



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

**HÜCRE GELİŞİMİ VE PROLİFERASYONUNU SAĞLAYAN  
FAKTÖRLERİN (EGF/PDGF SİNYAL YOLAĞI)  
İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLANMASI  
ETYOPATOGENEZİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr.Serhan Can İŞCAN**

**TEZ DANIŞMANI:  
Prof.Dr. Merih BAYRAM**

**EKİM 2015  
ANKARA**



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

**HÜCRE GELİŞİMİ VE PROLİFERASYONUNU SAĞLAYAN  
FAKTÖRLERİN (EGF/PDGF SİNYAL YOLAĞI)  
İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLANMASI  
ETYOPATOGENEZİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr.Serhan Can İŞCAN**

**TEZ DANIŞMANI:  
Prof.Dr. Merih BAYRAM**

Bu tez "Hızlı Destek Programı" kapsamında 113S467 proje numarası ile  
TÜBİTAK' tarafından desteklenmiştir

**EKİM 2015  
ANKARA**

## ÖNSÖZ

Günümüzde yapılan çalışmaların çoğu hücresel düzeye inmiştir. Biz bu projenin konusunu ve çalışma planımızı bu bilgiler doğrultusunda oluşturmaya karar vererek; etyolojisi ve tedavisi karanlıkta kalan obstetrik patolojilerden biri olan "İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)" seçiminde bulduk. Günümüzde erişkin dönemde görülen hastalıkların çoğunun temelinde intrauterin mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca ülkemizde varolan yenidoğan üniteleri perinatal problemler nedeniyle artan talepleri karşılamakta güçlük çekmektedir. IUGR, neonatal dönemde yenidoğanda tedavileri sıkıntılı olan ve uzun süreçler alan hastalıklar için potansiyel risk oluşturmaktadır. Ayrıca intrauterin gelişme kısıtlanmasının takibi obstetri ile uğraşan kadın hastalıkları ve doğum doktorları için büyük problemlere, zaman kayıplarına yol açmaktadır. intrauterin gelişme kısıtlanmasının tüm gebeliklerin %3-10'unu kapsadığı düşünülürse etyopatogenezinin saptanmasının ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesinin perinatal izlemin iyileştirilmesine katkıda bulunacağı kesindir.

Bu çalışma; mevcut çalışmalardan farklı olarak birçok faktörün bir bütün olarak ele alındığı, genlerin tek tek incelenmesinin yanı sıra bir yolakta yer alan genlerin bütününe, dolayısıyla hücre gelişimi ve farklılaşmasında görevli yolakların incelenmesinin yapıldığı bir çalışmadır. Buradaki ana amaç; IUGR'ın önlenmesini ve tedavisini amaçlayan ileri çalışmalara ilk basamak olarak onlara ışık tutmak ve genetik temeli akıllara getirmektir.

Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak başladığım ilk günden bu yana tüm bilgileri, maddi ve manevi destekleriyle hep yanımda olan ve tek gayesi bizim en iyi şekilde yetişmemiz olan Prof.Dr.Merih BAYRAM'a ve bu uzun süreçte bana destek olan ve sonrasında kapılarının hep açık olacağını bildiğim, üzerimde emekleri sonsuz olan tüm değerli hocalarıma minnet borçluyum. Bana güvenen, iyi bir hekim olacağıma inanan hocalarıma emeklerinin boşa gitmeyeceği adına söz veriyorum.

Bu çalışmayı: Beni büyüten, yetiştiren, her an ve her koşulda yanımda olan canım anneanneme, anneme ve babama, Birlikte sevgiyle büyüdüğüm kardeşlerime, yokluğunu her zaman hissettiğimiz aramızdan erken ayrılan teyzeme, Hayatımızın en doğru kararı ile ömürlerimizi birleştirdiğimiz ve uzmanlık eğitimim sürecinde yaşamın güzelliklerinden feragat edip beni hiç yalnız bırakmayan biricik eşime ve onu yetiştiren, bizlere desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli ailesine ve aramıza bir sene önce katılan hayatımızın anlamı minik kızıma ithaf ediyorum. İyi ki varsınız.

Bu projenin gerçekleşmesine "Hızlı Destek Programı" kapsamında 113S467 proje numarası ile olanak tanıyan TÜBİTAK' a da minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr.Serhan Can İŞCAN

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği	3
2.1.1. Tanım ve etyoloji	3
2.1.2. Sınıflama	5
2.1.3. Tanı ve izlem	6
2.2. EGF/PDGF Sinyal Yolağı	11
2.2.1.EGF/PDGF sinyal yolağının hücre yaşamı ve büyümesine etkisi	12
2.2.2.Hücre yaşamı ve büyüme ile ilgili genler	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Seçimi	28
3.2. Materyal	29
3.3. Yöntem	30
3.4.Çalışmanın analizi	33
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	61
8.ÖZGEÇMİŞ	79
9.ETİK KURUL KARARI	82
10.TEZ TUTANAĞI	84

## KISALTMALAR :

- AC:** (Abdominal Circumference): Karın çevresi  
**ACOG:** (The American College of Obstetricians and Gynecologists): Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği  
**ACTR2:** ARP2 actin-related protein 2 homolog (yeast)  
**AFP:** Alfa fetoprotein  
**AKT1:** V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1  
**BAD:** BCL2-associated agonist of cell death  
**BCAR1:** Breast cancer anti-estrogen resistance 1  
**BCL2:** B-cell CLL/lymphoma 2  
**BRAF:** V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1  
**CASP3:** Caspase 3, apoptosis-related cysteine peptidase  
**CASP9:** Caspase 9, apoptosis-related cysteine peptidase  
**CCND1:** Cyclin D1  
**DUSP1:** Dual specificity phosphatase 1  
**DUSP6:** Dual specificity phosphatase 6  
**EGF:** Epidermal büyüme faktörü  
**EPAC:** Exchange Protein directly Activated by cAMP  
**FASLG:** Fas ligand (TNF superfamily, member 6)  
**FN1:** Fibronectin 1  
**FOXO3:** Forkhead box O3  
**GAB1:** GRB2-associated binding protein 1  
**HBEGF:** Heparin-binding EGF-like growth factor  
**HRAS:** V-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog  
**IL2:** Interleukin 2  
**IUGR:** (Intrauterine growth restriction): İntrauterin gelişme kısıtlanması  
**JAK:** Janus kinase veya Just Another Kinase ve  
**KRAS:** V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog  
**LTA:** Lymphotoxin alpha (TNF superfamily, member 1)  
**MAP2K1:** (Mitogen-activated protein kinase kinase 1  
**MAPK:** Mitogen-activated protein kinase  
**Mcl-1:** Myeloid cell leukemia 1  
**MEK:** Mitogen-activated protein kinase kinase  
**NCK2:** NCK adaptor protein 2  
**NFKB1:** Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1  
**NRAS:** Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog  
**NUP62:** Nucleoporin 62kDa  
**PDGF:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü  
**PIK3R2:** Phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 2 (beta)  
**PPP2CA:** Protein phosphatase 2, catalytic subunit, alpha isozyme  
**PRKCA:** Protein kinase C, alpha  
**PTEN:** Phosphatase and tensin homolog  
**RAF1:** V-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1  
**RAP1A:** RAP1A, member of RAS oncogene family  
**RASA1:** RAS p21 protein activator (GTPase activating protein) 1  
**Real time RT-PCR:** Reverse transcriptase-Polymerase chain reaction

**SGA:** Small for gestational age):Gestasyonel yaşa göre küçük  
**SHC1:**SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1  
**STAT1:** Signal transducer and activator of transcription 1, 91kDa  
**STAT3:** Signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)  
**TP53:** Tumor protein p53  
**VKİ:** Vücut kitle indeksi

## TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa no:
<b>Tablo 1.</b> IUGR için maternal, fetal and plasental risk faktörleri	4
<b>Tablo.2</b> Simetrik ve asimetrik IUGR arasındaki farklı özellikler	5
<b>Tablo.3</b> Çalışma ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri	34
<b>Grafik.1:</b> 1560 SGA fetusta morbidite ve mortalite	2
<b>Grafik 2:</b> IUGR grubu - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri	35
<b>Grafik 3:</b> IUGR.1 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)	36
<b>Grafik 4:</b> IUGR.1 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri	37
<b>Grafik 5:</b> IUGR.2 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)	38
<b>Grafik 6:</b> IUGR.2 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri	39
<b>Grafik 7:</b> IUGR.3 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)	40
<b>Grafik 8:</b> IUGR.3 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri	41
<b>Grafik 9:</b> IUGR.4 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)	42
<b>Grafik 10:</b> IUGR.4 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri	43
<b>Grafik 11:</b> IUGR.5 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)	44
<b>Grafik 12:</b> IUGR.5 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri	45
<b>Grafik 13:</b> IUGR.6 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)	46
<b>Grafik 14:</b> IUGR.6 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri	47

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no:
<b>Şekil.1:</b> Umbilikal arter doppler akımı dalga formu örnekleri	7
<b>Şekil.2:</b> Orta serebral arter doppler akım dalga formu örnekleri	8
<b>Şekil.3:</b> Duktus venozus akım hızı ölçümü dalga formları	9
<b>Şekil.4:</b> Uterin arter doppler akımı dalga formları	10
<b>Şekil 5:</b> EGF sinyal yolağı	13
<b>Şekil 6:</b> PDGF sinyal yolağı	14
<b>Şekil 7:</b> Total RNA izolasyonu, cDNA elde edilmesi, PCR array ile real time PCR cihazında ölçüm ve data analizi	32



## ÖZET:

### HÜCRE GELİŞİMİ VE PROLİFERASYONUNU SAĞLAYAN FAKTÖRLERİN (EGF/PDGF SİNYAL YOLAĞI) İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLANMASI ETYOPATOGENEZİNE ETKİSİ

İntrauterin gelişme kısıtlanması (IUGR); çeşitli patolojik olaylar nedeniyle fetusun büyüme ve gelişme potansiyelini kullanamamasıdır. Gebeliklerin %3-8'inde görülür ve önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Etkif antenatal takibin en önemli amaçlardan biri yetersiz büyüme gösteren fetusları önceden saptamaktır.

IUGR etyopatogenezinde EGF/PDGF(Epidermal büyüme faktörü/platelet kaynaklı büyüme faktörü) yolağında yer alan alt grupların bulunabileceği kuvvetle muhtemeldir. Örneğin: Apoptoz (Programlanmış hücre ölümü) doku homeostazı, gelişimi ve immun cevapta anahtar mekanizma olduğu bilinmektedir. Başarılı bir plasenta gelişiminde tamamlayıcı rol oynar.

Çalışmamızda normal gebeliği olan 6, IUGR olan 6 gebeden elde edilen plasentada "Human EGF / PDGF (Epidermal büyüme faktörü/platelet kaynaklı büyüme faktörü) Signaling PCR Array" kiti kullanılarak RT-PCR(Reverse transcriptase-Polymerase chain reaction) yöntemi ile EGF/PDGFsinyal yolağı gen profili kapsamlı olarak çalışılmış; hücre yaşamı ve büyüme ile ilgili genler; apoptoz, hücre döngüsü, hücre farklılaşması, hücre büyümesi, hücre motilitesi, hücre çoğalması gen grupları şeklinde incelenmiştir.

IUGR ve kontrol grubu arasında; parite, doğum haftası, 1. ve 5.dakika Apgar skorları açısından fark bulunmazken, IUGR grubu anneleri daha genç ve daha zayıftır. AFP değerleri IUGR da daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

PRKCA geni; IUGR grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı ekspresyon farklılığı gösteren tek gen olarak görülmektedir.

Gebelikte genlerin bireysel ekspresyon varyasyonları göstermesi apoptozu ve hücreyel olayları farklı yönde etkileyerek, plasental ve fetal gelişim üzerinde değişikliklere yol açtığı kuvvetle muhtemeldir.

Günümüzde hastalık ve tedavilerin araştırılmasında gen çalışmaları bireysel düzeyde ilerlemektedir. Yakın gelecekte IUGR ve diğer hastalıklarla komplike gebeliklerin farklı bireyler için farklı genetik kökenleri saptanarak bunlara yönelik bireysel gen tedavilerinin oluşturulacağı inancını taşımaktayız.

Anahtar Kelimeler:

İntrauterin gelişme kısıtlanması (IUGR), Hücre gelişimi ve proliferasyonu, apoptoz, endojen faktörler,EGF / PDGF, PCR Array, RT-PCR

**ABSTRACT:**  
**THE EFFECT OF CELL GROWTH AND PROLIFERATION FACTORS  
(EGF/PDGF SIGNALING PATHWAY) ON THE ETIOPATHOGENESIS OF  
INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION**

Intrauterine growth restriction (IUGR) is defined as inability of the fetus to use its growth potential because of various pathological issues. IUGR is observed in 3-8% of all pregnancies and it is an important reason of fetal morbidity and mortality. One of the most important aims of the antenatal care is to detect fetuses which have insufficient growth.

It is highly probable that the subgroups of EGF/PDGF (epidermal growth factor/platelet-derived growth factor) signaling pathway may be involved in the etiopathogenesis of IUGR. For example: It is known that apoptosis (programmed cell death) is the key mechanism in cell homeostasis, cell growth and immun response. Apoptosis plays a integral role in a successfull plasental development.

In our study, EGF/PDGF signaling pathway gene profile was studied comprehensively with RT-PCR (Reverse transcriptase-Polyerse chain reaction) by using "Human EGF / PDGF Signaling PCR Array" in plasentas obtained from 6 women with healthy pregnancies and 6 women with IUGR. The genes related with cell survival and growth were studied as apoptosis, cell cycle, cell differentiation cell growth, cell motility, cell proliferation gene groups.

The parity, gestational week at delivery, Apgar scores at first and fifth minutes were not significantly different between the IUGR and control groups. However, the women in IUGR group were younger and slimmer. Additionally, AFP values were higher in IUGR group when compared to those of the control group.

It seems that PRKCA gene is the only gene which shows a significant expression difference between the IUGR and control groups.

It is highly probable that the expression variations in the genes in pregnancy cause changes onto placental and fetal development by affecting apoptosis and cellular events on different aspects

At the present time, the progressing studies of diseases and gene therapy are individualized. We believe that different genetic origins of IUGR and other diseases of pregnancy for different individuals will be found and individual gene therapies for them will be generated in the near future.

Keywords:

Intrauterine growth restriction (IUGR), Cell survival and growth, apoptosis, endogen factors, EGF / PDGF, PCR Array, RT-PCR

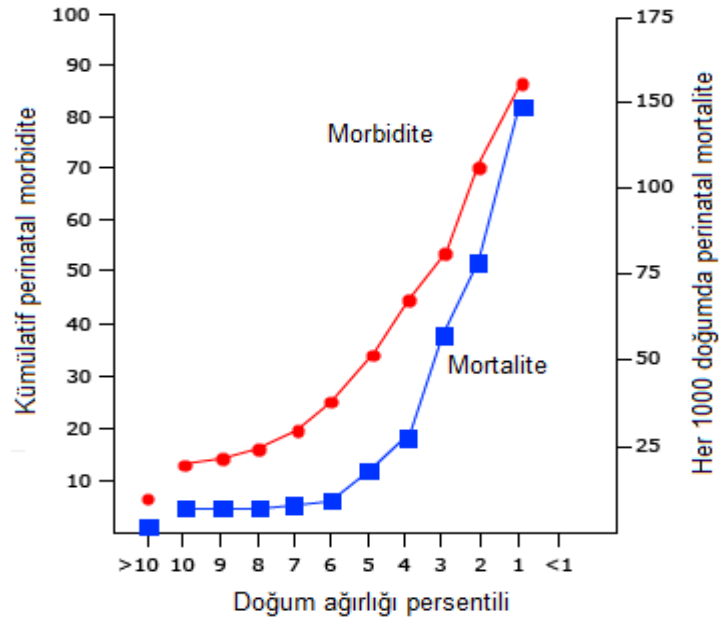
# HÜCRE GELİŞİMİ VE PROLİFERASYONUNU SAĞLAYAN FAKTÖRLERİN (EGF/PDGF SİNYAL YOLAĞI) İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLANMASI ETYOPATOGENEZİNE ETKİSİ

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

İntrauterin gelişme kısıtlanması gebeliklerin %3-8'ini etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde her yıl tüm yenidoğanların %11'ini oluşturan, 13.7 milyon term yenidoğan düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelmektedir. Bu oran gelişmiş ülkelerden yaklaşık 6 kat daha yüksektir. 2500gr altında olarak tanımlanan düşük doğum ağırlığı tüm yeni doğanların %16.4'ünü veya her yıl aşağı yukarı 20.5 milyon yenidoğanı etkilemektedir. İntrauterin gelişme kısıtlanması; gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık olarak her yıl 30 milyon yenidoğan ya da yenidoğanların 23.8' inde görülmektedir. (de Onis, 1998)

IUGR fetus için önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir (Resnik R., 2014), (Grafik.1) bu risk gelişme geriliğinin şiddeti ile artmaktadır. Fetus; hipoksemi, asidemi, antepartum ölüm ve intrapartum distres etkis altındadır. Ayrıca yaşayan yenidoğanlarda akut ve kronik pulmoner hastalıklar, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji ve prematür retinopati gibi komplikasyonların sıklığı artmaktadır. IUGR olan bebeklerin 10-15 yıllık izlemlerine dayanan çalışmalarda zeka ve öğrenme yetileri ile ilgili yetersizlikler tespit edilmiştir. IUGR erişkin dönem hastalıklarının gelişimiyle de ilişkili bulunmuştur ve bu fenomen “fetal programlanma” olarak adlandırılmıştır. Bozuk programlanmanın erişkin hastalıklarıyla olan bu ilişkisi Barker hipoteziyle ifade edilmiştir.(Ross, 2008) Luyckx ve ark. çalışmalarında düşük doğum ağırlığının nefron kaybı ile birlikte seyreden hipertansiyon ve pankreas yetmezlikli diabetes mellitus ile ilişkili olduğunu hayvan deneyleri ile gösterdiler, aynı şekilde insanlarda yapılan çalışmaların da benzer sonuçlara sahip olduklarını belirtmişlerdir.( Luyckx, 2005) Brenner ve ark. da benzer ifadelerle erişkin hayattaki hipertansiyonun etyolojisinde düşük doğum ağırlığı olduğu görüşündedirler.(Brenner,1994) Hinchliffe ve ark.'nında yaptığı çalışmada IUGR'da nefron sayısının azaldığı ve bunun diğer organlarda da benzer sonuçlara

yol açabileceği ifade edilmektedir.( Hinchliffe, 1992) Bu açıklamaların ışığında intrauterin, yenidoğan, çocukluk, hatta erişkin dönemde IUGR'a bağlı gelişen morbiditeler nedeniyle gelişen sağlık harcamaları ülke ve dünya ekonomisine ek yük getirmektedirken, zeka ve öğrenim yetilerindeki kayıplar nedeniyle aileler için de ek eğitim masraflarını ortaya çıkarmaktadır.



**GRAFİK.1** 1560 SGA fetusta morbidite ve mortalite

(Resnik R., Creasy R.K. Chapter:47 İntrauterine growth restriction Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine 7th edition. Elsevier Saunders,2014, pp:745)

IUGR'nin gebeliklerin %3-8'ini etkilediği ve ölü doğumların büyük bir kısmında yer aldığı göz önüne alındığında, yetersiz büyüme gösteren fetusların efektif bir antenatal takip ile saptanması, sebeplerin ortaya konulması önem teşkil etmektedir. Günümüzde fetusta ve yenidoğanda morbidite ve mortalite yalnızca erken tanı ile azaltılabilirken, doğum sonrası yetersiz kilolu yenidoğanlar için harcanan tedavi giderlerinin de engellenmesi mümkün olmaktadır. Bu nedenle IUGR için yapılacak tarama ve önleme çalışmalarının gerekliliği kaçınılmaz bir gerçektir.

## **2.GENEL BİLGİLER:**

### **2.1.İntrauterin Gelişme Geriliği:**

#### **2.1.1 Tanım ve etyoloji:**

Postnatal 2500gr altında tartılan bebekler düşük doğum ağırlıklı olarak ifade edilirler. Antenatal dönemde herhangi bir nedenden dolayı küçük olan fetüs; gestasyonel yaşa göre küçük (Small for gestational age-SGA-) olarak tanımlanır.

