-0.311 ²	0.756
AST	18.18±5.25 17 (7-29)	18.13±5.08 17 (9-40)	-0.181 ²	0.857
ÜRE	6.91±2.17 7 (1.4-11)	6.62±1.91 6.1 (4.2-14)	-0.925 ²	0.355
Kreatin	0.43±0.08 0.4 (0.3-0.7)	0.46±0.1 0.4 (0.3-0.7)	-1.570 ²	0.116

1: Bağımsız örneklem t testi, 2:Mann Whitney U testi, 3:Bağımlı örneklem t testi, 4:Wilcoxon testi, *:p<0.05 IUGG,İntrauterin gelişim geriliği; SS ,standart sapma

Tablo 6’da gösterildiği gibi IUGG grubu kendi içinde karşılaştırıldığında BRD4 seviyesinin gebelikte alınan kilo, umblikal arter S/D, umblikal arter PI, MCA-PI ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmaz iken($p>0.05$), TFA’ya göre bakılan IUGG persentili ile TFA ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmaktadır($p<0.05$). Bu durum gösterir ki IUGG grubunda BRD4 seviyesinin IUGG şiddeti ile korelasyonu yoktur.

Tablo 6. IUGG Grubunda BRD4 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		BRD4(ng/dl)	IUGG’de TFA Persentil
VKİ	r	-0.084	-0.099
	p	0.613	0.551
Gebelikte Alınan Kilo	r	0.113	-0.138
	p	0.495	0.403
Umblikal Arter S/D	r	-0.149	-0.266
	p	0.365	0.102
Umblikal Arter PI	r	-0.022	-0.257
	p	0.895	0.114
MCA-PI	r	0.299	-0.030
	p	0.065	0.857
TFA	r	0.106	0.592
	p	0.520	0.000*
Doğum Haftası	r	-0.123	0.087
	p	0.456	0.598
Yenidoğan Kilo(gram)	r	-0.056	0.158
	p	0.737	0.337
APGAR 1. Dakika	r	-0.170	-0.091
	p	0.302	0.583
APGAR 5. Dakika	r	-0.193	0.013
	p	0.240	0.939
HB	r	-0.075	-0.110
	p	0.649	0.503
WBC	r	0.044	-0.029
	p	0.792	0.861
PLT	r	0.082	-0.159
	p	0.620	0.333
ALT	r	0.100	0.079
	p	0.544	0.633
AST	r	0.031	-0.144
	p	0.850	0.381
ÜRE	r	-0.021	-0.126
	p	0.901	0.444
Kreatin	r	-0.006	0.158
	p	0.973	0.337

r: Spearman korelasyon katsayısı, *: $p<0.05$; TFA, Tahmini Fetal Ağırlık; VKİ, vücut kitle indeksi; IUGG, İntrauterin gelişim geriliği

5. TARTIŞMA

İntrauterin gelişme geriliği, birçok olumsuz perinatal sonuçla ilişkili olabilen gebeliklerin %3-10 etkileyebilen bir gebelik komplikasyonudur. Perinatal dönemde asfiksi, erken doğum, hipotermi, neonatal depresyon, enfeksiyon, düşük doğum ağırlığının ve bazen de prematüritenin neden olduğu morbiditeler ile yetişkin hayatta öncülü olabildiği hipertansiyon, hiperlipidemi, inme, koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus gibi dahili hastalıklara zemin hazırladığı için IUGG'nin tanısının konulması, takibi, yönetimi büyük önem taşımaktadır (2). Bu nedenle gerek patofizyolojik mekanizmalar gerekse etiyolojik faktörlerin halen araştırıldığı bir durumdur.

BRD4 ise, embriyogenez ve kanser gelişimi sırasında çok önemli bir rol oynayan transkripsiyonel ve epigenetik bir düzenleyicidir. Çok sayıda asetillenmiş kalıntıya sahip proteinler için afiniteleri daha yüksek olan BRD4 ve diğer BET proteinleri, kromatin boyunca hiper-asetillenmiş histon bölgeleri ile etkileşime girerek, transkripsiyonel olarak aktif düzenleyici elementler üzerinde birikir ve hem başlatma hem de uzama adımı gen transkripsiyonunu teşvik eder (5,57).