Fetüs; enfeksiyon, konjenital malformasyonlar, genetik nedenler, çoğul gebelikler, malnutrisyon, anneye bağlı hastalıklar veya konstitusyonel olarak gestasyonel yaşa göre küçük olabilir. İntrauterin gelişme geriliği ya da diğer ifade ile intrauterin gelişme kısıtlanmasının (Intrauterine growth restriction-IUGR-) etyolojisinde çoğunlukla plasental yetmezlik yer almaktadır. Başarılı bir gebelik için plasenta gelişiminin ve fonksiyonlarının normal olması gereklidir. SGA fetusa neden olabilecek faktörlerin çoğu IUGR etyolojisinde de yer almaktadır. (Tablo.1)

İntrauterin gelişme kısıtlanması gestasyonel yaşa göre ağırlığı ve gelişimi küçük olan fetusların alt gruplarından birini oluşturmaktayken, gestasyonel yaşa göre ortalama değere sahip bir fetüs bireysel genetik büyüme potansiyeline erişememiş ise göreceli olarak büyüme kısıtlılığına uğramış olabilir (Kahn 2010). ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) IUGR'ın tanımını; fetusun gebelik haftası ile uyumlu büyüme ve gelişme gösterememesi ve ultrasonografik olarak tespit edilen fetal ağırlığın gestasyonel yaşı için doğum ağırlığı referans eğrisinin %10 persentil altında kalması olarak ifade etmektedir. Ancak %10 persentilin altında olan tüm fetuslarda perinatal kötü sonuçlar izlenmez yani bir kısmı yalnızca konstitusyonel olarak küçüktür. Bu nedenle literatürde farklı tanımlamalar yapılmıştır. (Seeds,1984) doğum ağırlığının 5.persentilin altında olmasına dayanan bir tanım öne sürmüştür. Usher ve McLean (1969) fetal büyüme standartlarının ortalama yaşa göre boy sınırlarının  $\pm 2$  standart sapmayla tanımlandığı değerlere dayandırılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. (Cunningham,2010)

<b>Maternal faktörler:</b>
<p>Önceki gebelikte SGA veya IUGR  Konstitüsyonel küçük anne veya gebelik öncesi düşük kilo  Yetersiz maternal beslenme (&lt;1500kcal/gün) ve yetersiz kilo alımı  Düşük sosyoekonomik düzey  Sigara, alkol, uyuşturucu kullanımı  Maternal yaş (&lt;16 yaş veya &gt;35yaş)  Yardımcı üreme teknolojisi  Önceki gebelikten farklı partner  Teratojenler: Antikonvülsanlar, metotreksat, warfarin  Vasküler hastalıklar: Kronik hipertansiyon, gebelik öncesi diyabet, antifosfolipid antikor sendromu, kollajen doku hastalıkları (Örneğin: Sistemik lupus eritematozus, trombofili, renal hastalıkları, chron hastalığı, ülseratif kolit )  Hipoksi- yüksek rakım (&gt;10 000 ft)  Hemoglobin bozukluklarını da içeren anemi</p>
<b>Fetal faktörler:</b>
<p>Konjenital enfeksiyonlar: CMV, sifiliz, rubella, varisella, toksoplazma, tüberküloz, HIV, konjenital malarya  Anöploidiler: Triploidi, trizomi 13, 18, 21  Mikrodelesyonlar: 4p-  İmprinting: Russel-Silver sendromu  Genetik sendromlar ve fetal anomaliler  Çoğul gebeliklerde büyüme diskordansı</p>
<b>Plasental faktörler:</b>
<p>Uteroplasental vasküler yetmezlik  Koryonik ayrılma (kısmı ayrılma, hematoma)  Yaygın villus enfarktı  Marjinal veya velamentöz kord insersiyonu (koryon regresyonu)  Majör uterin malformasyonlar (unikornuat uterus)  Plasental mozaizm  İleri plasental matürasyon</p>

**TABLO 1.** IUGR için maternal, fetal and plasental risk faktörleri

(Lausman A, McCarthy F.P, Walker M, Kingdom J. Screening, Diagnosis, and Management of Intrauterine Growth Restriction. J Obstet Gynaecol Can 34(1):17–28;2012)

### 2.1.2.Sınıflama:

IUGR; etyoloji veya fetal hasarın başlangıç zamanına göre simetrik ve asimetrik olarak iki farklı biçimde gözlenebilmektedir. İki tip sonuçlar açısından da farklılıklar göstermektedir. (Tablo.2)

	<b>Simetrik IUGR</b>	<b>Asimetrik IUGR</b>
<b>İnsidans</b>	%20-30	%70-80
<b>Büyüme geriliğinin dönemi</b>	Birinci ve ikinci trimesterde başlar.	Üçüncü trimesterde başlar.
<b>Fiziksel karakteristikleri</b>	Başın ve karnın her ikisinde küçük	Baş, küçük karna göre göreceli olarak büyük
<b>Patofizyoloji</b>	Embriyonik hücre bölünmesi bozukluğu Hücrel hiperplazi±hipertrofi bozukluğu Hücre sayısında ve büyüklüğünde azalma	Hücrel hipertrofi bozukluğu Hücre büyüklüğünde azalma
<b>Etyoloji</b>	Sıklıkla intrensek: kromozomal anormallikler ve konjenital malformasyonlar Enfeksiyonlar İlaçlar Erken başlangıçlı şiddetli preeklampsi 30 haftanın altında kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi	Sıklıkla: ekstrensek: plasental ve maternal vasküler faktörler (Örneğin: Plasental yetmezlik)
<b>Sonuçlar</b>	Yüksek morbidite ve mortalite	Düşük morbidite ve mortalite

**TABLO.2 SİMETRİK VE ASİMETRİK IUGR ARASINDAKİ FARKLI ÖZELLİKLER**

(Militello M., Pappalardo E.M., Ermito S., Dinatale A., Cavaliere A., Carrara S. Obstetric management of IUGR (Review) Journal of Prenatal Medicine 3 (1): 6-9; 2009)

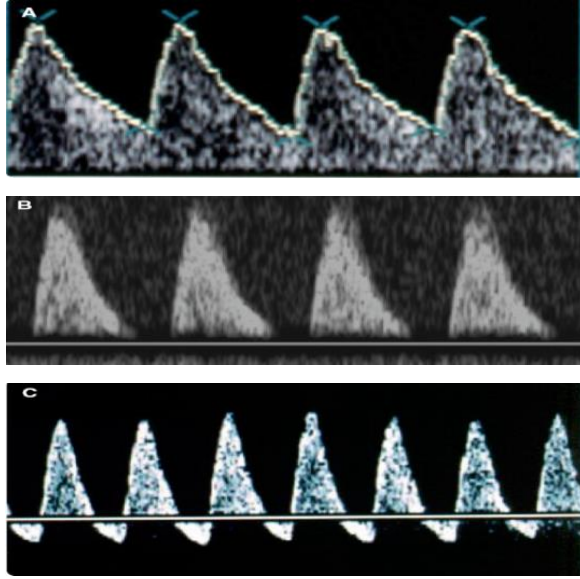
### 2.1.3. Tanı ve İzlem:

Normal olmayan fetal büyümenin saptanabilmesi için doğum öncesi uygun danışmanlık ve takip gerekmektedir. İlk basamak olarak risk teşkil edecek durumların (maternal enfeksiyon, kronik hastalıklar,vb) hikayesi detaylı olarak alınmalıdır. Takiplerde fundus-pubis ölçümüne dayanan fizik muayene eğer aynı obstetrisyen tarafında yapılıyorsa normal olmayan gelişimin tespitinde yardımcı olabilirse de sensitivitesi düşüktür. IUGR'ın taranmasında Trizomi 21 için yapılan biyokimyasal tarama testi (plasental yetmezliğin gösterilmesinde yardımcı olabilir), ilk trimester ultrasonografik günleme ve nukal saydamlık, biyokimyasal belirteçlerde anormallik mevcuttuysa 19-23.haftalarda uterin arter doppleri, fundus pubis ölçümü gestasyonel haftasından geri ise ultrasonografi ile tahmini doğum ağırlığının, amniyotik sıvı volümünün hesaplanması, biyofizik profili ve/veya umbilikal arter doppler çalışmaları önerilmektedir (Lausman,2013).

Gestasyonel yaş, fetus gelişimi, anatomisi, büyüme hızı monitorizasyonu ultrasonografik olarak değerlendirilmelidir. Tahmini fetal ağırlığın ölçümü, IUGR etyolojisi hakkında bilgi sağlarken, tanı ve izlemede en önemli bulgudur. Tahmini fetal ağırlığın ölçümünün yanısıra tek başına karın çevresinin (AC) ultrasonografi ile ölçümü IUGR tespitinde en fazla duyarlılığa sahiptir. AC, glikojen depolarının, karaciğer boyutunun ve abdominal bölgedeki yağ dokunun azalmasından dolayı IUGR'larda daha küçük saptanır (Snijders,1994, Chang 1992). Onuncu persentil sınır kabul edildiğinde AC en yüksek sensitiviteye (%85-98) fakat tahmini fetal ağırlıktan daha düşük pozitif prediktif değere (%36-51) sahiptir. Sensitivite en az 14 günlük seri ölçümler ile artmaktadır (Divon,1986).

Umbilikal arter, orta serebral arter ve duktus venozus akım hızlarının doppler ultrasonografi ile ölçümü IUGR'ın saptanması ve izleminde yararlı olmaktadır. Doppler ile umbilikal arter akımının ölçülmesi; fetoplasental ünite kan perfüzyonu direncini değerlendirmektedir (Şekil.1) (Berkley, 2012).





**ŞEKİL.1: UMBİLİKAL ARTER DOPPLER AKIMI DALGA FORMU  
ÖRNEKLERİ**

A) Normal umbilikal arter doppler akım dalga formu

B) Akım kaybı

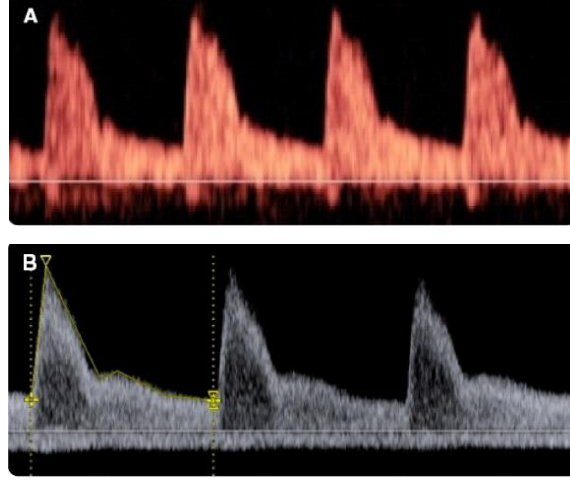
C) Diastol sonu ters doppler akımı

(Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with the assistance of Berkley E. Chauhan S.P., Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction ,American Journal of Obstetrics & Gynecology Volume 206, Issue 4, pp:300–308, April 2012)

Umbilikal arterde diastol sonu akımın kaybı veya ters dönmesi sıklıkla şiddetli IUGR (gestasyonel yaşa göre 3.persentilin altında) veya oligohidroamnios ile ilişkilidir.(Berkley, 2012)

Fetal hipoksemi varlığında kan akımının santral redistribüsyon sonucunda beyin, kalp ve adrenal bezlerde kan akımı artarken, periferal dolaşımında akım azalır. Bu durum beyin koruyucu refleks olarak bilinir ve orta serebral arterde diastol sonu akım hızının artması ile karakterizedir.(Pulsatil indeks-PI- düşüklüğü olarak yansımaktadır.) (Şekil 2,B) (Berkley, 2012)

G.Mari ve ark. Orta serebral arter dopplerini perinatal mortaliteyi engellemede en iyi yöntem olduğunu göstermişlerdir.( Mari G, 2007)



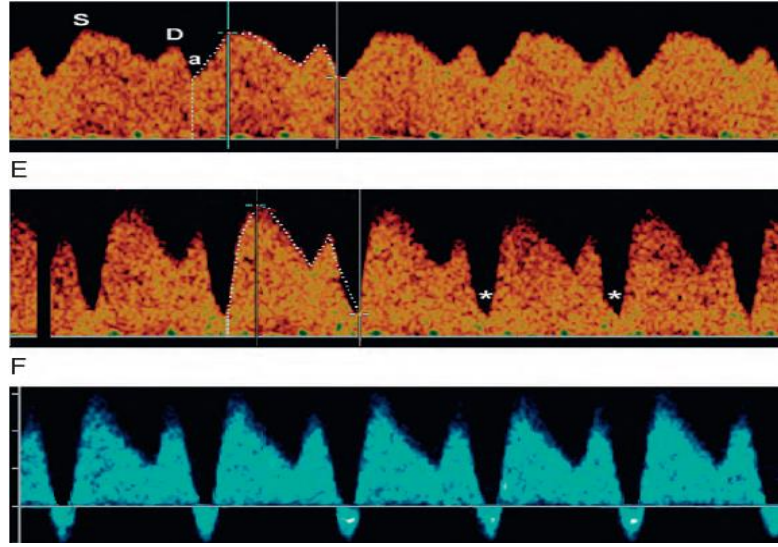
**ŞEKİL.2:** ORTA SEREBRAL ARTER DOPPLER AKIM DALGA FORMU  
ÖRNEKLERİ

A)Normal orta serebral arter doppler akım dalga formu

B)Diyastolik akım artışı ile birlikte anormal orta serebral arter doppler akım  
(beyin koruyucu etki)

(Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with the assistance of Berkley E. Chauhan S.P., Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction ,American Journal of Obstetrics & Gynecology Volume 206, Issue 4, pp:300–308, April 2012)

Fetusun santral venöz dolaşımından elde edilen doppler dalga formları sağ ventrikülün fizyolojik durumu yansıtır. A dalgasındaki akımın azalması, kaybı veya terse dönmesi (Şekil.3) (Baschat, 2012) miyokardiyal hasarlanmaya işaret eder ve sağ ventriküler art yükü artışı neticesinde ventriküler diyastol sonu basıncı artar. Duktus venozustaki bu anormal dalga formları IUGR'lı fetuslarda belgelenmişlerdir ve artmış neonatal mortalite oranları ile ilişkilidirler.

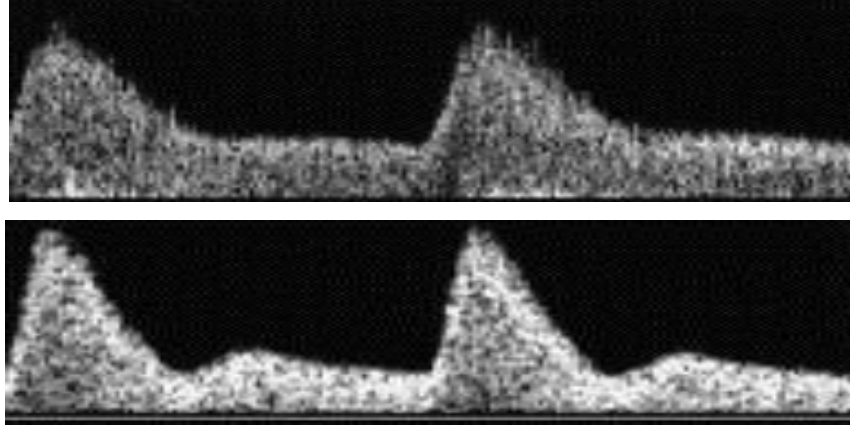


**ŞEKİL.3:** DUKTUS VENOZUS AKIM HIZI ÖLÇÜMÜ DALGA FORMLARI

- A)Normal duktus venozus akımı dalga formları
- B)Atriyal sistolik ileri akım hızında düşüş (ilk anormal bulgu)
- C)Santral venöz kan basıncında belirgin artış ile akım atriyal sistol esnasında ters döner.

(Baschat A.A., Galan H.L. , Gabbe G.S. Chapter 31 Intrauterine Growth Restriction ; Obstetrics Normal and Problem Pregnancies Sixth Edition; Elsevier/Saunders Philadelphia 2012 pp:729)

Erken gebelik döneminde uterin arter doppler dalga formlarındaki çentiklenme ve düşük diyastolik akım yüksek vasküler dirence işaret eder. İlerleyen gebelik döneminde vasküler dirençte azalmayla diyastolde akım artar ve çentiklenme kaybolur (ŞEKİL.4,A)( Berkley, 2012, Papageorghiou 2004). Uterin arter çentiklenmesinin geç ikinci trimester ve üçüncü trimesterde devam etmesi anormal uterin dolaşımı belirtmektedir (ŞEKİL.4,B)( Papageorghiou 2004).



**ŞEKİL.4: UTERİN ARTER DOPPLER AKIMI DALGA FORMLARI**

A)24.hafta gebelikte normal uterin arter akım hızı ölçümü dalga formları

B)Plasentasyonu bozulmuş 24.hafta gebelikte uterin arter akım hızı ölçümü dalga formları

Erken diyastolde çentiklenme ve geç diyastolde akım azalması

(Papageorgiou A,Christina K.H Yu, Kypros H Nicolaides, The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Volume 18, Issue 3, pp: 383–396, June 2004)

Çalışmaların sonucunda IUGR'dan şüphelenilen yüksek riskli gebeliklerde umbilikal arterin doppler ile değerlendirilmesiyle doğum induksiyonu, sezaryen ve perinatal ölüm oranlarının azaldığı gözlemlenmiştir. (%1.2 vs %1.7; rölatif risk, 0.71; %95 güven aralığı,0.52– 0.98). Umbilikal arter doppler ile antepartum tarama fetus yaşayabilir olduğunda ve IUGR'dan şüpheleniliyorsa başlanabilir. Duktus venozus, orta serebral arter ve diğer damarların doppler çalışmaları IUGR bulunan fetüsler için bazı prognostik değerlere sahipse de günümüz randomize çalışmalarında yararları net olarak ortaya konulamamıştır.(Berkley, 2012)

## 2.2. EGF/PDGF Sinyal Yolağı:

Son 10 yılda IUGR için 5000'i aşkın çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların büyük bir kısmının ana hedefi, sebebi ve insidansı azaltmaktır. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda IUGR ile ilişkili olduğu düşünölen genler, enzimler, metabolomikler, vb parametrelerin tek tek incelendiği göze çarpmaktadır.

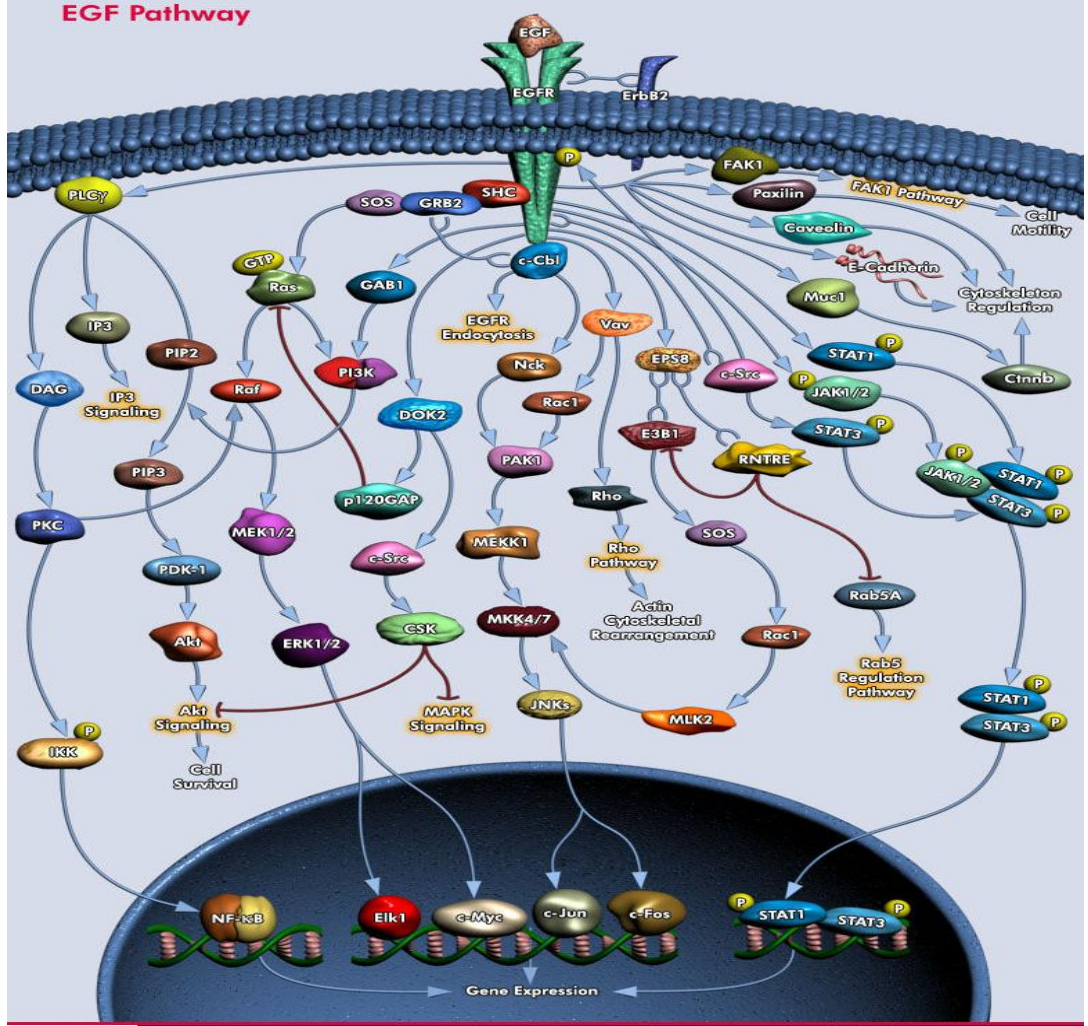
IUGR etyolojisi tam ve net olarak açık değilken; IUGR'ın de önlenmesi, takibi ve tedavisi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle etyopatogenezin saptanması bu aşamada en önemli adımı oluşturmaktadır. Bu çalışma hücre gelişimini, proliferasyonunu, farklılaşmasını sağlayan faktörlerin, apoptoz faktörlerinin (EGF/PDGF sinyal yolağı) etyopatogenezde rol aldığı düşünölenek dizayn edilmiştir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), hücre büyümesini, proliferasyonunu ve farklılaşmasını stimüle eden bir büyüme faktörüdür. Etkisini hücre zarında bulunan kendi reseptörü EGFR'ye bağlanarak gösterir. Bu protein mitojenik faktör olarak sayısız hücre tipine etki etmektedir. Bu gendeki düzensizlikler kanserin ilerlemesi ve büyümesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca fetusun büyüme ve gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünölmektedir. Fetal hayatta; akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer, pankreas, böbrek kapsülü ve perikardium gibi dokuların oluşumunda yer alırken, tiroid, adrenal ve meme bezlerinin gelişimini stimüle eder. Bu bilgiler ışığında IUGR etyopatogenezinde EGF/PDGF yolağında yer alan alt grupların bulunabileceği kuvvetle muhtemeldir. Örneğin: Apoptoz veya programlanmış hücre ölümünün doku homeostazı, gelişimi ve immun cevapta anahtar mekanizma olduğu bilinmektedir. Uygun bir plasenta gelişiminde tamamlayıcı rol oynar. (Briana, 2010)

İntrauterin kısıtlanmaya yönelik literatürlerde bulunan daha önceki çalışmalar, ya hücresel düzeyde değildir ya da bu çalışmalarda etken olabileceğini düşündüğümüz ve çalışmada ayrı ayrı belirtilen faktörlerin bir kaçını içermektedir.

Çalışmamızda; intrauterin gelişme kısıtlanmasına yol açan faktörler geniş bir spekturumda incelenerek hücresel düzeydeki nedenlerin moleküler mekanizmalarının etkinliği, tedavi yöntemlerin katkisi ve uygulanabilirliği üzerinde durulmuştur. Sonuç olarak; intrauterin gelişme kısıtlanmasının etyopatogenizinin bilinmemesi; tedavi rejimlerinin oluşturulamamasına, engellenemeyen yüksek perinatal morbidite ve mortalite oranlarına ve yüksek sağlık gideri harcamalarına yol açmaktadır. Etyopatogenezin karanlık kalan kısmına ışık tutmayı hedefleyen bu çalışma ve ileri çalışmaların tüm bu olumsuzlukların önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Hedefimiz IUGR'ı önlemeye ve tedaviye yönelik ileri çalışmalara ilk basamak olmaktır.

### **2.2.1 EGF/PDGF sinyal yolağının hücre yaşamı ve büyümesine etkisi:**

EGF; plasenta büyümesinin uyarılmasında rol alan, 53 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Dahası EGF; plasentanın büyümesinde ve intrauterin fetal gelişim esnasında plasentada meydana gelen fizyolojik değişimlerin düzenlemesinde, plasentadan bazı hormonların salınımının uyarılmasında yer almaktadır. (Rab, 2013) Amniyon sıvısına EGF eklenen tavşanlarda embriyo gelişimi hızlanmış dolayısıyla EGF'nin intrauterin fetal gelişimi uyarıcı etkisi gösterilmiştir. (Buchmiller, 1993) EGF seviyeleri, gebe olmayan normal kadınlarda gebelere oranla daha düşüktür. Maternal serumdaki, kord kanı serumundaki ve amniyotik sıvıdaki EGF konsantrasyonu ile fetal doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. (Wang, 1998)

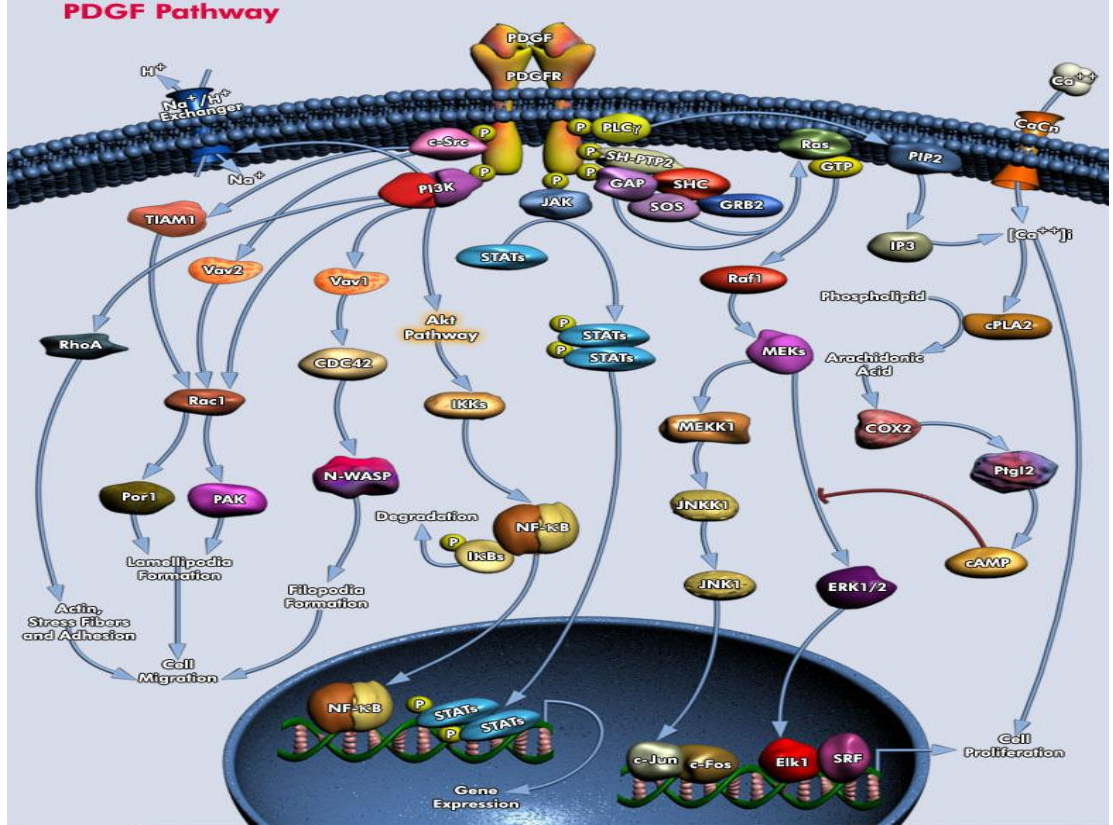


**ŞEKİL 5: EGF Sinyal Yolağı**

<http://www.qiagen.com/geneglobe/static/images/Pathways/EGF%20Pathway.jpg>

PDGF; dimerik yapıda bir glikoproteindir. Çok sayıdaki büyüme faktörlerinden veya hücrenin büyüme ve bölünmesini düzenleyen proteinlerden bir tanesidir. Düz kas hücrelerini ve glial hücreleri içeren mesenkimal kökenli hücreler için güçlü bir mitojendir. (Heldin, 1992) Anjiogeneizde, var olan kan damarlarının gelişiminde, hücre çoğalmasında, migrasyonda ve embriyonik gelişimde etkin rol oynar. (<http://www.sinobiological.com/Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-PDGF-a-468.html>) Geç maturasyon evrelerinde dokunun yeniden şekillendirilmesi (remodelling), hücre farklılaşma, hücre paterni oluşumu ve morfojeniz olaylarını da içeren olayların uyarılması PDGF

sinyali ile olur.(Hoch, 2003) Plasental villi boyunca düşük vasküler dansite ile birlikte fibrozisin varlığı ve diğer yetmezlikler ile karakterize zayıf vasküler gelişimin embriyonun intrauterin ölümüne neden olduğu bilinmektedir. Normal olmayan anjiogenezis IUGR gibi sorunlu gebeliğin oluşumu ile ilişkilidir.(Arroyo, 2008)



ŞEKİL 6: PDGF Sinyal Yolağı

<http://www.qiagen.com/geneglobe/static/images/Pathways/PDGF%20Pathway.jpg>

EGF ve PDGF uyarımlarını kendi tirozin kinaz reseptörleri aracılığıyla yapan ligandlardır. Bu iki protein farklı büyüme faktörü sınıfında yer aldıkları gibi sinyal yollarının akışı da birbirlerinden farklıdır. Bununla birlikte onkogeneziste, her iki yolaktaki mutasyon ve gen ekspresyonundaki bozukluklar sıklıkla gözlenmektedir. Ayrıca EGF ve PDGF disregülasyonu fibrozis gibi dokunun patofizyolojik yeniden şekillenmesine neden olmaktadır.

(<http://www.qiagen.com/products/genes%20and%20pathways/complete%20biology%20list/egf%20%20pdgf%20signaling/>)



### 2.2.2.Hücre yaşamı ve büyüme ile ilgili genler:

-Apoptoz: AKT1, BAD, BCAR1, BCL2, BRAF, CASP3, CASP9, FASLG, FOXO3, IL2, LTA, MAPK1, NFKB1, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, PRKCA, PTEN, RAF1, RASA1, STAT1, TP53.

-Hücre döngüsü: BCL2, CCND1, DUSP1, DUSP6, EGFR, HRAS, KRAS, MAPK1, MAPK3, NRAS, PDGFA, PDGFB, PPP2CA, PRKCA, PTEN, RAP1A, SHC1, STAT1, TP53.

-Hücre farklılaşması: FOXO3, IL2, PPP2CA, TP53.

-Hücre büyümesi: BCAR1, CCND1, EGF, HBEGF, IL2, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PPP2CA, RASA1, SHC1, TP53.

-Hücre motilitesi : ACTR2, BCAR1, EGFR, FN1, HBEGF, MAP2K1, MAPK8, PTEN, STAT3.

-Hücre çoğalması: BCAR1, BCL2, EGF, EGFR, EPS8, GAB1, HBEGF, IL2, NCK2, NUP62, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PTEN, RAF1, SHC1, TP53.

#### **ACTR2** (ARP2 actin-related protein 2 homolog (yeast)):

ARP2/3 kompleksinin ana bileşenidir. Bu kompleks hücre yüzeyinde yer alır ve hücrenin şekli, lamellipodial aktin aksam aracılığı ile hareketi ve protrüzyon için temel teşkil eder.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=10097>)

Arp 2/3 tüketimiyle çeşitli genler kodlanarak kemokinleri, büyüme faktörlerini ve matriks metalloproteazları içeren faktörler salınır. Bu faktörler EGF kemotaksisini otonomik olmayan yolla etkileyerek, ARP2/3'ün yeniden kemotaksiste rol oynamasını sağlarlar. (Wu, 2013)

#### **AKT1** (V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1):

Serin-treonin protein kinazı kodlayarak fibroblastların yıkımını engeller ve ölümsüzleşmelerini sağlar. PDGF tarafından aktive edilirler. Dudedek ve ark.

serebellar nöronların yaşamı için AKT'nin önemli olduğunu göstermişlerdir. Meme,kolo-rektal ve over kanserleri ile Cowden,Proteus Sendromları ile ilişkili bulunmuştur. (<http://www.omim.org/entry/164730>)

**BAD** (BCL2-associated agonist of cell death):

Hücre ölümünü teşvik eder. Bcl-2 gen ailesinin apoptoza girişi başlatan,bir pro-apoptotik üyesidir. (Adachi, 2002) BAD defosforile olduğunda pro-apoptotik olarak görev alırken, anti-apoptotikler ile fosforile edilerek inaktive edilirler. Etkisini büyüme faktörü reseptör sinyali ve apoptotik yollar ile bağlantılı olarak göstermektedir. (<http://www.uniprot.org/uniprot/Q92934>)

**BCAR1** (Breast cancer anti-estrogen resistance 1):

P130cas olarak isimlendirilen CAS protein ailesi üyesidir. İlaç direnci,hücre yaşamı, transformasyon, migrasyon, invazyon gibi çeşitli hücreyel süreçlerde düzenleyicidirler. Meme, prostat, hepatoselüler,kolorektal, küçük hücreli olmayan akciğer, over,oral kanserler, anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi çeşitli kanserlerle ilişkilendirilmiştir. BCAR1 disfonksiyonu inflamatuvar bozukluklara, iskemik inme ve gelişimsel defektlere neden olmaktadır. BCAR1'in yıkımı embriyonik dönemin 11,5-12,5. günlerinde ölümcüldür, neticesinde kardiyovasküler disfonksiyon oluşur. (Huang, 2012)

(<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/BCAR1ID761ch16q23.html>)

**BCL2** (B-cell CLL/lymphoma 2):

Bcl-2 gen ailesi proteinleri (bcl-2, bcl-xL, bax, bak, bad) apoptozun düzenlenmesinde belirleyici bir role sahiptir. Gelişim ve diferansiyasyon boyunca canlılığın düzenlenmesinde de fonksiyon görürler. Normalde fetal ve adult dokuda eksprese edilen bcl-2, hücre proliferasyonuna neden olmadan hücrenin canlılığını sağlayan apoptoz inhibitörüdür.(Bircan, 2005)Proapoptotik BAX/BAK heterodimerini, BCL-2/BAX heterodimeri haline getirerek inaktive eder. BCL2/BCL2 homodimerleri ise hücre döngüsünü Go fazında durduracak biçimde; mitokondriyal membran dış yüzeyindeki potansiyel bağımlı kanalları stabilize

eder, mitokondriyal membranda küçük iyon kanalları oluşturur, hücre içi kalsiyum hemostazını korur ve hücresele düzeyde antioksidan aktivitede bulunur. BCL2, glukokortikoidler, kemoterapötik ajanlar, iyonize radyasyon ve büyüme faktörleri yokluğu ile indüklenen apoptozisin en güçlü inhibitörüdür. (Chaber, 2013) BCL2 overekspresyonu apoptozisi inhibe ederek lenfosit proliferasyonu ile programlanmış hücre ölümü arasındaki dengeyi bozulmasına neden olur. (<http://www.kansergenetiği.com/tr/gen-aktivasyonu>)

**BRAF** (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1):

Hücre büyümesine yön veren sinyallerin hücre içine gönderilmesiyle ilişkili proteinleri kodlar. RAS/MAPK sinyal yolağının bir parçasıdır ki bu sinyal yolağı hücre büyümesi ve proliferasyonu, farklılaşması, migrasyonu, apoptozunu düzenlemede görev alır. Bu yoldan sağlanan kimyasal sinyaller aracılığı ile doğum öncesi normal gelişim sağlanır. (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRAF>)

BRAF mutasyonu kanserin yanısıra doğum defektlerine yol açmaktadır. BRAF mutasyonlarında hastalıklar iki şekilde ortaya çıkarlar: Eğer mutasyon kalıtsal ise doğum defektleri, eğer mutasyon sonradan meydana gelmişse kanser oluşumu izlenmektedir. Kalıtsal mutasyon; kalp defektleri, mental retardasyon ve hastalığa özgü yüz görünümü ile karakterize kardiyo-fasiokutanöz sendroma neden olmaktadır. (Roberts, 2006)

**CASP3** (Caspase 3, apoptosis-related cysteine peptidase):

Sistein-aspartik asit proteaz (caspase) ailesi üyesidir. Caspase'ların sırasıyla aktive olması hücre apoptozunun yürütülmesi aşamasında merkezi rol oynar. (Alnemri, 1996) Apoptozdaki DNA'nın parçalanması ve kromatinin yoğunlaşmasındaki tipik rolünün yanısıra normal beyin gelişimi için gerekli olduğu tespit edilmiştir. (Porter, 1999) Ayrıca CASP3 fragmanlarının serumda artması yakın bir miyokardiyal enfarktüsü işaret eder. (Agosto, 2011) Embriyonik, hematopoietik stem cell farklılaşmasında rol almaktadır. (Abdul-Ghani, 2008)

**CASP9** (Caspase 9, apoptosis-related cysteine peptidase):

Aspartik asite özgü proteaz olan Caspase 9 başlatıcı caspase'dır. Mitokondriyal ölüm yolları ile ilişkilidir. Apoptoz sırasında aktive olur. Caspase 3'ün aktive olması için CASP9 gereklidir.(Li, 1997)

**CCND1** (Cyclin D1):

Yüksek korunumlu siklin ailesi arasında yer alan Cyclin D1 bu gen tarafından kodlanır. Siklin ailesi üyeleri hücre döngüsünde periyodik olarak etkin olurlar. Cyclin D1; hücre döngüsünün G1/S geçişi için gerekli aktivite için,CDK4 veya CDK6' nın düzenleyici bir subünitesi gibi görev alır ve onlarla kompleks oluşturur. Tümör süpresör protein Rb ile etkileşim gösterirler ve bu gen Rb tarafından pozitif olarak eksprese edilir. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/595>) Bu genin mutasyonu, amplifikasyonu ve asiri ekspresyonu, hücre döngüsünde başkalaşıma neden olarak çeşitli tümör oluşumlarına neden olabilmektedir.(Falini, 2010) Cyclin D1 konsantrasyonundaki düşüş, hücre çoğalmasını yavaşlatır. Bu durum intrauterin haftalarca veya aylarca devam ederse plasenta,fetus ve fetal büyümenin olumsuz yönde etkileneceği öngörülebilmektedir. Yung ve ark. yaptığı çalışmada IUGR ve IUGR+preeklampsi bulunan gebelerin plasentalarında cyclin D1 proteinin sırasıyla %75 ve %85 azalmış olarak bulunmuştur. (Yung, 2008)

**DUSP1** (Dual specificity phosphatase 1):

Bu gen tarafından "Dual specificity protein phosphatase 1" enzimi kodlanmaktadır. DUSP1 geninin oksidatif/ısı stresleri ve büyüme faktörleri ile ekspresyonu insan cilt fibroblastını uyarmaktadır. Bu gen, hücresel çoğalmanın negatif düzenlenmesinin yanı sıra insanda çevresel strese karşı hücresel cevapta önemli role sahiptir.(Hammer, 2006) Timusdan elde edilen DUSP1 CD4+ T hücrelerinin maturasyonunu ve farklılaşmasını artırmaktadır ve IUGR'dan etkilenen yenidoğanlar enfeksiyona daha duyarlı olmaları nedeniyle hastalık ve ölüm için yüksek risklidirler. Bundan yola çıkılarak Utah Üniversitesinde yapılan

bir çalışmada IUGR'lı female ratlarda DUSP1 seviyelerinin anlamlı derecede değişime uğradığı tespit edilmiştir.(Contreras, 2011)

**DUSP6** (Dual specificity phosphatase 6):

Fosfatazlar hücrel proliferasyon ve farklılaşmada rol alan MAP kinaz süper ailesi üyelerinde negatif düzenleme yaparlar.(Patterson,2009) Bu gen ürünü ERK2'yi inaktive ederek kalpte,pankreaasta çeşitli dokularda yüksek seviyede ekspresyona neden olurlar, tümör oluşumu(Furukawa, 2003) DUSP6 mutant alleli postnatal dominant ölümcüllüğe, iskelet kısalığına, koronal kraniosinosis ve duyma kayıplarına neden olur.(Li, 2007) Wong ve ark. yaptığı çalışmada özofagus ve nazofaringeal karsinomlarla ilişkili bulunmuştur. (Wong, 2011)

**EPS8** (Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8):

Bu gen tarafından kodlanan EPS8 proteini aktin tabanlı motiliteyi kontrol eder. Aynı zamanda Rac GTPaz'ı aktive ederek, aktinin paketlenmesini ve Rac-aracılı aktin yeniden şekillendirilmesini düzenler.(Lie, 2009) EPS8; kanser hücrelerinde FOXM1, FAK, MMP-9, ERK, Akt, cyclins D1, D3 ve E upregülasyonu, P53 ve p21Waf1/Cip1 down regülasyonu ile hücre büyümesini ve motilitesini artırır. EPS8'in overekspresyonu mitojenik sinyal artışına ve malign transformasyona sebep olur. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda EPS8'in, skuamöz hücreli karsinom, pankreatik kanser ve servikali içeren çeşitli solid tümörlerin yanısıra kolon kanseri ve pituiter tümörlerde görev aldığı gösterilmiştir. (Ding, 2013)

**FASLG** (Fas ligand (TNF superfamily, member 6)):

FAS için ligand görevi gören proteini kodlayan gendir.FAS ligand tümör nekroz (TNF) süper ailesinin bir üyesidir.(Eide, 2007) FAS'ın bu protein ile etkileşimi lenfositler gibi bazı hücre tiplerinde apoptozun tetiklenmesinde kritik öneme sahiptir.FAS ve FASL aracılı apoptoz fetomaternal arayüzdeki immuntoleransı da içermektedir. Bu ayrıcalıklı durumda FAS-FASL sistemi trofoblast invazyonunu ve spiral arter yeniden şekillenmesini düzenleyerek,

implantasyon ve plasental gelişimde rol üstlenmektedir.(Briana 2010, Eide, 2007) IUGR maternal-fetal immun toleransın bozulması, plasental apoptozun artışı ve kısmen FAS-FASL yolağının anormal aktivasyonu ile alakalıdır.( Briana 2010)

#### **FN1 (Fibronectin 1):**

İntegrin olarak adlandırılan, kalsiyum bağımlı olmayan, yapışma molekülü ve transmembran matriks reseptörlerinin, yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinleridir. Fibronectin; hücre adezyonunda, büyümesinde, migrasyonunda ve farklılaşmasında başlıca rol oynar ve embriyonun gelişimi, yara iyileşmesi gibi süreçler için çok önemlidir.(Pankov, 2002) Embriyogenez için gerekli olan fibronectinin geninde inaktivasyon olması halinde erken embriyonik kayıpla sonuçlanmaktadır.(George, 1993) Fibronectin; embriyonik gelişim esnasında hücrelerin tutunmasına rehberlik etmede ve migrasyonda önemlidir. Memelilerin gelişiminde, fibronectinin olmaması mezodermal, nöral tüp ve vasküler gelişimde defektlere sebep olmaktadır.(Darribère, 2000)

#### **FOXO3 (Forkhead box O3):**

FOXO proteinleri inflamasyonu,hücre dışı matriksin yeniden şekillendirilmesini ve apoptozu düzenler. FOXO3 geninin kodladığı proteinin hücre ölümü için gerekli genlerin upregülasyonu vasıtasıyla apoptoz için tetikleyici bir görev aldığı düşünülmektedir. FOXO3a eksikliğinde mast hücreleri sitokin yoksunluğu ile indüklenen apoptozdan korunurlar. (Ekoff, 2007) Sitoplazmik ve nükleer FOXO3 desidua,amniyon epiteli,koryonik trofoblastar ve sinsityotrofoblastlarda bulunmuştur. Sinsityotrofoblast tabaka; gebeliğin devamlılığı için, fetal büyüme ve gelişim için birçok plasental fonksiyonun gerekli olduğu önemli bölümdür. Preeklampsi ve IUGR'ın her ikisinde sinsityotrofoblastlarda apoptozun artışı ile ilişkilidir ve yukarıda bahsedildiği gibi FOXO genleri apoptozu düzenler. (Lappas, 2010)

**GAB1** (GRB2-associated binding protein 1):

GAB ailesi üyeleri T hücrelerinde, B hücrelerinde, makrofajlarda ve mast hücrelerinde ifade edilmiştir. Hücresel büyüme cevabında, transformasyonda ve apoptozda merkezi role oynarken, tubulogenez dallanması için önemli bir araçtır. (Kobayashi, 2013) GAB1 eksikliğinde intrauterin embriyonun kaybı ve kalpte, ciltte ,plasentada gelişimsel defektler gösterilmiştir.(Itoh, 2000)

**HBEGF** (Heparin-binding EGF-like growth factor):

EGF ailesi üyesidir ve hücre proliferasyonunu, differansiyasyonu, motiliteyi, yaşamını destekler. Özellikle koryonik vilusun trofoblast hücrelerinde ve desidua içindeki ekstra villöz trofoblast hücrelerinde olmak üzere insan plasentası gebelik boyunca HBEGF'yi eksprese eder. IUGR ve preeklampsi bulunan gebeliklerde HBEGF azalmaktadır. Her iki hastalıkta da trofoblast yaşamı buna bağlı olarak azalmaktadır. (Wolff, 2007) HBEGF; blastokist implantasyonu, yara iyileşmesi, düz kas hücrelerinin hiperplazisi, aterosklerozis ve tümör büyümesi gibi normal yada normal dışı çeşitli süreçler üzerinde etkili olmaktadır. Rat uterusunda HBEGF ekspresyonu, steroid hormonları, progesteron ve östradiol gibi gebeliğin gelişimi için koordineli çalışmaları gereken hormonlar tarafınca olur. Ratlarda progesteron tedavisi uterus stromal hücrelerinde HBEGF geninin ekspresyonunu uyarırken luminal ve glandüler epitel hücrelerde ekspresyonu baskılar. Estradiol tedavisi bu genin stromal hücrelerde olmasa da epitel hücrelerinde ekspresyonunu artırır. Bu bilgiler ışığında HBEGF'nin steroid hormonlarının etkisiyle mitojenik olduğu düşünülmektedir. (Raab, 1997)

**HRAS** (V-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog):

Büyüme faktörü uyarısına cevap olarak hücre bölünmesinin düzenlenmesi ile ilişkilidir. Esteban ve ark.'nın fareler üzerinde yaptığı çalışmada HRAS gene fonksiyonun gelişim, büyüme, fertilitate ve sinir sistemi gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir. (Esteban, 2001) HRAS mutasyonları mental retardasyon,farklı yüz özellikleri,esnek eklem ve el ve ayaklarda belirgin olmak üzere ekstra deri

katlantıları ile karakterize; Costello sendromu, mesane ve diğer kanserler ile ilişkili bulunmuştur. (Klammt, 2008)

**IL2 (Interleukin 2):**

İnterleukin 2; immün sistemde rol alan sitokin sinyal molekülü çeşididir. T lenfositlerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak lökositlerin aktivitelerini düzenler. (Beadling, 1993) IL2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  fetal rezorbsiyona neden olmaktadır.(Amu, 2006) Parkman-Newton ve ark. yaptığı çalışmada prematür doğumlarda kord kanı mononükleer hücrelerinde IL2 artmış olarak tespit edilmiştir. (Parkman-Newton, 1996)

**KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog):**

KRAS geni; normal doku sinyalinde temel görev görmektedir. Büyüme faktörünün çoğalması için proteinlerin aktivasyonunu, toplanmasını sağlar. Bu genin mutasyonu Noonan Sendromu, kardiyofasyokutanöz sendromu ve miyeloid malignitelerle birlikte diğer kanserlerle ilişkili bulunmuştur. (Niihori, 2006, Schubert 2006)

**LTA (Lymphotoxin alpha (TNF superfamily, member 1)):**

LTA; birçok çeşit inflamasyona, immunostimulasyona ve antiviral cevaba aracılık eder. Gelişim sürecinde, sekonder lenfoid organların biçimlenmesi ile ilişkilidir ve apoptozda rol oynar. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4049>) Engel ve ark.'nın erken doğanlar ve gestasyonel yaşa göre küçük doğanlar ile inflamasyon arasındaki ilişkili üzerine yaptığı çalışmada LTA $\alpha$  ve TNF $\alpha$  genlerinde iki haplotipin eksikliği spontan preterm doğum riskini arttırdığı gözlemlenmiştir.(Behrman, 2007 )

**MAPK1, MAPK3, MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase)**

**MAP2K1 (Mitogen-activated protein kinase kinase 1):**

MAPK'lar, mitojenler, ozmotik stress, ısı-şok ve proinflamatuvar sitokinler gibi çeşitli biçimde uyarılara karşı direkt hücre sel cevapla ilişkilidirler.