BRD4 ilk olarak, hücre döngüsünün ilerlemesini sağlamak için mitozun G1 safhasında transkripsiyonunun gerekli olduğu genleri işaretlemek için kromozomlarla birleşen bir hücre döngüsü kontrol proteini olarak tanımlandı(5). Böylece BRD4'ün transkripsiyon düzenlemesindeki katkısı ve karmaşıklığı artarak ilgi odağı haline gelmiştir. İnsan plasentasında BRD4, trofoblastlardan bol miktarda eksprese edilirken, beyin, testis, yumurtalık, plasenta, akciğer ve karaciğerde daha düşük seviyelerde eksprese edilir BRD4, sinsityotrofoblast, fetal kapillerleri döşeyen endotelial hücreler ve plasentadaki stromal hücrelerde bulunur (58).

Literatüre ait çalışmalar çoğunlukla kanser tedavisinde BRD4 'ün yeri üzerinde (özellikle BRD4 şu anda klinik deneylerde BET inhibitörlerinin önemli bir hedefidir(57)), yoğunlaşsa da obstetrik yayınlarda mevcuttur.

Liong ve arkadaşları hipoksiye maruz kaldığında insan primer trofoblast hücrelerinin yanı sıra preeklampitik plasentada (7 kat artış) BRD4 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (7).

Lim ve arkadaşları inflamasyonla ilişkili spontan preterm eylemde BRD4 proteinlerinin rolünü tanımlamış ve preterm doğum esnasında uterus ve fetal membranlarda BRD4 ekspresyonunu artırdığını belirlemiştir (60).

IUGG çoğunlukla plasentanın hastalığı olarak tanımlandığından, IUGG gelişiminde maternal kaynaklı patogenezinde BRD4 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve plasental faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(6). Ve bu durum bizi bu proteinin IUGG’de rolü olabileceğini düşünmeye sürüklemiştir.

Ayrıca Behram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BRD4’ün proteini ile de yakından ilişkili olduğunu ve preeklampsi de artmış ekspresyonunu yayınlamışlardır. Onların yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak demografik bilgiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (6).

Çalışmamızda gelecekte tanıya yardımcı tetkikler içinde adı geçebilecek ve BET inhibitörleri aracılığıyla perinatal tedavi molekülü dahi olabilecek BRD4 düzeyini, IUGG olan gebeler ve normal gebelerde kıyaslayarak, bu molekülün yenidoğan sonuçlarıyla ilişkisini ve maternal demografik verilerin bu sonuçlara etkisi olup olmadığını görmeyi hedefledik. Serum BRD4 düzeylerinin normal dağılmaması nedeniyle BRD4 düzeylerini karşılaştırırken ortanca değerleri kullandık.

Çalışmamızda IUGG ve kontrol grubu karşılaştırıldığında BRD4 seviyesi IUGG de artmış olarak izlenmekte olsa da IUGG grubu kendi içinde karşılaştırıldığında BRD4 seviyesinin gebelikte alınan kilo, umbilikal arter S/D, umbilikal arter PI, MCA-PI ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Bu durum gösterir ki IUGG grubunda BRD4 seviyesinin IUGG şiddeti ile korelasyonu yoktur.

IUGG ve kontrol grupları yaş, VKİ, gravida ve parite değişkenleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında boy, kilo, VKİ, gebelikte alınan kilo, gravida, abort ve doğum şekilleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta ($p>0.05$), eğitim durumu, parite ve yaşayan çocuk sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Buna göre, kontrol grubunda ilköğretim ve altı mezun oranı IUGG grubuna göre daha az ve IUGG grubunda eğitim düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksektir.

BRD4'ün kanser üzerinde kanıtlanmış etkisi ve gebeliğin bir diğer (şiddeti farklı olsa da hipoksinin mevcut olduğu) plasental hastalığı olan preeklampside de artmış ekspresyonu ışığında, yine çoğunlukla plasentadan kaynaklı olduğu düşünülen IUGG'de BRD4 düzeyinin artmış olabileceği beklentimiz olan bu çalışmamızda BRD4 seviyesinin artmış olarak tespit edildiğini görmüş olduk. Ancak bulgularımızda artmış farkın IUGG persentil değerleri ile korele olmadığını göstermiş bulunmaktayız ($p<0.05$).