“Extracellular signal-regulated kinases (ERKs)” olarak da bilinen MAPK’lar proliferasyon, gen ekspresyonu, farklılaşma, mitoz, hücre yaşamı ve apoptozu da içeren hücre fonksiyonları düzenlerler, çeşitli hücre dışı sinyallere cevapla hücre siklusunda ilerlemeyi sağlarlar. (Pearson, 2001) MAPK sinyal yolağının sıkı kontrolünde meydana gelebilecek bozukluklar sonucu; Alzheimer, Parkinson, amyotrofik lateral sklerozis ve çeşitli kanserler gibi rahatsızlıklar gelişir.(Kim, 2010) Plasentada, villöz sitotrofoblastlarda, ERK1 ve ERK2 ekspresyonu saptanmıştır. Ama aktif formları olan fosforile formlarının 12. gestasyonel haftaya kadar bulunması erken gebelik sürecince etkin rol aldıklarını düşündürmektedir. MAPK’ların diğer hücre fonksiyonları ile uyum halinde olması, trofoblast büyümesinde ve migrasyonunda kritik rol oynadığını ortaya çıkarmaktadır.(Pollheimer, 2005)

**NCK2** (NCK adaptor protein 2):

Adaptör proteinlerin, NCK ailesi üyesi olan proteinleri bu gen tarafından kodlanırlar. Tirozin kinaz reseptör proteinin düzenlenmesinde görev alırlar. Bu proteinlerin düzenleyici aktivitelerinin, hücre iskeletinin tekrar düzenlenmesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.(Liu, 2006)

**NFKB1** (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1):

Sitokinler,serbest oksijen radikalleri,ultraviyole ışınlar ve bakteriyel ya da viral ürünler gibi hücre içi ve dışı uyarılarla aktive olarak transkripsiyonu düzenlerler. Aktive NFKB hücre çekirdeğine girerek birçok biyolojik görevleri içeren genlerin ekspresyonlarını uyarır. Uygunsuz aktivasyonu ise birkaç inflamatuvar hastalık ile ilişkili bulunmuştur. NFKB’nın sürekli inhibisyonu immun hücre gelişiminin bozulmasına sebep olur veya hücre büyümesini aksatır.(Gylvin, 2002, Cindrova-Davies 2007)

**NRAS** (Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog):

NRAS öncelikle hücre bölünmesinin düzenlenmesi ile ilişkilidir. Onkogenler sınıfında yer almaktadır, mutasyonları sonucunda çeşitli kanser

türlerine neden olmalarının yanısıra Noonan Sendromu'nda NRAS mutasyonu gösterilmiştir.(Denayer, 2012) NRAS,HRAS,KRAS genleri GTPaz'lardır ve ürettikleri proteinler hücre bölünmesi, farklılaşması, apoptozunda önemli rol oynarlar. GTPaz'ların bu görevleri dışında, hücre içine protein taşınması, hücre iskelet organizasyonu, büyüme faktörü sinyal iletimi ve gen ifadesini düzenleme görevleri de bulunmaktadır. (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/NRAS>) (Telkoparan, 2011)

#### **NUP62** (Nucleoporin 62kDa):

Bu gen tarafından kodlanan NUP62 proteini nükleoporin sınıfındadır ve nüklear por kompleksin temel parçasıdır. Nüklear por kompleksi nüklear zarf boyunca uzanan büyük bir yapıdır. Çeşitli dokularda her zaman eksprese halde bulunarak nüklear zarftan geçişin sağlanmasında temel role sahiptir. Mesajcı RNA ve proteinlerin, nükleus ve sitoplazma arasında geçişini düzenler. NUP62 mutasyonu insanlarda mendeliyan hastalıklara sebep olmaktadır. Örneğin “İnfantil Bilateral Striatal Nekroz” hastalığına neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.(Basel-Vanagaite, 2006, Wiemann 2005 )

#### **PIK3R2** (Phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 2 (beta)):

PIK3 yüksek korunumlu sinyal enzimleri ailesidir. Hücre büyümesi, çoğalması, migrasyon, metabolizma, anjiyogenez, apoptoz, tümör oluşumu ve beyin gelişimi gibi geniş kapsamlı süreçleri düzenlerler. PIK3'ın baskın downstream etkisinde AKT kinazlar, birçok hastalıkla ilişkili olup, büyümenin düzenlenmesinde de kritik role sahiptir. De novo mutasyonlar büyüme bozukluklarını da içeren megalensefali ile karakterize ender görülen multiple hastalıklarla ilişki bulunmuştur.(Rivière, 2012) PIK3 yolağının tirozin kinaz reseptörlerine downstream sinyali endometiyal kanserler gibi bazı kanserlerin kökeninde sıklıkla yer alır.(Lydia, 2011)

**PPP2CA** (Protein phosphatase 2, catalytic subunit, alpha isozyme):

Protein phosphatase 2A; majör serin/treonin fosfatazdır,NFKB,MAPK ve Wnt sinyal transdüksiyon yollarını negatif olarak düzenleyerek hücre siklusunun ilerlemesi,DNA replikasyonu,gen transkripsiyonu/translasyonu ve hücre farklılaşması gibi bazı hücresel süreçleri şekillendirir. Fosfoproteinlerin serin/treonin rezidülerinin defosforilasyonları sürecinde hücre bölünmesi gibi görevlerle ilişkilidir. Ayrıca embriyonik gelişim ve çeşitli hastalıklar (Örneğin Sistemik Lupus Eritematozus) yönünden kritik rolleri bulunmaktadır.(Gu, 2012, Tan, 2011)

**PRKCA** (Protein kinase C, alpha):

PRKC geni tarafınca kodlanan protein kinaz C; kalsiyum ve ikincil mesajcı diasilgliserol tarafından aktive edilen, serin/treonin spesifik protein kinaz ailesidir.(Koivunen, 2006) PRKC ailesi üyeleri geniş ölçüdeki protein hedefleri fosforlar ve çeşitli hücresel sinyal yolları ile ilişkili oldukları bilinmektedir. Herbir üyesi özel ekspresyon profiline sahiptir ve hücrede farklı roller oynadıklarına inanılmaktadır. Farklı hücresel süreçlerde; örneğin hücre adezyonu, hücre transformasyonu, hücre siklusu kontrol noktaları, hücre hacmi kontrolünde görev aldıkları gösterilmiştir.(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5578>) PRKCA malign transformasyonun düzenlenmesinde yer alır,aktivasyon artışı büyüme ve kanser invazyonu ile ilişkilidir.(Haughian, 2009)

**PTEN** (Phosphatase and tensin homolog):

Fosfataz protein ürününün etkisi aracılığıyla tümör süpresör gen gibi etki gösterir. Hücre siklusunun düzenlenmesi, hücrenin çok hızlı büyüme ve bölünmesinin engellenmesinde, apoptozda görev alır. Migrasyonda ve çevre dokulara hücre adezyonunda rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. MAPK sinyalizasyonu ve anjiyogenez gibi diğer önemli hücresel rolleri vardır.(Chu, 2004) IUGR'da PTEN mRNA ekspresyonu düşük olarak saptanırken, insülin sensitivitesiyle de pozitif korelasyon gösterdiği bu nedenle insülin rezistansının

tetiklediği IUGR'larda önemli düzenleyici molekül olabileceği ifade edilmektedir.(Jing, 2012)

**RAF1** (V-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1):

Bu gen kimyasal sinyalleri hücre dışından hücre çekirdeğine taşıyan RAS/MAPK sinyal yolağının bir parçası olan proteinin yapımını sağlar. Bu yolak hücre büyümesinin, bölünmesinin, farklılaşmasının, migrasyonunun ve apoptozun kontrolüne yardımcı olmaktadır. RAF1 geni; onkogen genler sınıfındadır. (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/RAF1>) RAF1' in aktivasyonu “mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)” fosforilasyonu ile MAPK ve ERK'in çalışmasını sağlayarak sinyallerin yayılmasına neden olmaktadır. Hücrel farklılaşmasının, migrasyonunun ve apoptozun kontrolü de RAF1-MEK-ERK kaskadının özel ve hücrel çevrenin uyarısına bağlı olarak gerçekleşir.(Chen, 2001)

**RAP1A** (RAP1A, member of RAS oncogene family):

Bu genin ürünü protein “Ras-related protein” ailesinde yer alan, “Ras-like small GTP-binding” proteindir. RAP1A lenfositlerin adezyonunda ve migrasyonunda önemli rol oynarken, proliferasyon, sekresyon ve integrin aracılı hücre adezyonu gibi bir çok hücrel süreçte yer alır.(Hogan, 2004) Kusama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; ratlarda “Exchange Protein directly Activated by cAMP (EPAC)” ve RAP1 implantasyonun 7 ve 9.günlerinde desidual hücrelerde belirgin olarak arttığı gözlenmiş, bu bulgu neticesinde gebelikte EPAC and RAP1'in endometriyal desidualizasyon için önemli bir faktör olduğu ortaya atılmıştır.(Kusama, 2014)

**RASA1** (RAS p21 protein activator (GTPase activating protein) 1):

RASA1 geni “p120-RasGTPase-activating protein” i (p120-RasGAP) kodlar. Bu proteinin en iyi bilinen fonksiyonu Ras/MAPK sinyal yolağını negatif yönde düzenlemesidir ki bu yolak çeşitli tirozin kinaz reseptörleri aracılığıyla hücrel büyüme, farklılaşma ve proliferasyonda rol oynamaktadır.(Eerola, 2003) Bu genin mutasyonu sonucunda RAS aktif hal alır

ve GAP'lere dirençli olur. Tümör gelişimi riski artar, bundan özellikle RASA1'in RAS sinyal transdüksiyon yolağındaki etkisi sorumludur. Çoklu kapiller malformasyonlar ve Pakes Weber Sendromu da RASA1 ile ilişkili bulunmuştur. (Bayrak-Toydemir, 1993)

**SHC1** (SHC (Src homology 2 domain containing) transforming protein 1):

Bu genin, memeli hücrelerinde apoptozun düzenlenmesinde ve ilaç direncinde önemli rol oynadığı bulunmuştur. SHC protein kompleksi, EGF ile birlikte ve EGF tarafından fosforile edilerek aktif hale gelmektedir. Hücre yüzeyindeki aktive tirozin kinaz reseptöleri, SHC1 gibi fosfotirozin bağlayıcı alanları içeren proteinleri kullanırlar. EGF uyarımı sonrası SHC1 protein gruplarına bağlanarak yaşamsal yolakları, işler hale getirmektedir. Hücre iskeletinin yeniden şekillendirilmesinde, hücresel alışverişte ve sinyallerin durdurulmasında görev almaktadır. SHC adaptör proteinlerinin aşırı ekspresyonu mitojenik ve karinojeniktir ayrıca metastaz ile ilişkilidir. (Shih, 2012, Pelicci 1992)

**STAT1** (Signal transducer and activator of transcription 1, 91kDa)

**STAT3** (Signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)):

STAT'lar, JAK (Janus kinase veya Just Another Kinase) ile aktive olan, büyüme faktörleri ve sitokinlerin cevabında gen hedeflerin aktivasyonlarının düzenlenmesi için önemli olan transkripsiyon faktör ailesini oluştururlar. STAT proteinleri hücrelerin büyüme, yaşam ve farklılaşmasını düzenlerler.

JAK-STAT yolağının bozuk düzenlenmesi primer tümör oluşumuna, tümör yaşamının artmasına, immünsüpresyona ve anjiyogenezin artışına neden olur.(James, 1997, Vinkemeier 1998) STAT3 eksikliği olan farelerde gastrulasyonun başladığı embriyonik 7.günden sonrasında embriyo gelişmemiştir. Bu da göstermektedir ki;erken dönem gelişim için STAT3 aktivasyonu embriyonik kök hücrenin kendini yenilemesi ve devam ettirebilmesi için gereklidir. (Takeda, 1997) Bcl-2 ve Mcl-1 (Myeloid cell leukemia 1); apoptoz

ve proliferasyonla ilişkili, iki potansiyel STAT3 hedef genleridir. Cecati ve arkadaşlarının IUGR ve HELLP olgularında yaptığı çalışmada Bcl-2 anlamlı derecede azalmış bulunurken Mcl-1 izoform 1 anlamlı derecede artmış bulunmuştur.(Cecati, 2013)

### **TP53 (Tumor protein p53):**

Bu gen tarafından kodlanan p53 proteini çok hücreli organizmalarda kritik öneme sahiptir. Hücre siklusunun düzenlenmesinde görev alarak tümör süpresör özellik gösterir ve kanser gelişimini önler. Bunu apoptozda rol oynayarak, genomik stabilite sağlayarak ve anjiogenez inhibisyonu ile gerçekleştirmektedir. TP53 geni mutasyonları, Li-Fraumeni sendromu gibi ailesek kanserleride içeren çeşitli kanserlerle ilişkilidir.(Petitjean, 2007) Apoptoz yolakları ,özellikle p53, hasara cevapta plasental hücre döngüsünün düzenlenmesinde çok önemlidir. IUGR'da ve hipoksik plasentada p53 seviyesi artar, hipoksik trofoblastlarda otofaji ve apoptozu düzenler.(Hung, 2012) IUGR'da p53 tarafından baskılanan antiapoptotik gen Bcl-2 için mRNA anlamlı derecede artmaktadır.Uteroplasental yetmezlik akciğer mezenkimal p53 serin-15p'yi azaltarak, distal akciğer mezenkiminde zayıflamaya neden olmaktadır. Bu sebeple IUGR akciğeri yaralanmalara duyarlıdır.(O'Brien, 2007)

## **3.GEREÇ VE YÖNTEM:**

### **3.1.Hasta Seçimi:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takipleri yapılan, Ocak 2013 ve Haziran 2013 tarihleri arasındaki gebelerden IUGR saptanan 6 gebe IUGR grubu ve intrauterin fetal gelişimi normal olan 6 gebe de kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.10.2012 tarihinde 352 karar numarası ile onayı alınmış ve hastalardan çalışma konusunda aydınlatılmış onamları alınarak dahil edilmiştir. Çalışmanın bütçesi 15.10.2013 tarihinde 1002-TÜBİTAK- Hızlı Destek Programı tarafından desteklenmiştir.

İlk muayenedeki ultrasonografik ölçümleri ile teyid edilen ve son adet tarihine göre de 37-40 haftalık gebeliği bulunan, 18-35 yaş arası, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalık, kalıtsal anemi gibi sistemik hastalığı olmayan, sigara, kafein, alkol, ilaç, uyuşturucu madde kullanmayan gebelerin ultrasonografik değerlendirmesinde, tahmini doğum ağırlığı %10 persantilin altında olan ya da -2SD altında kalan fetuslar IUGR olarak tanılanarak IUGR grubuna dahil edildi. Ultrasonografik ölçümleri sonucunda fetal gelişimleri normal olarak değerlendirilen kontrol grubu da IUGR grubuna dahil edilen gebelerde aranan özellikler gözönünde bulundurulurak oluşturuldu. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin TORCH antikorları incelenerek intrauterin enfeksiyon nedeniyle oluşabilecek IUGR olguları dışlandı. Uteroplasental perfüzyonu bozan pre-eklampsi, eklampsi bulunan, oral glukoz tolerans testi sonucunda gestasyonel diabetes mellitus saptanan, fetal anomalili olgular ve bunlar gibi obstetrik problemlere sahip gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.2. Materyal:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. Doğumhanesi'nde doğumu gerçekleşen IUGR ve kontrol grubu gebelerin doğum sonrasında maternal veya fetal dokulardan etkilenimin en aza indirgenmesi ve alınan bölgeden kaynaklanabilecek farklılıkların dışlanması için plasentanın maternal tarafının maternal yüz ile fetal yüzün ortasında kalan makroskopik olarak normal olarak değerlendirilen, hemoraji, fibrin artıkları bulunmayan kısımdan, kotiledonun ortasından 5mm<sup>3</sup> örnek bistüri yardımıyla alındı. Örnekler fetal ya da maternal dokulardan arındırmak için 20 cc serum fizyolojik ihtiva eden steril kaba alınarak, yabancı dokulardan arındırıldıktan sonra steril şekilde 2ml RNA later içeren polipropilen 15 ml 17x120 mm boyutundaki vida kapaklı santrifüj tüpüne alınarak 15 dakika içerisinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Bölümü, İmmunoloji Laboratuvarı'na ulaştırılarak daha sonra materyallerden RNA izolasyonu yapılarak PCR yöntemiyle çalışılmak üzere -86°C'de saklandı.

### 3.3.Yöntem:

Real time RT-PCR (Reverse transcriptase- Polymerase chain reaction):

Büyüme faktörleri gibi proteinlerin tamamının ekspresyon seviyesini mRNA seviyesinde kantitatif olarak ölçebilen “Real time RT-PCR” yöntemi kullanıldı. Örneklerden hücre kültürü yapılmaksızın direkt dokudan izole edilen total RNA kullanılarak RT reaksiyonuyla cDNA oluşturularak, PCR ile cDNA amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu neticede intrauterin gelişme geriliğine yol açtığı düşünülen hücre çoğalması, hücre yaşamı ve büyüme ile ilgili protein genlerinin ekspresyonunda meydana gelen farklılıklar mRNA seviyesinde ‘katlanma artışı’ veya ‘katlanma azalması’ şeklinde saptanabilmesi olanağı sağlanmıştır. Çalışmamızda QIAGEN firmasının “Human EGF / PDGF Signaling PCR Array” kitleri kullanılarak intrauterin gelişme geriliğine yol açan endojen faktör genlerinin ekspresyonları mRNA seviyesinde saptanmıştır. Bu işlem için toplanan plasenta örneklerinin her birinden total RNA izolasyonu ‘Genomic DNA-free RNA isolation’ kitleri kullanılarak yapıldı.

#### Total RNA İzolasyonu:

1. Plasental dokudan elde edilen hücreler ( $1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$ ) 1-2 ml tripsin ile 37 °C de 5 dakika inkübe edildi.
2. İnkübe edilen hücreler 5 dakika 300 xg hız ile santrifüj edilerek, pellet hazırlandı.
3. Pellet 175-250 mikro litre liziz buffer (+4 °C de soğutulmuş) içinde karıştırılarak hücre lizizi sağlandı ve lizat 5 dakika buz üzerinde inkübe edildi.
4. Lizat 2 dakika 300 xg hız da santrifüj edilerek süpernatant atıldı.
5. Pellet üzerine 600 mikro litre inkübasyon tamponu (RTL buffer) ilave edilerek karıştırıldı.
6. Karışım üzerine 480 mikro litre saf etanol ilave edildi. Karışım spin kolonuna aktarılıp spin kolonu 8000 xg hızda 15-30 saniye santrifüj edildi.
7. Spin kolonu 500 mikro litre yıkama tamponu ile yıkanarak 15 saniye 8000 xg hızda santrifüj edildi.



8. Kolona 30-50 mikro litre elusion tamponu ilave edildi. Karıştırıldıktan sonra 8000 x g hızda 15 saniye santrifüj edildi.
9. İzole edilen RNA görsel ve nicel olarak test edilerek bu testlerde, %1 RNA jelinde görüntüsü incelendi bütünlüğü (18s ve 28s RNA) control edildi. Nicel olarak konsantrasyonu saptandı.
10. Buffer (10 mM Tris·Cl pH 7.0) ile 1/50 oranında dilüe edilen RNA 260/280 nm de okutuldu.

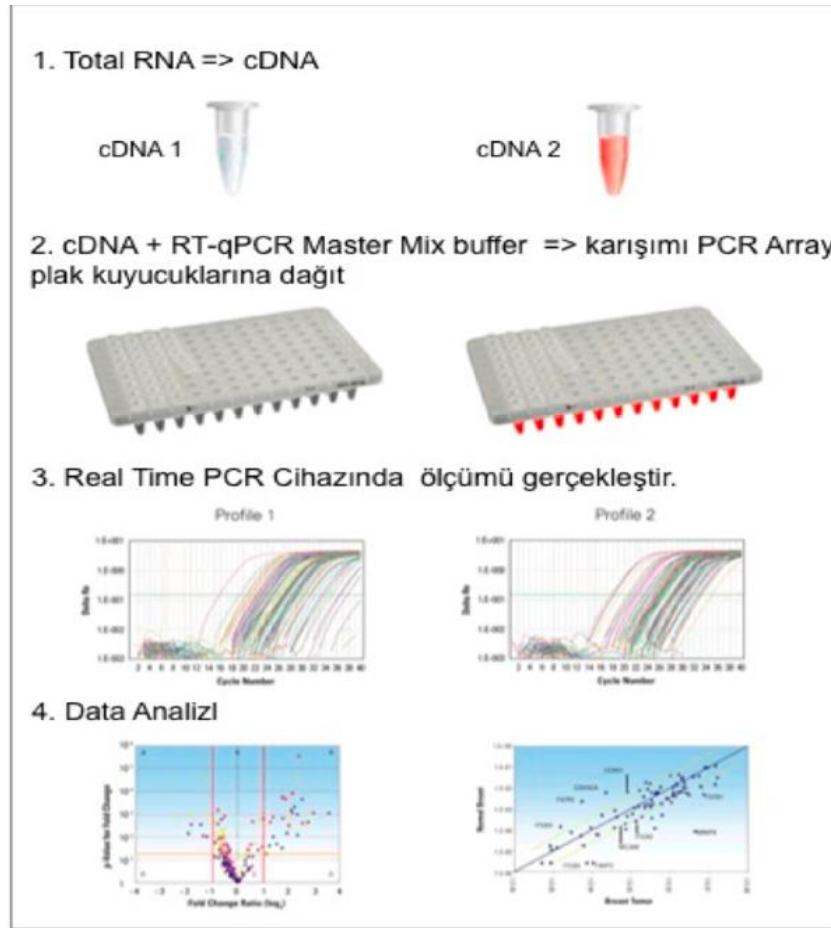
### **RNA Jel Elektroforezi**

1. RNA Hazırlanan jel hazırlandı
2. 1.2 g agarose tartıldı.
3. 100 ml tampon (200 mM 3-[N-morpholino]propanesulfonic acid (MOPS), 50 mM sodium acetate, 10 mM EDTA, pH to 7.0) içinde sulandırıldı
4. Kaynatıldıktan sonra 65 °C ye soğutuldu.
5. 1.8 ml % 37 formaldehit and 1 ul ethidium bromide ilave edildi.
6. Jel kabına dökülerek donması beklendi.
7. Örneklerden elde edilen RNA jele yüklenmeden önce proses edildi.
8. Proses işlemi için 5X RNA yükleme tamponu (bromophenol blue solution, EDTA, pH 8.0, % 37 formaldehyde, glycerol, formamide, RNase-free water) ile yapıldı.
9. Örnekler jele yüklendikten sonra, jel 100 Volt elektrik ile 1 saat yürütüldü.
10. Yürütülme sonunda jeldeki RNA görüntülenerek fotoğrafı kaydedildi.

### **Gerçek Zamanlı RT-PCR Array Testi**

1. Gerçek zamanlı RT-PCR testi aşağıdaki şekilde özetlenmiştir. Kısaca, birinci basamakta örneklerden izole edilen total RNA kısa bir enzimatik reaksiyonla cDNA'ya dönüştürüldü.
2. Bir (1 ug) Total RNA ters transkriptaz kokteyli (5x tampon, primer, RT enzim, dH<sub>2</sub>O) ile karıştırılarak,
3. Karışım 42 °C 15 dakika inkübe edildi,
4. Reaksiyon 95 °C de 5 dakika inkübasyon ile durduruldu.

5. Sentezlenen cDNA SA Bioscience (Qiagen) PCR Array kokteyli (Syber Green floresan) ile karıştırıldı. Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi 96-kuyucuklu PCR array kitinin her bir kuyusuna 25 ul pipetlendi.
6. 96-kuyulu plak Roche LightCycler 480 cihazına yüklenilerek cihaz çalıştırıldı.
7. 40 Amplifikasyon siklusu
8. Data analizi.



**ŞEKİL 7:** Total RNA izolasyonu, cDNA elde edilmesi, PCR Array ile Real Time PCR cihazında ölçüm ve data analizi  
([http://www.sabiosciences.com/rt\\_pcr\\_product/HTML/PAHS-040A.html](http://www.sabiosciences.com/rt_pcr_product/HTML/PAHS-040A.html))

### **3.4.Çalışmanın analizi:**

Human EGF / PDGF Signaling PCR Array kiti kullanılarak RT-PCR (Reverse transcriptase-Polymerase chain reaction) yöntemi ile elde edilen veriler Sabioscience web sitesi adresindeki istatistik analiz portal kullanılarak yapıldı. Portalda analiz delta delta CT üzerinden yapılmaktadır. Elde edilen sonuçlarda  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### **4.BULGULAR:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 2013 - Haziran 2013 tarihleri arasında gebelik muayeneleri ve takipleri yapılan, intrauterin gelişme geriliği bulunan 6 hasta ve takiplerinde patoloji saptanmayan 6 kontrol grubu gebe aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiş ve her iki grup arasındaki farklar p değeri olarak belirtilmiştir. (Tablo.3)

IUGR ve kontrol grubu arasında; parite, doğum haftası, 1. ve 5.dakika Apgar skorları açısından fark bulunmazken, anne yaşı, gebelik öncesi ve sonundaki VKİ'leri, 2.trimester tarama testinin parametrelerinden biri olan AFP düzeyi ve çocuk kiloları açısından IUGR grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. IUGR grubu anneleri daha genç, daha zayıf olarak gözükmektedir. AFP değerleri de IUGR grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

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

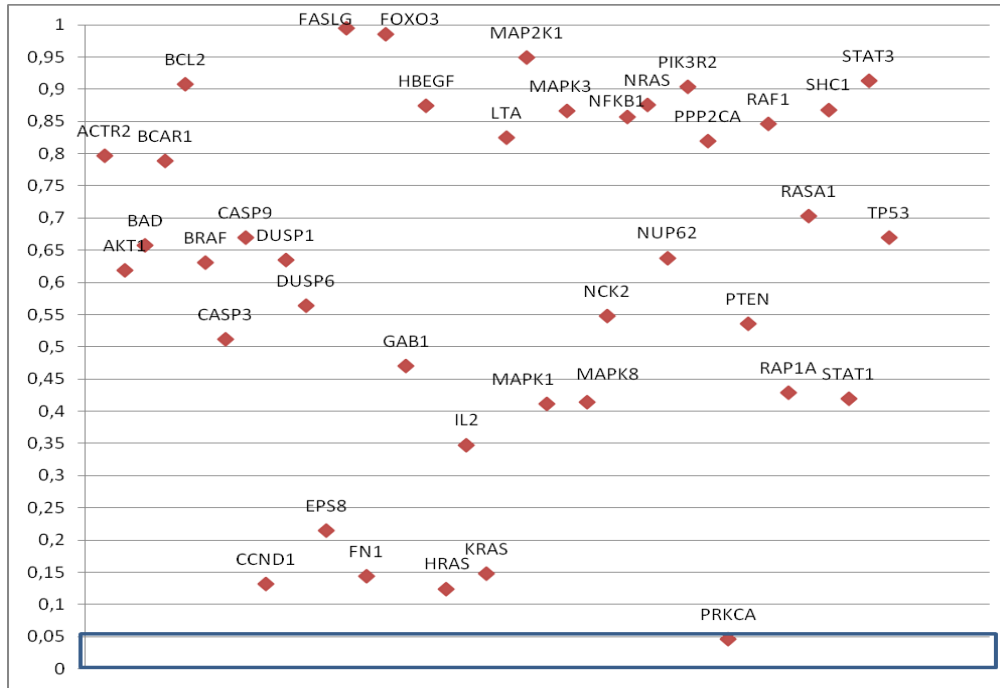
\* p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

\*\*VKİ: Vücut kitle indeksi

**TABLO.3 ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNUN KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ**

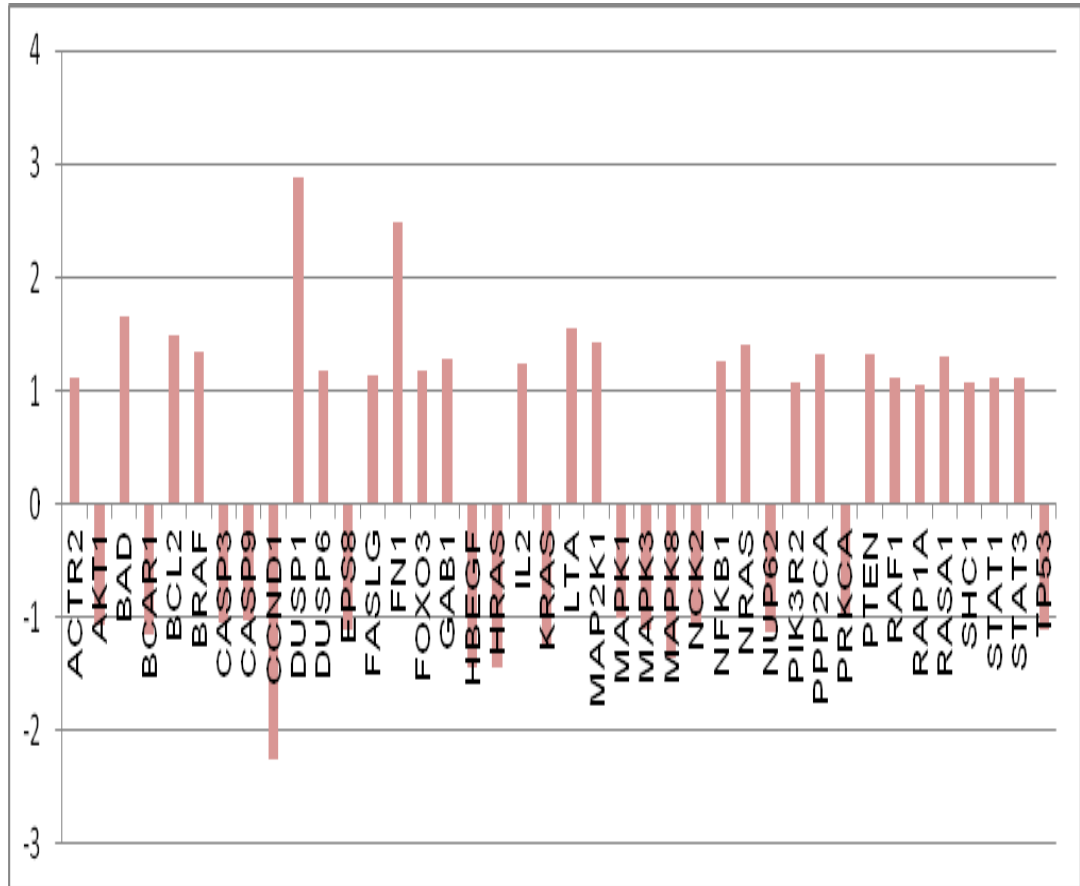
İntrauterin gelişme geriliği tanısı konularak çalışma grubuna dahil edilen hastalar 1'den 6'ya kadar rastgele numaralandırılmıştır. IUGR ve kontrol grubunda, IUGR etyolojisinde yer alabilecek hücre yaşamı ve büyüme ile ilgili; **ACTR2, AKT1, BAD, BCAR1, BCL2, BRAF, CASP3, CASP9, CCND1, DUSP1, DUSP6, EPS8, FASLG, FN1, FOXO3, GAB1, HBEGF, HRAS, IL2, KRAS, LTA, MAP2K1, MAPK1, MAPK3, MAPK8, NCK2, NFKB1, NRAS, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, PRKCA, PTEN, RAF1, RAP1A, RASA1, SHC1, STAT1, STAT3, TP53** genleri araştırıldı. IUGR grubundaki hastaların protein gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation) artış veya azalış şeklinde incelendi. Protein gen ekspresyon farklılıklarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçların p değerleri hesaplandı.

IUGR grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; **PRKCA** genindeki ekspresyon azalışının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği izlenmiştir.( $p < 0.05$ ) (Grafik.2)



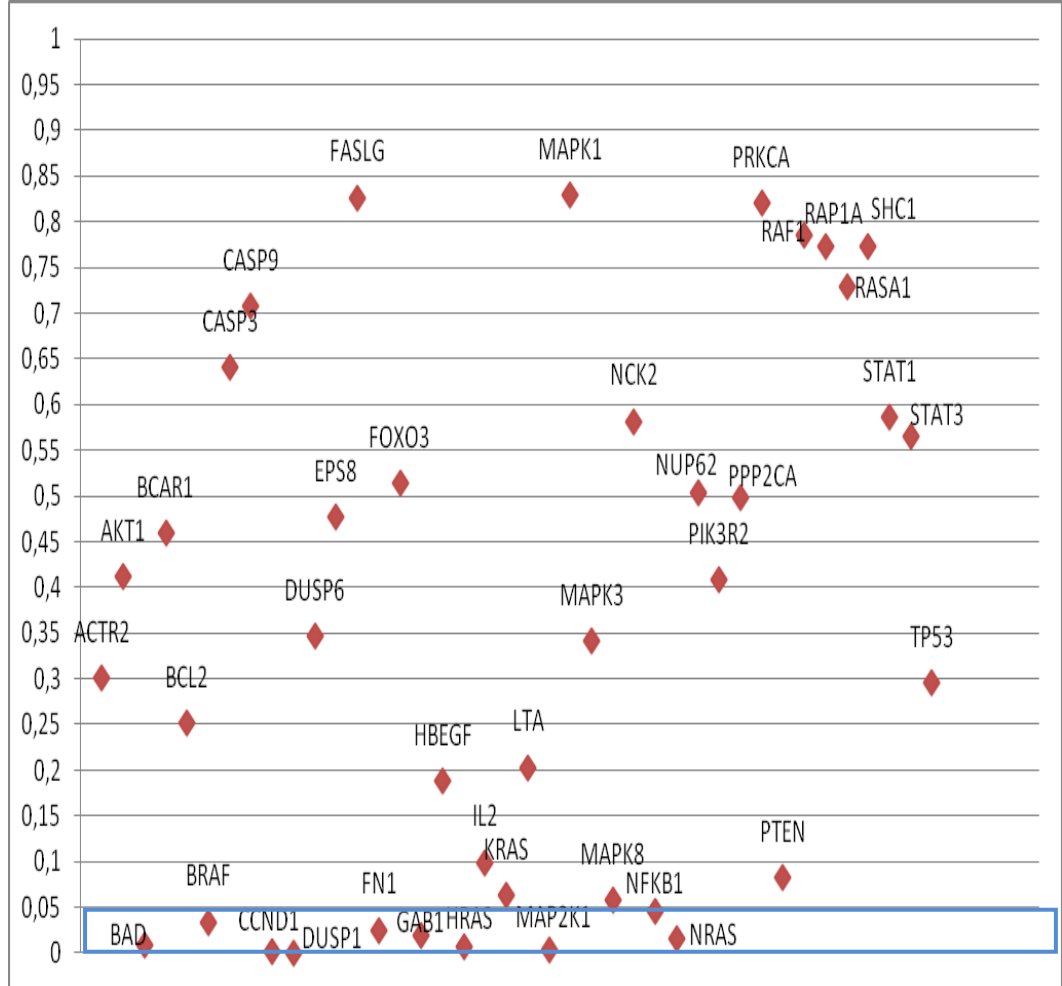
**Grafik 2:** IUGR grubu - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri

IUGR grubundaki 1.hastanın ; **ACTR2, BAD, BCL2, BRAF, DUSP1, DUSP6, FASLG, FN1, FOXO3, GAB1, IL2, LTA, MAP2K1, NFKB1, NRAS, PIK3R2, PPP2CA, PTEN, RAF1, RAP1A, RASA1, SHC1, STAT1,STAT3** genlerinde ekspresyon artışı, **AKT1, BCAR1, CASP3, CASP9, CCND1, EPS8, HBEGF, HRAS, KRAS, MAPK1, MAPK3, MAPK8, NCK2, NUP62, , PRKCA, TP53** genlerinde ekspresyonu azalışı izlenmiştir. (Grafik.3)



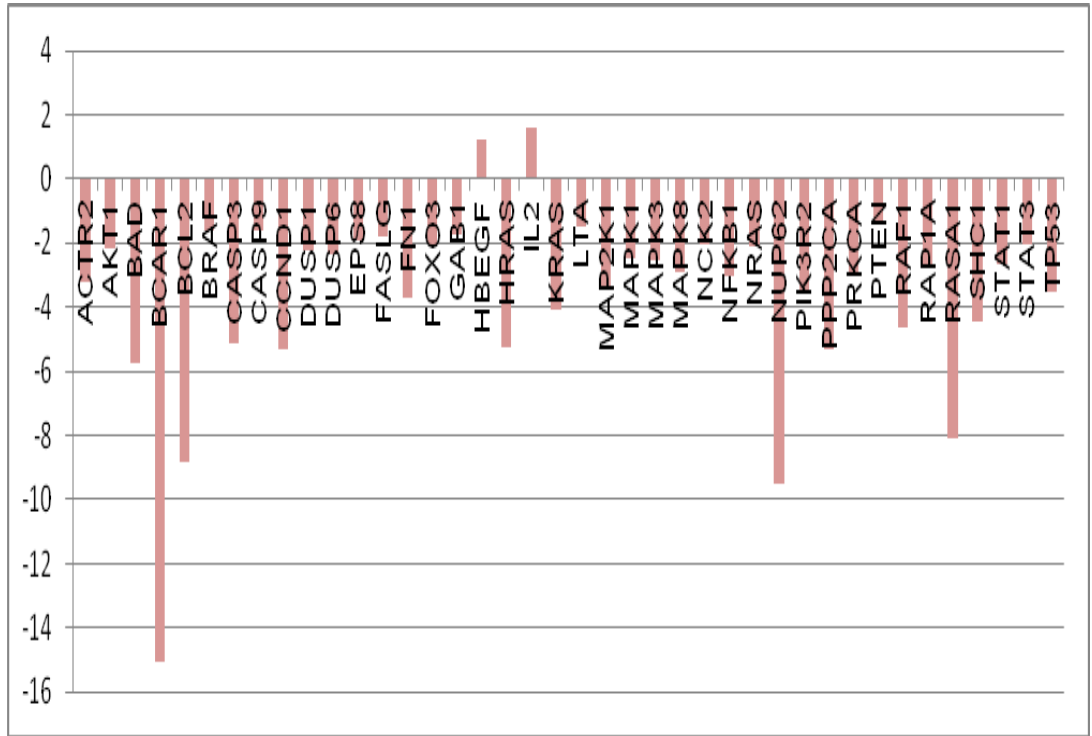
**Grafik 3:** IUGR.1 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

IUGR.1 hastası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; **DUSP1, FN1, MAP2K1, BAD, BRAF, GAB1, NFKB1, NRAS**, genlerindeki ekspresyon artışları ve **CCND1, HRAS**, genlerindeki ekspresyon azalışları anlamlı derecede farklılık göstermektedir. ( $p < 0.05$ ) (Grafik.4)



**Grafik 4:** IUGR.1 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri

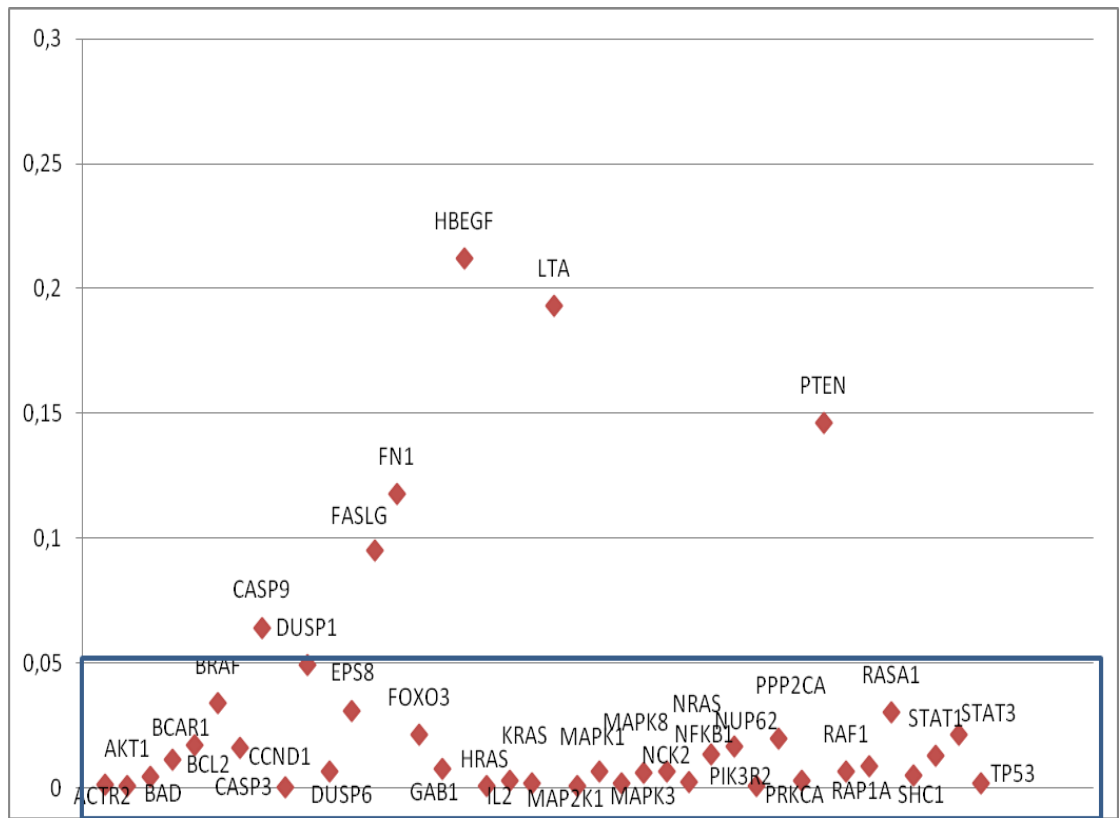
IUGR grubundaki 2.hastanın **HBEGF,IL2** genlerinde ekspresyon artışı **ACTR2, AKT1, BAD, BCAR1, BCL2, BRAF,CASP3, CASP9, CCND1, DUSP1, DUSP6, EPS8, FASLG, FN1, FOXO3, GAB1, HRAS, KRAS, LTA, MAP2K1, MAPK1, MAPK3, MAPK8, NCK2, NFKB1, NRAS, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, PRKCA, PTEN, RAF1, RAP1A, RASA1, SHC1, STAT1,STAT3,TP53** genlerinde ekspresyonu azalışı izlenmiştir. (Grafik.5)