6. SONUÇ

İntrauterin gelişme geriliği, birçok olumsuz perinatal sonuçla ilişkili olabilen gebeliklerin %3-10 etkileyebilen bir gebelik komplikasyonudur. Perinatal dönemde asfiksi, erken doğum, hipotermi, neonatal depresyon, enfeksiyon, düşük doğum ağırlığının ve bazen de prematüritenin neden olduğu morbiditeler ile yetişkin hayatta öncülü olabildiği hipertansiyon, hiperlipidemi, inme, koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus gibi dahili hastalıklara zemin hazırladığı için IUGG'nin tanısının konulması, takibi, yönetimi büyük önem taşımaktadır(2). Bu nedenle gerek patofizyolojik mekanizmalar gerekse etiyolojik faktörlerin halen araştırıldığı bir durumdur.

BRD4 ise, embriyogenez ve kanser gelişimi sırasında çok önemli bir rol oynayan transkripsiyonel ve epigenetik bir düzenleyicidir. Ayrıca insan plasentasında trofoblastlardan ekspresyonu tanımlandıktan sonra plasental bozukluklar ile giden gebeliğin hastalıklarında araştırılmaya başlandı. IUGG patofizyolojisinde yatan özellikle büyüme ve gelişme basamaklarında BRD4'ün artmış ekspresyonunu gözlemek ile perinatal tanı ve tedavisinde değerini gösterebilmeyi amaçladık.

Çalışmamızda BRD4 düzeyini, IUGG olan gebeler ve normal gebelerde kıyaslayarak bu molekülün yenidoğan sonuçlarıyla ilişkisini ve maternal demografik verilerin bu sonuçlara etkisi olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamız, BRD4 seviyeleri araştırılması açısından hiçbir ek maternal ya da fetal hastalığı bulunmayan izole geç başlangıçlı IUGG'li gebelerin dahil edilmesi ve maternal demografik özelliklerin değerlendirilmesi açısından literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

BRD4'ün kanser üzerinde kanıtlanmış etkisi ve preeklampsi gibi şiddeti farklı olsa da hipoksinin mevcut olduğu bir diğer gebeliğin plasental hastalığında gösterilen artmış ekspresyonu ışığında IUGG'de de BRD4 düzeyinin artmış olabileceği beklentimiz olan bu çalışmamızda BRD4 seviyesinin IUGG'de artmış olarak tespit edilmesiyle görmüş olduk. Ancak bulgularımızda artmış farkın IUGG persentil değerleri ile korele olmadığını göstermiş bulunmaktayız. ($p < 0.05$).

Geç başlangıçlı IUGG olan gebelerde kan BRD4 düzeyinin anne kan serumundaki artmış ekspresyonunun gösterildiği ayrıca bunun maternal demografik verilerle ilişkisini araştırdığımız bu çalışma literatürdeki ilk çalışma olup, sonuçlarımız sonraki çalışmalar için de kaynak oluşturacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. 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 Obstet Gynecol Scand*. 2020 Feb 10;99(2):153–66.
2. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2):S869–79.
3. Cruz-Martinez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. 2011. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38: 179-84.
4. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early Childhood Neurodevelopment After Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015 Jan 1;135(1):126–41.
5. Donati B, Lorenzini E, Ciarrocchi A. BRD4 and Cancer: going beyond transcriptional regulation. *Molecular Cancer*. 2018 Dec 22;17(1):164.
6. Behram M, Oğlak SC, Doğan Y. Evaluation of BRD4 levels in patients with early-onset preeclampsia. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Feb 1;50(2).
7. Liong S, Barker G, Lappas M. Bromodomain protein BRD4 is increased in human placentas from women with early-onset preeclampsia. *Reproduction*. 2018 Jun;155(6):573–82.
8. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstetrics & Gynecology*. 2002 Mar;99(3):490–6.
9. Dubova EA, Pavlov KA, Borovkova EI, Bayramova MA, Makarov IO, Shchegolev AI. 2011. *Bull Exp Biol Med* 151: 253-8.
10. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstetrics & Gynecology*. 2019 Feb;133(2):e97–109.
11. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2):S855–68.
12. Grantz KL, Kim S, Grobman WA, Newman R, Owen J, Skupski D, et al. Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep;219(3):285.e1-285.e36.
13. Harding JE, McCowan LME. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early Hum Dev*. 2003 Oct;74(1):13–26.

14. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small- for- gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020 May 6;55(5):621–8.
15. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. In: *Journal of Pediatrics*. 2013.
16. MAULIK D. Fetal Growth Restriction: The Etiology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006 Jun;49(2):228–35.
17. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014;36(2):86–98.
18. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017 May 11;295(5):1061–77.
19. Ghaly A, Maki Y, Nygard K, Hammond R, Hardy DB, Richardson BS. Maternal nutrient restriction in guinea pigs leads to fetal growth restriction with increased brain apoptosis. *Pediatric Research*. 2019 Jan 12;85(1):105–12.
20. Papatheakis PC, Singh LN, Manary MJ. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Nov;435:40–7.
21. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol* 2021; 137:e16.,.
22. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 750 – 756.
23. Courtesy of Giancarlo Mari MD. Umbilical artery Doppler in normal pregnancy, Uptodate, June2022. .
24. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Seminars in Perinatology*. 2008 Jun;32(3):219–24.
25. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Sep;48(3):333–9.
26. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5).
27. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al. Stillbirths: Recall to action in high-income countries. Vol. 387, *The Lancet*. 2016.

28. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small- for- gestational- age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298–312.
29. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):288.e1-288.e5.
30. Getahun D, Ananth C v., Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jun;196(6):499–507.
31. BARKER DJP. Adult Consequences of Fetal Growth Restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2006 Jun;49(2):270–83.
32. Manning FA. Intrauterine growth retardation. In: Manning FA, ed. *Fetal medicine: Principles and practice.* Norwalk, CT: Appleton and Lange; 1995.
33. Sharp A, Jackson R, Cornforth C, Harrold J, Turner MA, Kenny L, et al. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Oct;241:109–18.
34. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of Neonatal Outcome in Early- Onset Placental Dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2, Part 1):253–61.
35. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, Cardiotocography, and Biophysical Profile Changes in Growth-Restricted Fetuses. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1240–5.
36. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008 Jul 15;2010(1).
37. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Dec;181(6):1473–8.
38. Keilman C, Shanks AL. *Oligohydramnios.* 2022.
39. Courtesy of Giancarlo Mari MD. Umbilical artery Doppler in normal pregnancy, Uptodate, June2022.
40. Chang TC, Robson SC, Spencer JAD, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 May;101(5):422–7.

41. Bar J, Weiner E, Levy M, Gilboa Y. The thrifty phenotype hypothesis: The association between ultrasound and Doppler studies in fetal growth restriction and the development of adult disease. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Nov;3(6):100473.
42. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2):S774-S782.e21.
43. Zohav E, Zohav E, Rabinovich M, Alasbah A, Shenhav S, Sofer H, et al. Third-trimester Reference Ranges for Cerebroplacental Ratio, Middle Cerebral Artery, and Umbilical Artery Pulsatility Index in Normal-growth Singleton Fetuses in the Israeli Population. *Rambam Maimonides Med J*. 2019 Oct 29;10(4):e0025.
44. Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019 Apr 13;53(4):465–72.
45. Hershkovitz R, Kingdom JCP, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Mar;15(3):209–12.
46. Bonnevier A, Maršál K, Brodzski J, Thuring A, Källén K. Cerebroplacental ratio as predictor of adverse perinatal outcome in the third trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar 4;100(3):497–503.
47. Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol*. 1995;85(5 Pt 1):760-5.
48. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93(10):1049-59.
49. Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, et al. Absent end- diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(3):796-801.
50. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000;107(2):196-208.
51. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;45(6):689-97.
52. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(5):500-7.
 53. Pedroso M, Palmer K, Hodges R, Costa F, Rolnik D. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2018 May 18;40(05):287–93.
 54. Seravalli V, Miller JL, Block-Abraham D, Baschat AA. Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardiovascular health: an updated practical approach. *Acta Obstet Gynecol Scan*. 2016 Jun;95(6):635–44.
 55. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaidis KH, Harman CR, et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Sep;38(3):295–302.
 56. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Sep;22(3):240–5.
 57. Wu SY, Lee CF, Lai HT, Yu CT, Lee JE, Zuo H, et al. Opposing Functions of BRD4 Isoforms in Breast Cancer. *Molecular Cell*. 2020 Jun;78(6):1114-1132.e10.
 58. Liong S, Barker G, Lappas M. Bromodomain protein BRD4 is increased in human placentas from women with early-onset preeclampsia. *Reproduction* 2018;155(6):573–82.
 59. Nagarajan S, Rao S v., Sutton J, Cheeseman D, Dunn S, Papachristou EK, et al. ARID1A influences HDAC1/BRD4 activity, intrinsic proliferative capacity and breast cancer treatment response. *Nature Genetics*. 2020 Feb 1;52(2):187–97.
 60. Lim R, Nguyen-Ngo C, Lappas M. Targeting bromodomain-containing proteins to prevent spontaneous preterm birth. *Clin Sci (Lond)* 2019;133(23):2379– 400.
 61. 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. *J Ultrasound Med*. 2019 Mar;38(3):587–96.

8. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : Hatice NurÇelik

Doğum yeri, tarihi :

Uyruğu :

Medeni durumu :

Görev yeri :

E-posta adresi :

Telefon :

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2015

İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

TCSB Gölbaşı Hasvak Devlet Hastanesi

T.C. Bando Okulları Komutanlığı Revir Tabipliği

S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum

BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

Perinatoloji, Epidemiyoloji

BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

Sunumlar:

Ofis Histereskopi (2021-2022 EZH eğitim programı dahilinde)

Üriner İnkontinans Medikal Tedavisi (2022 Ürojinekoloji Kongresi)

Katıldığı Kurslar ve Sertifikalar

Laparaskopi Kursu, MIJİD 2020

Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derneği (UTCD) Kongresi 2019

Fetal EKO kursu – Ezh 2021

Neonatal Resüsitasyon Kursu -EZH Eylül 2021

Ürojinekoloji ve Genital Estetik Kongresi 2021 (online)

TAJEV Kongresi 2021(online)

TJOD Ankara Temel İnfertilite Kursu Ocak 2022

TJOD Ankara Servikal Kanseri Taraması ve HPV Toplantısı Ocak 2022

TJOD Ankara Her Yönüyle Progesteron Toplantısı Mart 2022

Laparoskopi Histeroskopi Eğitim Toplantısı -EZH Mart 2022

Kolposkopi Sertifikası- EZH Nisan 2022

Kadın Sağlığı ve Özel Enfeksiyonlarda Tedavi ve Sonrası (Genital Estetik) Nisan 2022

Asistan Ürojinekoloji Kongresi(online) Haziran 2022

TJOD Ankara Endoskopi Sempozyumu Haziran 2022

Postpartum Kanama ve Masif Transfüzyon Toplantısı -EZH Haziran 2022

9. EKLER

Ek-1: TUEK FORMU

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu

KARAR TARİHİ : 16.03.2022
KARAR NO : 04

KARAR

26. Asistan Dr. Hatice Nur ÇELİK'in Prof. Dr. Salim ERKAYA danışmanlığında yapacağı " Geç başlangıçlı IUGR hastada BRD4 seviyesinin değerlendirilmesi" konulu tez çalışmasının etik kurul onayı sonrası kabulüne,
Karar verilmiştir.

EK-2: TEZ ARAŞTIRMA FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ (SUAM)
TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU BAŞKANLIĞI
(TUEK)



IUGR'DA MATERNAL KAN SERUM BRD4 SEVİYERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HASTA TAKİP FORMU

Geç IUGR / Kontrol

ADI SOYADI	
TEC NO	
YAŞ	
YATIŞ TANISI	
GRAVIDA, PARİTE	
BMI	
MATERNAL KAN BİYOKİMYA DEĞERLERİ (GLU AST GLUKOZ BUN KREATİNİN)	
GESTASYONEL HAFTA	
SİGARA	
DOĞUM ŞEKLİ	
BEBEĞİN CİNSİYETİ	
DOĞUM AĞIRLIĞI (gr)	
APGAR SKORU	
EK HASTALIK	
MATERNAL KAN BRD4 DÜZEYİ (ng/ml)	

Doğum Öncesi Usg : mm hafta/gün

	mm	hafta/gün
BPD		
HC		
FL		
AC		

TEA :

AFI:

S/D

End Diastolik Akım Kayı : V / Y

Tez Yürütücüsü: Dr. Hatice Nur Çelik
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Salim Erkaya

EK-3: ETİK KURUL ONAY BELGESİ