**Grafik 5:** IUGR.2 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

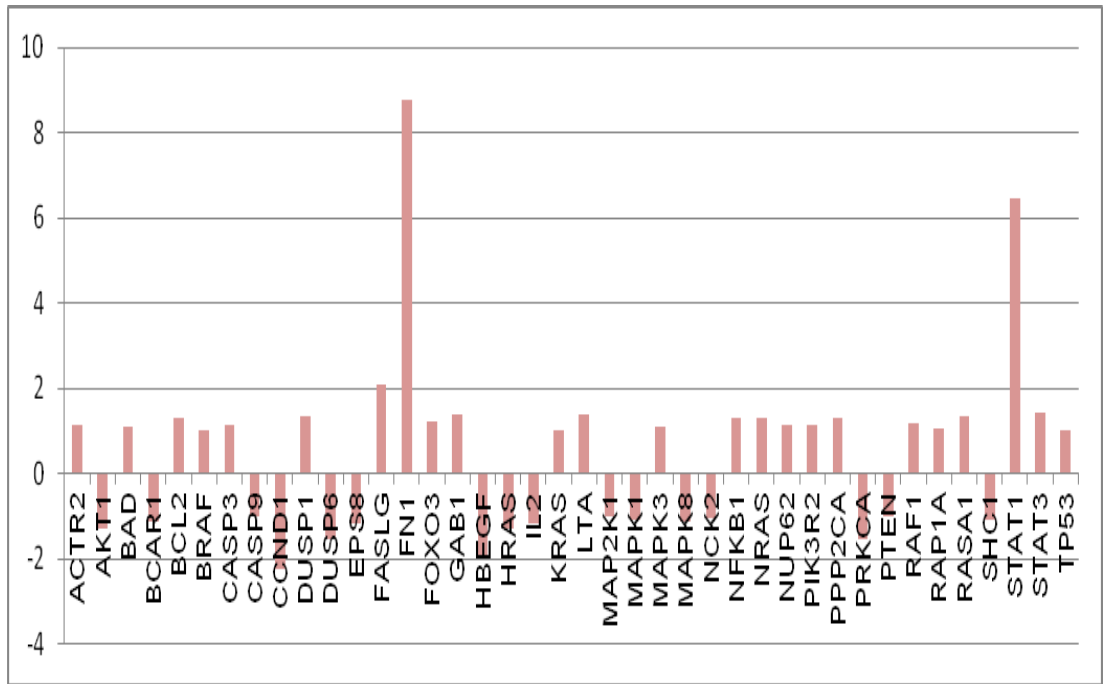


IUGR.2 hastası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; **IL2** genindeki ekspresyon artışı ve **ACTR2, AKT1, BAD, BCAR1, BCL2, BRAF,CASP3, CCND1, DUSP6, EPS8, FOXO3, GAB1, HRAS, IL2, KRAS, MAP2K1, MAPK1, MAPK3, MAPK8, NCK2, NFKB1, NRAS, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, PRKCA, RAF1, RAP1A, RASA1, SHC1, STAT1,STAT3,TP53,** genlerindeki ekspresyon azalışları anlamlı derecede farklılık göstermektedir. ( $p<0.05$ ) (Grafik.6)



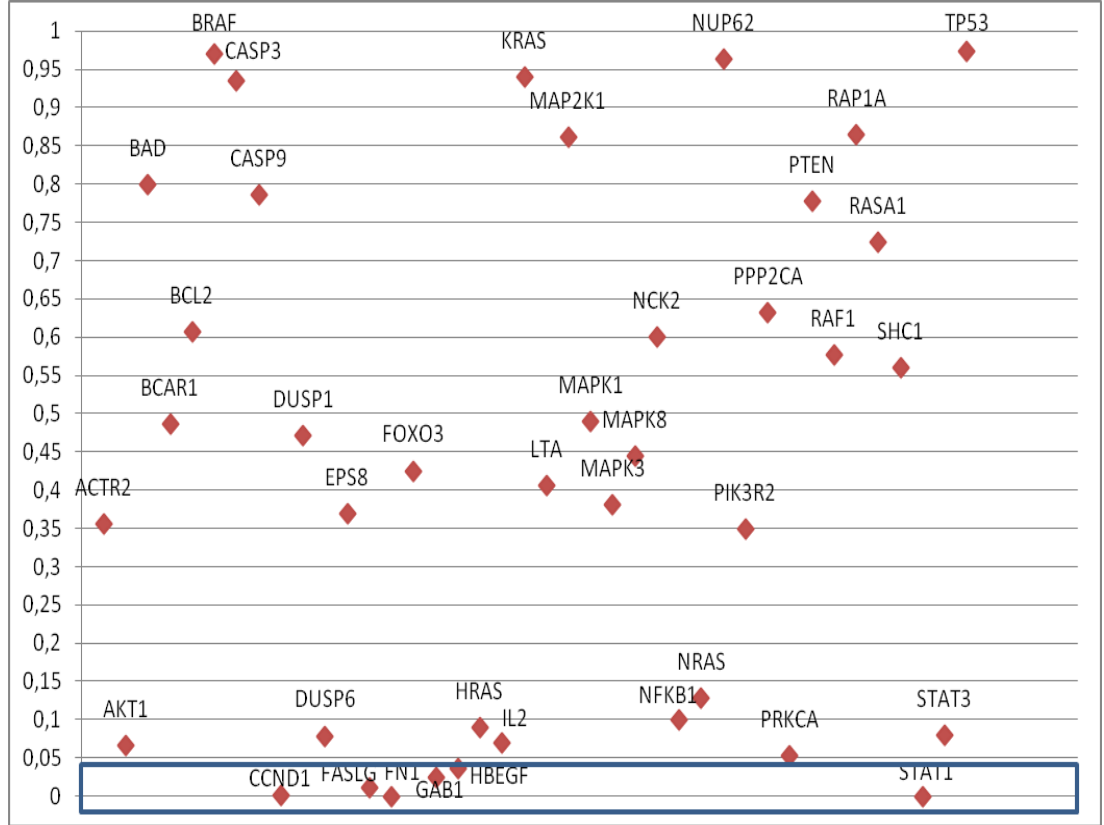
**Grafik 6:** IUGR.2 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri

IUGR grubundaki 3.hastanın **ACTR2, BAD, BCL2, BRAF,CASP3, DUSP1, FASLG, FN1, FOXO3, GAB1, KRAS, LTA, MAPK3 NFKB1, NRAS, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, RAF1, RAP1A, RASA1, STAT1,STAT3,TP53** genlerinde ekspresyon artışı, **AKT1,BCAR1, CASP9, CCND1, DUSP6, EPS8, HBEGF, HRAS, IL2, MAP2K1, MAPK1, MAPK8, NCK2, PRKCA, PTEN, SHC1,** genlerinde ekspresyonu azalışı izlenmiştir. (Grafik.7)



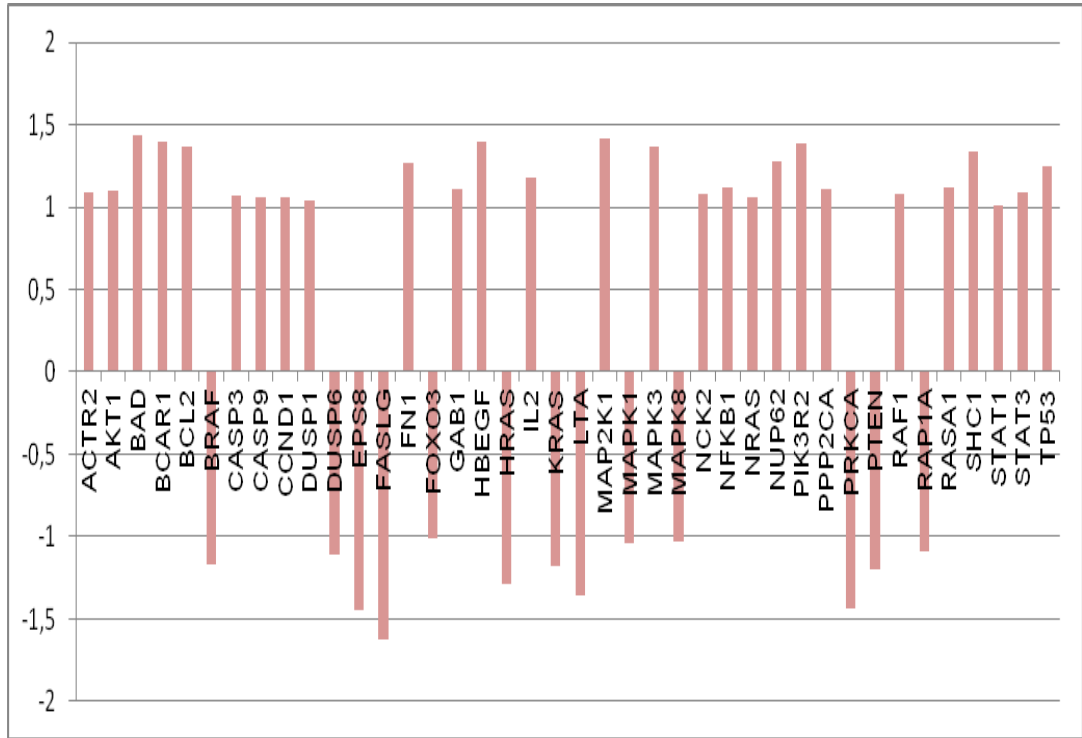
**Grafik 7:** IUGR.3 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

IUGR.3 hastası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; **FASLG**, **FN1**, **GAB1**, **STAT1**, genlerindeki ekspresyon artışları ve **CCND1**, **HBEGF**, genlerindeki ekspresyon azalışları anlamlı derecede farklılık göstermektedir. ( $p < 0.05$ ) (Grafik.8)



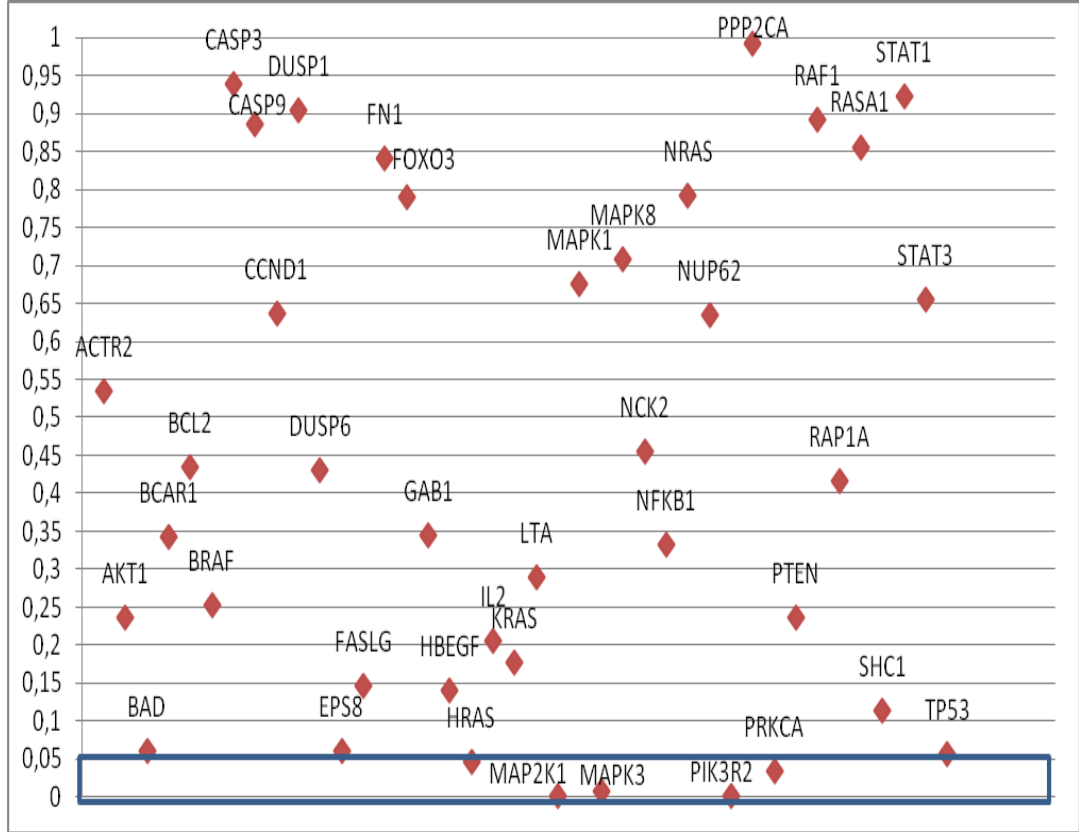
**Grafik 8:** IUGR.3 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri

IUGR grubundaki 4.hastanın ; **ACTR2, AKT1, BAD, BCAR1, BCL2, CASP3, CASP9, CCND1, DUSP1, FN1, GAB1, HBEGF, IL2, MAP2K1, MAPK3, NCK2, NFKB1, NRAS, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, RAF1, RASA1, SHC1, STAT1,STAT3,TP53** genlerinde ekspresyon artışı ; **BRAF, DUSP6, EPS8, FASLG, FOXO3, HRAS, KRAS, LTA, MAPK1, MAPK8, PRKCA, PTEN, RAPIA,** genlerinde ekspresyonu azalışı izlenmiştir. (Grafik.9)



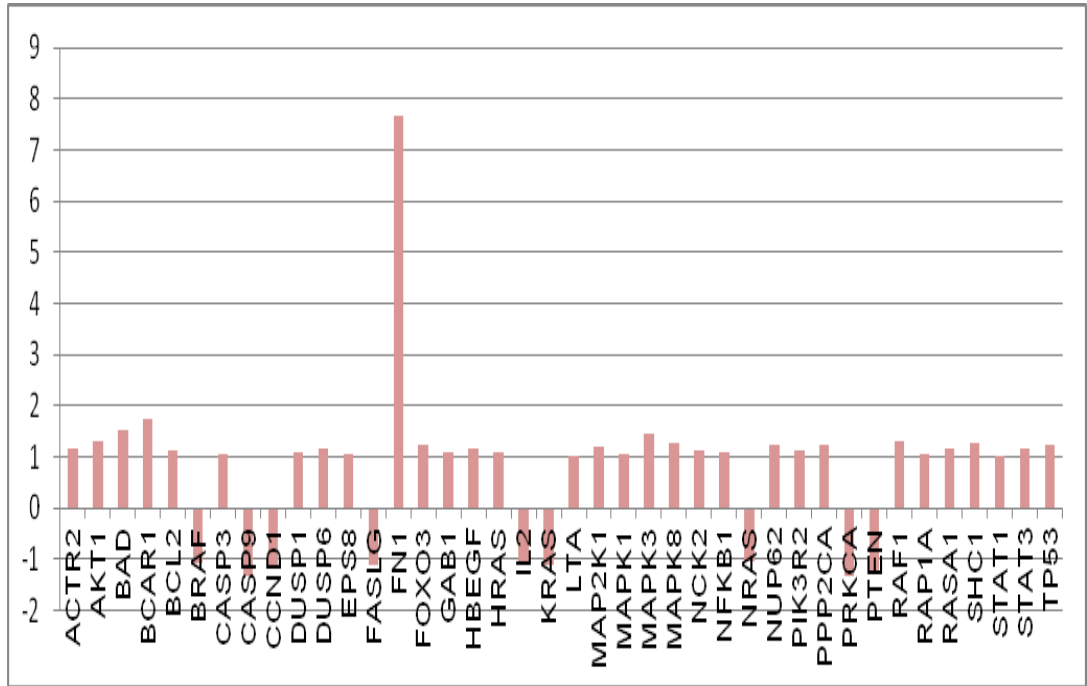
**Grafik 9:** IUGR.4 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

IUGR.4 hastası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında **MAP2K1**, **MAPK3**, **PIK3R2** genlerindeki ekspresyon artışları ve **HRAS**, **PRKCA**, genlerindeki ekspresyon azalışları anlamlı derecede farklılık göstermektedir. ( $p < 0.05$ ) (Grafik.10)



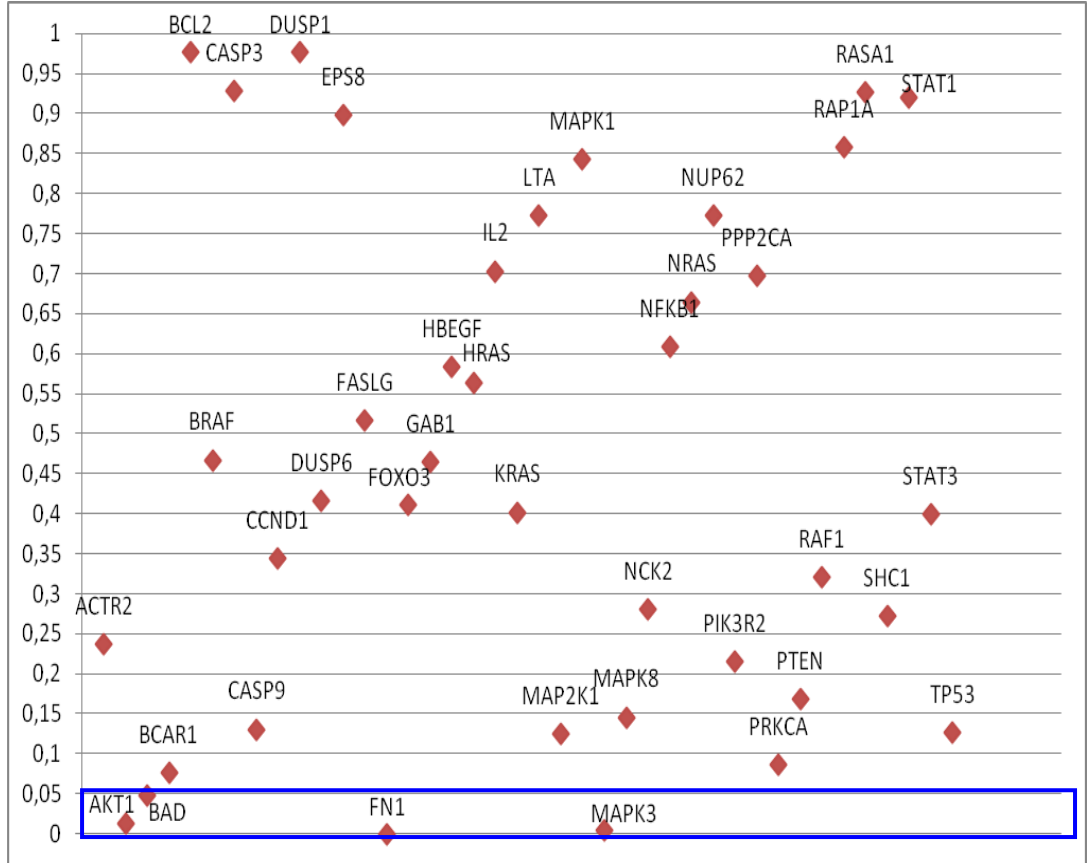
**Grafik 10:** IUGR.4 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri

IUGR grubundaki 5.hastanın ; **ACTR2, AKT1, BAD, BCAR1, BCL2, CASP3, DUSP1, DUSP6, EPS8, FN1, FOXO3, GAB1, HBEGF, HRAS, LTA, MAP2K1, MAPK1, MAPK3, MAPK8, NCK2, NFKB1, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, RAF1, RAP1A, RASA1, SHC1, STAT1,STAT3,TP53** genlerinde ekspresyon artışı ; **BRAF, CASP9, CCND1,FASLG, IL2, KRAS, NRAS, PRKCA, PTEN**, genlerinde ekspresyonu azalışı izlenmiştir. (Grafik.11)



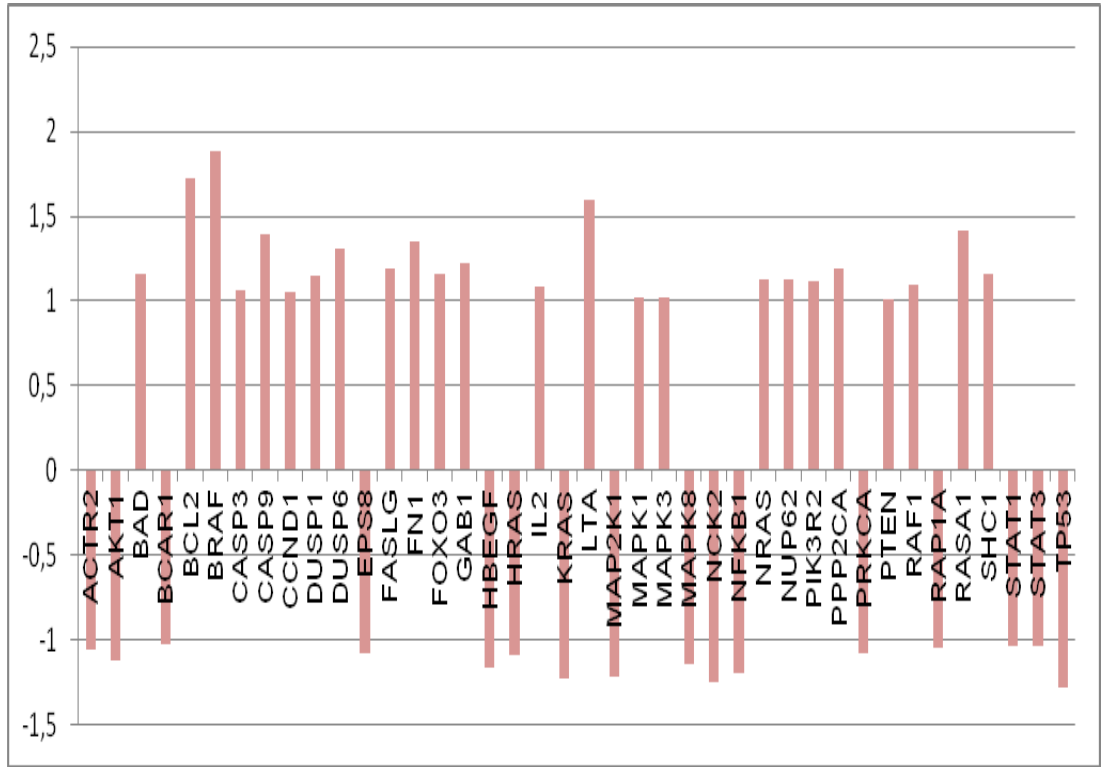
**Grafik 11:** IUGR.5 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)

IUGR.5 hastası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında **AKT1**, **BAD**, **FN1**, **MAPK3**, genlerindeki ekspresyon artışları anlamlı derecede farklılık göstermektedir. ( $p < 0.05$ ) (Grafik.12)



**Grafik 12:** IUGR.5 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri

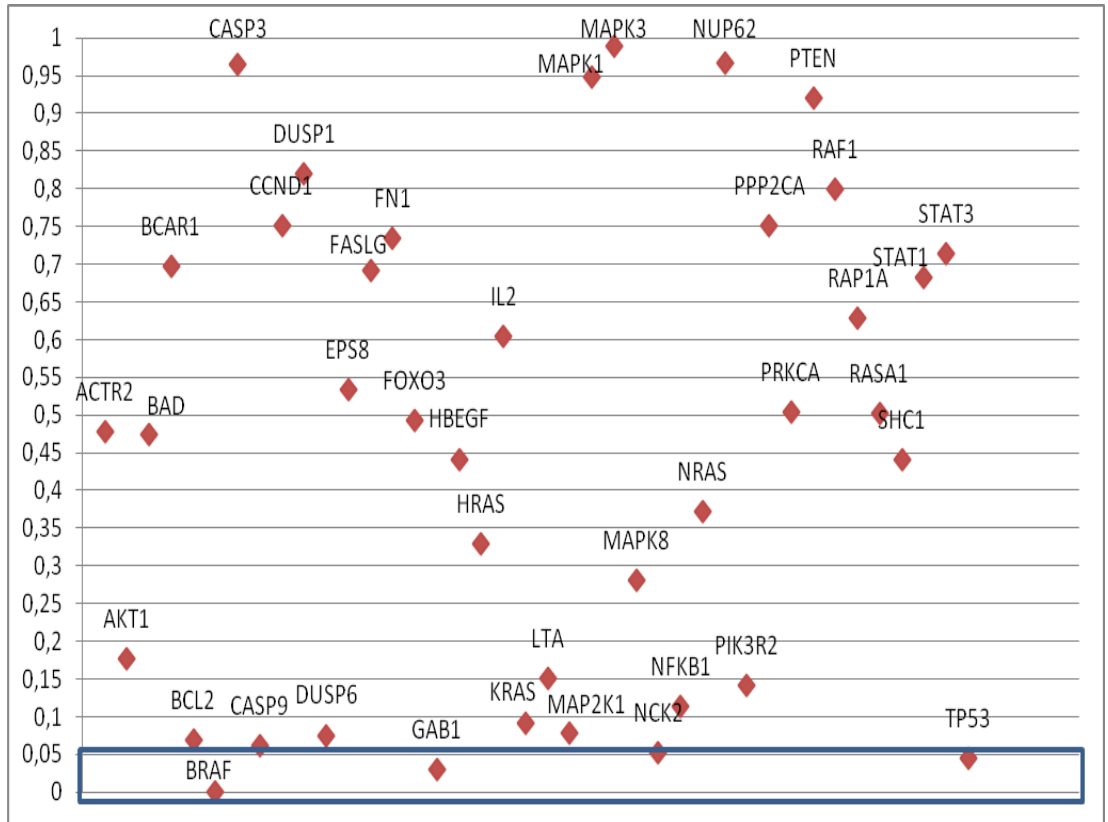
IUGR grubundaki 6.hastanın ; **BAD, BCL2, BRAF,CASP3, CASP9, CCND1, DUSP1, DUSP6, FASLG, FN1, FOXO3, GAB1, IL2, LTA, MAPK1, MAPK3, NRAS, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, PTEN, RAF1, RASA1, SHC1,** genlerinde ekspresyon artışı ; **ACTR2, AKT1, BCAR1, EPS8, HBEGF, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAPK8, NCK2, NFKB1, PRKCA, RAP1A, STAT1,STAT3,TP53** , genlerinde ekspresyonu azalışı izlenmiştir. (Grafik.13)



**Grafik 13:** IUGR.6 gen ekspresyon farklılıkları (fold regulation)



IUGR.6 hastası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ; **BRAF**, **GAB1** genlerindeki ekspresyon artışları ve **TP53** genindeki ekspresyon azalışı anlamlı derecede farklılık göstermektedir. ( $p < 0.05$ ) (Grafik.14)



**Grafik 14:** IUGR.6 - kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının p değerleri

## 5.TARTIŞMA:

İntrauterin gelişme kısıtlanmasının takibi obstetri ile uğraşan kadın hastalıkları ve doğum doktorları için büyük problemlere, zaman kayıplarına yol açmaktadır. İntrauterin gelişme kısıtlanmasının tüm gebeliklerin %3-10'unu kapsadığı düşünülürse etyopatogenezinin saptanmasının ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesinin perinatal izlemin iyileştirilmesine katkıda bulunacağı kesindir.

Sağlıklı bireyin gelişimi için antenatal dönemden başlayan doğum sonrasında da devam eden sorunsuz bir süreç gerekmektedir. Bu süreçte oluşabilecek sorunların önceden tespiti ve bu sorunların çözümlenmesi hastalıkların ve sakatlıkların önlenmesinde, bakım giderlerinin azaltılmasında ayrıca bunlar için harcanacak insan gücünün en aza indirilmesinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. IUGR saptanan, takiplerinin sıklığı nedeniyle çalışan bir gebenin iş kaybının yanı sıra takibi yapan sağlık ekibinin harcadığı zaman ve yapılan tetkik giderlerinin toplamı ulusal ekonomiye yük oluşturmaktadır. Bu gider doğum sonrasında da devam etmektedir. Örneğin 2005-2006' da yapılan bir Kanada çalışması verilerine göre 2500 gr ve üzeri doğan bebekler için yapılan hastane harcamaları 1000 \$ iken, 750 gr altı doğan bebeklerde bu rakam 117000\$ olarak verilmektedir. Hastanede yatış sürelerinin ise 2500gr üzeri bebeklerde 2 gün iken 750gr altı bebeklerde 104 güne kadar çıkabildiği bildirilmiştir.(Lim, 2009) Ayrıca intrauterin gelişme kısıtlanması, erişkin dönem hastalıklarıyla da ilişkilidir.(Ross, 2008)

Çalışmamızda; EGF/PDGF sinyal yolağına ait hücre yaşamı ve büyüme ile ilgili genler (Apoptoz, hücre döngüsü, hücre farklılaşması, hücre büyümesi, hücre motilitesi, hücre çoğalması ) mikro-array yöntemi ile çalışıldı. Mikroarray yöntemiyle genlerin ekspresyon profili çıkartılarak, binlerce genin ekspresyon düzeyleri aynı anda saptanabilmektedir. Böylelikle herhangi bir hastalığa sahip bireyler ile normal bireylerin gen ekspresyonları karşılaştırılarak hastalık ile ilişkili gen ve/veya genler tespit edilebilmektedir. IUGR grubundan ve kontrol grubundan plasental doku örnekleri homojen olacak nitelikte belirli kriterler

ortaya konularak alındı. Plasental doku örneklerindeki gen ekspresyon farklılıkları, IUGR grubundaki hastaların her biri ile kontrol grubu arasında ve IUGR grubunun bütünüyle kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

Çalışmanın hedefi IUGR için daha önce kısıtlı sayıda gen üzerinde yapılan mikro-array çalışmalarının (Struwe, 2010, Johnson, 2005) geliştirilmesi ve birkaç kapsamlı mikro-array gen çalışması (Sitras, 2009, Nishizawa 2011) ile birlikte literatüre katkıda bulunarak IUGR'ın etyopatogenizde sorumlu genlerin tespitine yardımcı olmaktır. Bununla birlikte IUGR altında yatan gen bozuklukların bireysel olarak değerlendirilmesi ve ileride uygulanacağına inandığımız gen tedavilerinin yine hastalık dışında hasta adına bireyselleştirilerek sunulması için alt yapı oluşturmaktır.

IUGR grubunda ortalama yaş 26,50 iken, kontrol grubunda ortalama yaş 33,17'dir. Yaşlar karşılaştırıldığında IUGR grubundaki anne yaşı anlamlı derecede ( $p:0,026$ ) daha küçük olarak bulunmuştur. Motghare ve ark. yaptığı çalışmada ise 15-20 yaş ve 30 yaş üzeri anneler ile 25-30 yaş anneler karşılaştırıldığında IUGR gelişimi açısından benzer olduğu görülmüştür. (Motghare, 2014) Odibo ve ark yaptığı başka bir çalışmada ise ileri anne yaşının bağımsız risk faktörü olduğu ve 35 yaş ve üzeri maternal yaşa sahip gebelerde IUGR'ın taranması gerektiği belirtilmiştir.(Odibo, 2006) Börzsönyi ve ark. çalışmamızla uyumlu olarak IUGR'ın 20'li yaşlarda ve 35 yaş üstünde sıklıkla izlendiğini bildirmiştir. (Börzsönyi, 2013)

VKİ karşılaştırıldığında kontrol grubunun VKİ'leri, IUGR olan gruptan hem gebelik öncesi hemde sonrasında daha fazla olduğunu gözledik ( $p:0,026$  ve  $p:0,009$ ). Literatüre bakıldığında Strauss ve ark. ikinci ve üçüncü trimesterde düşük kilo alımının IUGR ile ilişkili olduğunu, düşük kilo alımı riskinin gençlerde daha az, kilolu, 35 yaş ve üzeri kadınlarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Richard, 1999). Gebelikte VKİ <20 ise zayıf, 20-24,9 normal, 25-29.9 kilolu, 30-39.9 obez, >40 morbid obezdir. Zayıf gebelerde haftasına göre düşük doğum ağırlığı ve IUGR daha sık görülür.(Abenhaim, 2007) Çalışmada IUGR grubunun gebelik öncesi VKİ ortalamaları normal sınırlardayken

(VKİ:20,22), kontrol grubunun kilolu sınıfındadır. (VKİ:25,22) Gebelik sonrası VKİ IUGR grubunda normal sınırlarda (VKİ:24,90) kalırken kontrol grubu (VKİ:30,96) obez sınıfına girmektedir. VKİ IUGR'da 4,68 artarken, kontrol grubunda 6,06 artığı görülmektedir. Börzsönyi ve ark.'nın yaptığı çalışmada da kilo alımı ve VKİ değişimleri açısından benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kilo alımı ve VKİ değişimleri IUGR riskini öngermeye faydalanabilecek bulgular olarak ifade edilmiştir. (Börzsönyi, 2013)

İkinci trimester tarama testinin bir komponenti olarak AFP düzeyleri IUGR grubunda (59.2 ng/ml)ve kontrol grubunda (28.95 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (p: 0.015). Gagnon ve ark.'nın yaptığı çalışmada anormal maternal uterin arter doppleri ile birlikte artmış maternal serum AFP, hCG veya inhibin-A ile veya azalmış PAPP-A saptanan gebelerde IUGR ve proteinüri ile gestasyonel hipertansiyon görülme riskinin arttığı ifade edilmiştir (Gagnon, 2008). Görbe ve ark.'nın yaptığı vaka sunumunda ise açıklanmayan yüksek AFP değerlerinin IUGR ile birlikte olabileceği, bu nedenle fetal kayıplara yola açabilecek olan bu durum için yakın fetal takip yapılması gerektiği belirtilmiştir (Görbe, 1999). AFP değerleri bizim çalışmamızda ve literatürde yer aldığı gibi IUGR'lı olgularda daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

EGF; plasentanın büyümesinde ve intrauterin fetal gelişim esnasında plasentada meydana gelen fizyolojik değişimlerin düzenlenmesinde, plasentadan bazı hormonların salınımının uyarılmasında rol oynar (Rab, 2013). EGF seviyeleri, gebe olmayan normal kadınlarda gebelere oranla daha düşüktür. Maternal serumdaki, kord kanı serumundaki ve amniyotik sıvıdaki EGF konsantrasyonu ile fetal doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.(Wang, 1998) PDGF; çok sayıdaki büyüme faktörlerinden veya hücrenin büyüme ve bölünmesini düzenleyen proteinlerden bir tanesidir (Heldin, 1992). Anjiogenezde, var olan kan damarlarının gelişiminde,hücre çoğalmasında,migrasyonda ve embriyonik gelişimde etkin rol oynar. (<http://www.sinobiological.com/Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor-PDGF-a-468.html>) Plasental villi boyunca düşük vasküler dansite ile birlikte fibrozisin

varlığı ve diğer yetmezlikler ile karakterize zayıf vasküler gelişimin embriyonun intrauterin ölümüne neden olduğu bilinmektedir. Normal olmayan anjiogenezis IUGR gibi sorunlu gebeliğin oluşumu ile ilişkilidir (Arroyo, 2008).

Dolayısıyla EGF ve PDGF yollarında bulunan genlerde oluşabilecek mutasyon, hasar ya da ekspresyon değişikliklerinin IUGR gelişimi etyopatogenezinde yer alması muhtemeldir.

IUGR ve genetik yapı ilişkisi ile ilgili mevcut yayınlar tarandığında ACTR2, BRAF, DUSP6, EPS8, FN1, GAB1, HRAS, IL2, KRAS, LTA, MAP2K1, MAPK1, MAPK3, MAPK8, NCK2, NFKB1, NRAS, NUP62, PIK3R2, PPP2CA, PRKCA, RAF1, RAP1A, RASA1, SHC1 genlerinin ilk defa çalışmamızda incelendiği görülmektedir.

Genler ve genler tarafından oluşturulan proteinler bireysel çeşitlilik ve farklılık göstermektedirler. Bu nedenle gen çalışmaları kişiselleştirilmeli ve her olgu için ayrıca incelenmelidir. Gen tedavilerinin geliştirilmesinde zorlukta bu varyasyonlardan kaynaklanmaktadır. (Verma, 1997, Coutelle, 2005, Broman, 1998) Bizim çalışmamızda genlerin ekspresyon artış veya azalışlarını her olgu için bireyselleştirerek IUGR grubundaki her bir olguyu kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırdı. IUGR saptanan hastaların kontrol grubu ile tek tek karşılaştırılmalarının neticesinde yukarıda bahsedilen LTA geni dışındaki genlerin hepsinde anlamlı derecede ekspresyon farklılıkları saptandı.

Bu genlerden hücre motilitesiyle ilişkili olan ACTR2, MAPK8'deki ekspresyon azalışları anlamlı bulunurken, FN1 genindeki ekspresyon artışında anlamlı bulunması etyolojide yer alabileceklerini düşündürürken, MAP2K1 geninde ise hem ekspresyon artışı hem de azalışının anlamlı olarak tespit edilmesi nedeniyle etyolojide rol oynamadığını düşündürmektedir.

Hücre farklılaşmasıyla ilgili olan IL2 ekspresyonunun anlamlı artışı ve PPP2CA ekspresyonunun anlamlı azalışı etyolojide yer alabilirliği açısından değerlendirilebilir niteliktedir.

Hücre büyümesiyle ilgili olarak IL2 ve PPP2CA geniyle aynı sonuçlar ifade edilebilirken RASA1 ve SHC1 genindeki ekspresyon artışları anlamlı

bulunmayıp azalışları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. RASA1 ve SHC1 ekspresyon azalışı ve IUGR bağlantısının ileri çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Hücre çoğalmasında görev alan genlerden; EPS8'in ekspresyonu tüm hastalarda azalırken bu azalma bir hastada anlamlı derecededir.Yine NCK2,NUP62,RAF1,SHC1 genlerindeki ekspresyon azalışları anlamlı bulunmuştur. Bunlarla birlikte IL2 ekspresyon artışı anlamlı bulunmuştur. Bu genlerin IUGR'daki ekspresyon değişimleri ilk defa çalışmamızda irdelenmiş ve etyolojideki yeri ve etkilerinin kesin olarak ifadesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. GAB1'in üç hastada ekspresyon artışı anlamlıyken bir hastada azalış anlamlı bulunmuş bu nedenle tutarlı bir sonuç olarak yorumlanmamıştır

Hücre döngüsüyle ilişkili DUSP6,HRAS,KRAS,MAPK1,PPP2CA, PRKCA,RAP1A, SHC1,genlerinde anlamlı ekspresyon azalışı saptanması etyolojide yer alabileceklerini düşündürürken bu noktada PRKCA geni için parantez açma gerekliliği mevcuttur.PRKCA tüm IUGR grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında çalışmamızda gruplar arası anlamlı ekspresyon farklılığı gösteren tek gen olarak görülmektedir. PRKC ailesi üyeleri birçok farklı hücresel sinyal yollarında yer alırlar ve herbir üyesi özel ekspresyon profiline sahiptir ve hücre adezyonu, hücre transformasyonu, hücre siklusu kontrol noktaları ve hücre hacmi kontrolünde görev alırlar. Biz PRKCA genini apoptoz ve hücre döngüsü alt grubunda araştırdık ve IUGR'da bu yolların etkisi olabileceği bunda da PRKCA geninin etkili olabileceği sonucuna ulaştık. Bu döngüde yer alan diğer iki genin (MAPK3 ve NRAS) farklı hastalarda ekspresyon artış ve azalışlarının anlamlı olması etyolojik açıdan anlamlı olmadığını düşündürmektedir.

Apoptoz ile ilişkili MAPK1,NUP62, PPP2CA, PRKCA, RAF1, RASA1 genlerindeki ekspresyon azalışları anlamlı olarak tespit edilirken BRAF,NFKB1,PIK3R2 genlerindeki anlamlı ekspresyon artışları ve azalışları mevcuttur.

IUGR grubundaki hastaların tek tek ve grup olarak kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu tespit edilen bu genlerdeki ekspresyon varyasyonlarının

apoptozu ve hücresele olayları farklı yönde etkileyerek, plasental ve fetal gelişim üzerinde değişikliklere yol açtığı kuvvetle muhtemeldir.

Yung ve ark.'nın IUGR etyolojisi için yaptığı bir çalışmada plasental protein sentezinin inhibisyonunun ve endoplasmic reticulum stresinin IUGR'da anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. AKT seviyeleri proteinde düşerken mRNA'lar da düşüş izlenmemiş, rapamisin hedefli memeli AKT yolağı proteinlerinin seviyesi azalmıştır. CCND1 regülasyonu azalmıştır. AKT sinyalinin plasental büyümenin düzenlenmesinde ana rol oynadığı farelerde AKT1 ile gösterilmiştir.(Yung, 2008) Çalışmamızda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AKT1 ekspresyonunun hem artması hem de azalması ile anlamlı derecede farklı olarak tespit edildiği için IUGR etyolojisinde yer almadığı düşünülmektedir. Literatür ile uyumlu olarak hücre döngüsü ve hücre büyümesinde yer alan CCND1 geninin ekspresyon azalışı ise anlamlı olarak tespit edilmiştir.

Nijland ve ark.'ı gebelikte maternal beslenme kısıtlılığının böbrek gelişimi üzerine etkisi araştırmışlardır. Gelişimin proplanmasını gen ve çevrenin etkileşimiyle olan bir süreç olarak tanımlamışlar ve bu programlamanın fenotip ve fonksiyonlar üzerinde kalıcı değişikliklere yol açtığını ifade etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada yaşamsal fonksiyonları bulunan apoptotik BAD geninde değişim saptanmazken, hücre siklusunda yer alan ve bir önceki paragrafta ifade edilen CCND1 genini tıpkı bizim çalışmamızdaki gibi regülasyonu azalmış bulunmuştur.(Nijland, 2007) IUGR nedenlerinden en önemlilerinden birinin maternal beslenme olduğu düşünüldüğünde, böbrek gelişimi gibi tüm fetal gelişiminde zemininde yer aldığı aşıkardır. BAD geni bizim çalışmamızda 2 hastada anlamlı derecede fazla eksprese olurken bir hastadaki ekspresyon düşüklüğü de anlamlı derecede bulunmuştur. Dolayısıyla IUGR ile ilişkisi ilk defa çalışmamızda incelenen bu genin ekspresyonlarındaki farklılıklar nedeniyle Nijland ve ark.'nın yaptığı çalışmada olduğu gibi etyolojide yer aldığı düşünülmemektedir.

Pasquali ve ark.'nın tip1 diyabetik böbrek hastalığı hakkındaki yayınında IUGR'ın etyolojide yer aldığı, IUGR ve tip 1 diyabeti olanlarda böbrek hastalığı riskinin arttığı belirtilmiştir ve sorumlu olabilecek genlerin birinde BCAR1 geni olduğu gösterilmiştir.(Pasquali, 2007) IUGR ve normal plasentalardan çalışılan genlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada BCAR1 anlamlı derece düşük regülasyona sahip olarak tespit edilmiştir.(Sitras,2009)

Çalışmamızda BCAR1; 2 hastada yüksek regülasyona sahip iken 4 hastada düşük regülasyona sahiptir ve bu regülasyon farklılıklarında yalnız düşük regülasyona sahip olan bir tanesi anlamlı olarak tespit edilmiştir ki bu da mevcut yayınlarla koreledir.

Hücre döngüsü, hücre çoğalmasında görevleri olan anti-apoptotik BCL2, apoptoz dengesinin düzenlenmesinde etkin rol oynamaktadır. Normal gebelikte plasentanın büyümesiyle ilerleyen haftalarda trofoblast apoptozu artmaktadır. Bununla birlikte hidatidiform mol, preeklampsi ve IUGR gibi gebelik komplikasyonlarında bu aşırı olmaktadır ve plasental fonksiyon bozukluğuna dolayısıyla besin, oksijen alış-verişi kısıtlanmaktadır. Proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerde değişiklikler meydana gelmektedir. Örneğin p53 ve proapoptotik izoform Mcl-1 artarken BCL2 azalmaktadır.(Sharp, 2010). IUGR plasentası, normal gebe plasentası ile karşılaştırıldığında apoptoz artmış olarak tespit edilmektedir (Erel, 2001). IUGR ve apoptoz ilişkisini araştıran diğer çalışmalar arasında BCL2 açısından karşıt bulgu ve görüşler mevcuttur. Ishihara ve ark. preeklampsi ve IUGR'da apoptozun artması sonucu BCL2 ekspresyonun azaldığını belirtirken (Ishihara, 2002), Levy ve ark. IUGR'dan etkilenen gebelikte BCL2 ailesi proteinlerinde regülasyon artışı olmadığını ifade etmişlerdir (Levy, 2002). Börzsönyi ve ark. ise BCL2'nin inhibitör aktivitesinin baskılandığı sonucuna varmışlardır. Literatür incelendiğinde BCL2 açısından farklı görüşler olsa da yoğunluk IUGR' da BCL2'nin ya da regülasyonunun azaldığı yönündedir. BCL2 ekspresyonu azalışı bizim bulgularımızda da anlamlı olarak izlenmiştir ve IUGR'da apoptoz artışına işaret etmektedir.



Caspase'lar apoptozda rol oynayan enzimlerdir. Bu görevlerini DNA tamirinde rol alan poli ADP-riboz polimerazı (PARP), hücre iskeleti proteinleri aktin veya fodrini, nükleer membran proteini lamin A proteinlerini parçalayarak gerçekleştirirler. Caspase 9'un aktivasyonu ile başlayan süreç, caspase 3'ün aktive olması neticesinde deoksiribonükleaz aktivasyonu ile sonuçlanır ki bu sonuçla kromatin kondensasyonu ve oligonükleozomal DNA fragmentasyonu oluşarak apoptoz gerçekleşir. Caspaselardaki defektler, otoimmün hastalıklara, kanserlere ve bazı nörolojik bozukluklara sebep olabilmektedir. Çalışmamızın temel kollarından birini oluşturan apoptoz ve bununla ilgili genlerin IUGR'daki fonksiyonları çerçevesinde baktığımız caspase'ların en iyi bilinen ve üzerinde en çok durulan caspase 3 ve 9'dur. CASP3'un ekspresyon azalışı anlamlı bulunurken CAP9'daki ekspresyon artışları ya da azalışları anlamlı olarak bulunmamıştır. Bu konuyla ilgili yayınlara bakılacak olursa; preeklampsi, HELLP sendromu ve IUGR olan gebelerde yapılan bir çalışmada tüm gruplarda, kontrol grubuna kıyasla villöz trofoblastlarda caspase3 anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur.(Cali, 2013) Yine preeklampsi ve IUGR'larda yapılan bir çalışmada caspase3 ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur. (Aban, 2004) IUGR'da kontrol grubu ile kıyaslandığında apoptotik nöronlarda artmakta, caspase3 ekspresyonunda artmış olarak tespit edilmektedir.(Acton, 2013) Ratlarda yapılan IUGR çalışmasında da caspase3 göreceli olarak yüksek seviyelerde saptanmıştır.(Buffat, 2007) Sonuç olarak CASP3 ve CASP9 bulgularımız literatür ile uyumlu değildir.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda IUGR ve/veya düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde persistan immunolojik yetersizlik olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili olarak enfeksiyon, hastanede yatış ve mortalite artmaktadır. Timusun immunitede ve T hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve gelişiminde temel rol oynamasından yola çıkılarak yapılan bir çalışmada IUGR geliştirilen ratlarda timusta tanımlanan, T hücrelerinin olgunlaşması ve farklılaşmasında sayıları artan DUSP1'in IUGR'da azaldığı ifade edilmektedir. Fakat çalışmanın sonucunda DUSP1 mRNA ve proteinlerinde bazı ratlarda artma gözlenirken bazılarında

değişim olmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bir IUGR'lı olguda ekspresyonu azalırken diğerlerinde artış gözlenmiş ve artışın anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlarla değerlendirildiğinde IUGR'da DUSP1 artışı beklenen bir bulgu olarak görülmektedir.

Çalışmamızda FASL geninde ekspresyonu artışı anlamlı olarak bulunmuştur. Briana ve ark.'nın IUGR'larda araştırdıkları FAS ve FASL konsantrasyonları ile ilgili çalışmada FAS-FASL aracılı apoptozun gebelikte arttığı ve postpartum dönemde azaldığı belirtilmiş ama maternal dolaşımında ve buna benzer olarak fetal dolaşımında IUGR bulunanlarda ve haftasına göre normal doğum ağırlığına sahip kontrol grubunda konsantrasyonlar arasında fark bulunmamıştır. (Briana, 2010) Ishihara ve ark.'nın IUGR, preeklampsi ve kontrol gruplarını karşılaştırdığı bir diğer çalışmada da FAS antijen seviyeleri her üç grupta da benzer olarak saptanmıştır.(Ishihara, 2002) Dolayısıyla çalışmamız literatüre bu yönüyle farklı bir bakış açısı ve sonuç sunmaktadır.

Hücre farklılaşması ve apoptozda yer alan FOXO3 gebeliğin devamı, fetal gelişim için ana rol oynayan sinsiyo troblastlarda görev almaktadır. Fetustan anneye besin geçişinin azalması ile karakterize IUGR'da FOXO aktivasyonu ile glukoz metabolizması bozulmaktadır. Bu nedenle FOXO3 ve FOXO4'ün gebelik komplikasyonlarında yer aldığı öne sürülmüştür fakat bununla ilgili yapılan ilk çalışmada IUGR'ın FOXO3 mRNA ekspresyonuna etkisi olmadığı tespit edilmiştir. (Lappas, 2010) İlk çalışmadan farklı olarak FOXO3 geni ekspresyon azalışı anlamlı olarak bulunmuş olup IUGR gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

HBEGF; hücrenin çoğalmasını, büyümesini, farklılaşmasını, yaşamını ve motilitesini uyarmaktadır. HBEGF trofoblastlardan üretilen, strese maruziyette hücreyi koruyan doğal büyüme faktörüdür.(Wolff, 2007) Leach ve ark. IUGR ve preeklampsi ile komplike olan gebelikte HBEGF'nin regülasyonunun azaldığını

tespit etmiştir.(Leach, 2002) Bizim çalışmamızda da HBEGF'nin ekspresyon azalışı bu yayınlara aynı doğrultuda olarak anlamlı tespit edilmiştir. IUGR etyolojisinde yer aldığı kuvvetle muhtemeldir.

PTEN ve IUGR ilişkisini araştıran bir çalışmada PTEN mRNA ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.(Jing, 2012) Trofoblastik hücrelerdeki hipoksi ile indüklenen apoptozun irdelendiği bir çalışmada trofoblastlarda oluşan bu tür hipoksinin preeklampsi ve IUGR gelişimine yol açabileceği ve çalışılan PTEN,vb genleri ve proteinlerinin IUGR erken saptanmasına yardımcı olabileceği ifade edilmektedir. Fakat bu çalışmada PTEN geninde anlamlı değişim olmadığı bildirilmektedir.(Ishioka, 2007) Çalışmamızda PTEN ekspresyonlarındaki artış ve azalışların anlamlı olmaması bu çalışmayı destekler niteliktedir. Sonuç olarak bu genin IUGR'da apoptotik süreçte veya hücre döngüsünde, çoğalmasında ve motilitesinde yer almadığı söylenebilmektedir.

Cecati ve ark. yaptıkları çalışmada STAT3'ün regülasyonunu azalmış olarak saptamışlardır.(Cecati, 2013) Çalışmamızda da STAT3 için benzer sonuç ortaya çıkmıştır. STAT3 gen ekspresyonu anlamlı derecede azalırken STAT1 ekspresyonlarının hem azalışı hemde artışı anlamlı olarak bulunmuştur. Dolayısıyla STAT1 apoptoz ve hücre döngüsünde bulunmakla birlikte etyolojide etkisi bulunmamaktadır.

Hücre yaşamı ve büyüme ile ilgili gen grupları incelenen çalışmamızda alt gruplardan, apoptoz, hücre döngüsü, hücre farklılaşması, hücre büyümesi, hücre çoğalmasında yer alan TP53 geninin ekspresyon azalışı çalışmamızda anlamlı olarak bulunmuş, etyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir. Buna karşın daha önceki çalışmalarda ise IUGR'da TP53 geni tarafından kodlanan p53 proteini artmış olarak tespit edilmiştir. Bu sebeple bulgumuz literatür ile aynı doğrultuda değildir.

Son olarak; çalışmamızda mikroarray yöntemi kullanılarak IUGR etyolojisinde yer alabilecek EGF/PDGF yolağında bulunan alt grup genlerini araştırılmıştır. IUGR ile ilgili olabilecek birçok geni aynı anda saptamaya yönelik bu çalışma bu konuda literatürdeki birkaç çalışmadan biri olarak görülmektedir. Diğer çalışmalar gibi çalışmamızda bu tür araştırmaların alt yapısını oluşturarak gelecekteki çalışmalara yol gösterici olmayı hedeflemektedir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi bu tür çalışmalarda yüksek maliyet nedeniyle olgu ve kontrol grubu az sayıdaki insan veya denekten oluşmaktadır. Zamanla gen bilimindeki gelişmelerle daha çok sayıda hastayla ve daha çok hastalık için bu tür çalışmaların yapılacağı kanısındayız. Ayrıca gen çalışmaları adına üzerinde durulması gereken en önemli konulardan biri; tıp dünyasının artık hastalık ve tedavilerin araştırılmasında grupların karşılaştırılmasından ziyade bireysel analizlere yönelmekte olduğudur. Günümüzde kanser gibi hastalıklarda artık tedaviler bireyselleştirilmekte hedefe yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Bizim görüşümüz yakın gelecekte IUGR ve diğer hastalıklarla komplike gebeliklerin genetik kökenin saptanarak bunlara yönelik tedavilerin oluşturulacağı yönündedir.

## 6.SONUÇLAR:

EGF/PDGF sinyal yolağının hücre yaşamı ve büyümesine etkisini araştırdığımız çalışmada;

AKT1, BAD, BRAF, CASP9, GAB1, LTA, MAP2K1, MAPK3, NFKB1, NRAS, PIK3R2, PTEN, STAT1 genleri IUGR ile ilişkili bulunmamıştır.

Apoptozun IUGR’da artığı bilinmektedir. Disfonksiyonunda gelişim süreci etkilenen BCAR1 geninin, antiapoptotik BCL2 geninin, apoptoz ve büyümeyi düzenleyen MAPK1 geninin, Mesajcı RNA ve proteinlerin, nükleus ve sitoplazma arasında geçişini düzenleyen NUP62 geninin, gelişimi ve farklılaşmayı sağlayan PPP2CA geninin ve yine gelişimde etkili olan RAP1 geninin ekspresyonlarının azalışları ile apoptozu tetikleyen FASL, IL2 genlerinin ekspresyonlarının artışı bu bilgiyi desteklemektedir.

Antiapoptotik BCL2 geninin, hücre çoğalmasında etkisi olan CCND1 geninin, MAPK’lar üzerinde negatif etki yaparak çoğalma ve mitozu etkileyen DUSP6 geninin, hücre büyümesinin düzenlenmesinde rol oynayan HRAS geninin, büyüme faktörü çoğalması için protein aktivasyonunu ve çoğalmasını sağlayan KRAS geninin, gelişim ve farklılaşmada rol oynayan PPP2CA,PRKCA, RAP1A genlerinin ve hücre yolakların işleyişini düzenleyen SHC1 geninin ekspresyon azalışları hücre döngüsü, büyümesi ve çoğalmasında negatif etkide bulunarak IUGR etyolojisinde yer almaktadır.

Hücre motilitesinin düzenlenmesinde görev alan genlerden; lamellipodial aktin aksam aracılı hareket ve protrüzyonu sağlayan ARP2/3 kompleksi ana bileşeni olan ACTR2 proteinini kodlayan ACTR2 genindeki, migrasyon ve invazyondan sorumlu BCAR1 genindeki, gebelik boyunca trofoblastlardan eksprese edilen blastokist implantasyonu, motilitede görev alan HBEGF genindeki, anjiyogenez ve embriyo gelişiminde etkili olan STAT3 genindeki ekspresyon azalışları ve embriyogenez, hücre adezyonu ve migrasyonunda görev alan FN1 genindeki ekspresyon azalışları neticesinde hücre motilitesinde fonksiyon bozukluğu meydana gelerek IUGR gelişimine sebep olmaktadır.

Anne yaşı kontrol grubuna göre IUGR olgularında daha küçük olarak görülmektedir. IUGR'ın ön görülmesinde faydalanabilececek bir kriter olarak gözükmemektedir.

Düşük kilo alımı veya VKİ'ndeki artışın azlığı IUGR olgularında göze çarpmaktadır. IUGR'ın önlenmesi için 1.basamak hizmeti olarak gebelerde düzenli kilo kontrolünün faydalı olabileceği görülmektedir.

AFP düzeyleri IUGR olgularında farklılık gösteren diğer bir bulgu olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Yine IUGR'ın öngörülmesinde kullanılabilir nitelikte olduğu görülmektedir.

## **7.KAYNAKLAR:**

**Aban M, Cinel L, Arslan M, Dilek U, Kaplanoglu M, Arpaci R, Dilek S** "Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study" *Tohoku J Exp Med.* 2004 ;204(3):195-202

**Abdul-Ghani, Mohammad, and Lynn A. Megeney.** "Rehabilitation of a contract killer: caspase-3 directs stem cell differentiation." *Cell stem cell* 2.6 (2008): 515-516.

**Abenhaim H.A., Kinch R. A., Morin L., Benjamin A., Usher R.** "Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes" *Arch Gynecol Obstet* (2007) 275:39–43

**Acton A.** Chapter3: Caspases "Cysteine Endopeptidases—Advances in Research and Application" Scholarly Editions, Atlanta, Georgia, 2013, Page:60

**Adachi, M., and K. Imai.** "The proapoptotic BH3-only protein BAD transduces cell death signals independently of its interaction with Bcl-2." *Cell death and differentiation* 9.11 (2002): 1240-1247.

**Agosto M., Azrin M., Singh K., Jaffe A.S., Liang B.T.** "Serum Caspase-3 p17 Fragment Is Elevated in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction : A Novel Observation"  
*Journal of the American College of Cardiology* Vol. 57, No. 2, 2011

**Alnemri E.S., Livingston D.J., Nicholson D.W., Salvesen G., Thornberry N.A., Wong W.W., Yuan J.** "Human ICE/CED-3 Protease Nomenclature"  
*CELL* Volume 87, Issue 2, 1996, Pages 171

**Amu, Sylvie, et al.** "Cytokines in the placenta of Pakistani newborns with and without intrauterine growth retardation." *Pediatric research* 59.2 (2006): 254-258.

**Arroyo, Juan A., and Virginia D. Winn.** "Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta." *Seminars in perinatology*. Vol. 32. No. 3. WB Saunders, 2008.

**Baschat A.A., Galan H.L. , Gabbe G.S.** Chapter 31 Intrauterine Growth Restriction ; Obstetrics Normal and Problem Pregnancies Sixth Edition; Elsevier/Saunders Philadelphia 2012 pp:729

**Basel-Vanagaite, Lina, et al.** "Mutated nup62 causes autosomal recessive infantile bilateral striatal necrosis." *Annals of neurology* 60.2 (2006): 214-222.

**Bayrak-Toydemir P., Stevenson D.** " RASA1-Related Disorders"  
GeneReviews Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors.  
Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014

**Beadling C, Johnson KW, Smith KA.** "Isolation of interleukin 2-induced immediate-early genes."  
Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 1;90(7):2719-23

**Behrman R.E. and Butler A.S, Editors** "Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention"  
Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine, Washington, National Academies Press ; 2007.



**Berkley, Eliza, Suneet P. Chauhan, and Alfred Abuhamad.** "Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction." *American journal of obstetrics and gynecology* 206.4 (2012): 300-308.

**Bircan S., Çandır Ö., Kapucuoğlu N., Başpınar Ş.** "P53, BCL-2, BAX expression in basal cell carcinomas and nontumoral surrounding skin" *Türk Patoloji Dergisi*, Volume 21, Number 3-4, Page(s) 044-048; 2005

**Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J Jr, Szentpéteri I, Rab A, Joó JG.**  
"The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl-2 and Bax gene expression in human placenta"  
*J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 ;26(4):347-50.

**Brenner, Barry M., and Glenn M. Chertow.** "Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury." *American journal of kidney diseases* 23.2 (1994): 171-175.

**Briana DD, Baka S, Boutsikou M, Liosi S, Vraila VM, Gourgiotis D, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A** Soluble Fas Antigen and Soluble Fas Ligand in Intrauterine Growth Restriction  
*Neonatology.* 2010;97(1):31-5;

**Broman, Karl W., et al.** " Comprehensive Human Genetic Maps: Individual and Sex-Specific Variation in Recombination" *Am. J. Hum. Genet.* 1998 63:861–869,

**Buchmiller, Terry L., et al.** "Effect of transamniotic administration of epidermal growth factor on fetal rabbit small intestinal nutrient transport and disaccharidase development." *Journal of pediatric surgery* 28.10 (1993): 1239-1244.

**Buffat C, Mondon F, Rigourd V, Boubred F, Bessières B, Fayol L, Feuerstein JM, Gamberre M, Jammes H, Rebourcet R, Miralles F, Courbières B, Basire A, Dignat-Georges F, Carbonne B, Simeoni U, Vaiman D** "A hierarchical analysis of transcriptome alterations in intrauterine growth restriction (IUGR) reveals common pathophysiological pathways in mammals"

J Pathol 2007; 213: 337-346

**Cali U, Cavkaytar S, Sirvan L, Danisman N** "Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2" Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(1):45-8

**Cecati M., Sartini D., Pozzi V., Giannubilo S.R., Ferretti F., Stortoni P., Saccucci F., Tranquilli A. L., Emanuelli M.** "Clues to apoptosis pathway involvement in hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet (HELLP) syndrome and intrauterine growth restriction (IUGR)"

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2013; 26(1): 26–31

**Chaber, Radoslaw, et al.** "The BCL-2 protein in precursor B acute lymphoblastic leukemia in children." *Journal of pediatric hematology/oncology*35.3 (2013): 180-187.

**Chang, T. C., et al.** "Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best?." *Obstetrics & Gynecology* 80.6 (1992): 1030-1038.

**Chen J., Fujii K., Zhang L., Roberts T., Fu H.** "Raf-1 promotes cell survival by antagonizing apoptosis signal-regulating kinase 1 through a MEK–ERK independent mechanism"

PNAS 2001 vol. 98 no. 14 Pp:7783–7788

**Chu E.C., Tarnawski A.S.** "PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology"  
Med Sci Monit, 2004; 10(10): Pp:235-241

**Cindrova-Davies T., Spasic-Boskovic O., Jauniaux E., Charnock-Jones D. S, Burton G.J.** "Nuclear Factor-B, p38, and Stress-Activated Protein Kinase Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathways Regulate Proinflammatory Cytokines and Apoptosis in Human Placental Explants in Response to Oxidative Stress" The American Journal of Pathology, 2007; Vol. 170, No. 5

**Contreras, Yvonne M., et al.** "Intrauterine growth restriction alters T-lymphocyte cell number and dual specificity phosphatase 1 levels in the thymus of newborn and juvenile rats." *Pediatric research* 70.2 (2011): 123-129.

**Coutelle C., Themis M., Waddington S.N., Buckley S.M.K., Gregory L.G., Nivsarkar M.S., David A.L., Peebles D., Weisz B., Rodeck C.** "Gene Therapy Progress and Prospects: Fetal gene therapy – first proofs of concept – some adverse effects" *Gene Therapy* (2005) 12, Pp:1601–1607

**Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J, Rouse D., Spong C.** 38.bölüm *Fetal Büyüme Bozuklukları* Williams Obstetrik 23.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, (2010), pp:843

**Darnell J.E.Jr.** "STATs and Gene Regulation"  
*Science* 1997:Vol. 277 no. 5332 pp. 1630-1635

**Darribère T., Schwarzbauer J.E.** "Fibronectin matrix composition and organization can regulate cell migration during amphibian development" *Mechanisms of Development* Volume 92, Issue 2, 2000, Pages 239–250

**Denayer E., Peeters H., Sevenants L., Derbent M., Fryns J.P., Legius E.** "NRAS Mutations in Noonan Syndrome" *Mol Syndromol.* 2012; 3(1): 34–38

**de Onis, Mercedes, M. Blössner, and J. O. S. É. Villar.** "Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries." *European Journal of Clinical Nutrition* 52 (1998): S5-15.

**Ding, Xiaofeng, et al.** "Eps8 promotes cellular growth of human malignant gliomas." *Oncology reports* 29.2 (2013): 697-703.

**Divon, Michael Y., et al.** "Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth." *American journal of obstetrics and gynecology* 155.6 (1986): 1197-1201.

**Eerola, Iiro, et al.** " Capillary Malformation–Arteriovenous Malformation, a New Clinical and Genetic Disorder Caused by *RASA1* Mutations" *The American Journal of Human Genetics* 73.6 (2003): 1240-1249

**Eide I.P., Isaksen C.V., Salvesen K.A., Langaas M., Günther C., Iversen A., Austgulen R.**

Fetal growth restriction is associated with reduced FasL expression by decidual cells

*Journal of Reproductive Immunology* 74 (2007) 7–14

**Ekoff M, Kaufmann T, Engström M, Motoyama N, Villunger A, Jönsson JI, Strasser A, Nilsson G**

"The BH3-only protein Puma plays an essential role in cytokine deprivation induced apoptosis of mast cells." *Blood*. 2007; 110(9):3209-17.

**Erel C.T., Dane B., Calay Z., Kaleli S., Aydinli K.** "Apoptosis in the placenta of pregnancies complicated with IUGR" *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001, Volume 73, Issue 3, Pp: 229–235

**Esteban L.M., Vicario-abejo C., Fernández-salguero P., Fernández-medarde A., Swaminathan N., Yienger K., Lopez E., Malumbres M., Mckay R., Ward J.M., Pellicer A., Santos E.** "Targeted Genomic Disruption of H-ras and N-ras, Individually or in Combination, Reveals the Dispensability of Both Loci for Mouse Growth and Development" *Molecular and cellular biology*, 2001, pp: 1444–1452

**Falini B., Martelli M.P, Tiacci E., Ascani S. , Thiede C.,Pileri S.A.** "Immunohistochemical Surrogates for Genetic Alterations of *CCDN1*, *PML*, *ALK*, and *NPM1* Genes in Lymphomas and Acute Myeloid Leukemia" *Best Practice & Research Clinical Haematology* Volume 23, Issue 3, 2010, Pages 417–431

**Furukawa T., Sunamura M., Motoi F., Matsuno S., Horii A.** "Potential Tumor Suppressive Pathway Involving DUSP6/MKP-3 in Pancreatic Cancer" *The American Journal of Pathology* Volume 162, Issue 6, 2003, Pages 1807–1815

**Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P** "Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes." *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 ;30(10):918-49.

**George EL, Georges-Labouesse EN, Patel-King RS, Rayburn H, Hynes RO.** "Defects in mesoderm, neural tube and vascular development in mouse embryos lacking fibronectin."  
Development. 1993 ;119(4):1079-91.

**Görbe, E., et al.** "[ " Maternal floor infarct", simultaneous manifestation of intrauterine fetal retardation and high maternal AFP level]." *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie* 203.5 (1998): 218-220.

**Gu, Pengyu, et al.** "Generation of Ppp2Ca and Ppp2Cb conditional null alleles in mouse." *genesis* 50.5 (2012): 429-436.

**Gylvin T., Bergholdt R., Nerup J., Pociot F.** "Characterization of a nuclear-factor-kappa B (NFkB) genetic marker in type 1 diabetes (T1DM) families"  
*Genes and Immunity* (2002) 3, 430–432

**Hammer, Michael, et al.** "Dual specificity phosphatase 1 (DUSP1) regulates a subset of LPS-induced genes and protects mice from lethal endotoxin shock." *The Journal of experimental medicine* 203.1 (2006): 15-20.

**Haughian J.M., Bradford A.P.** "Protein Kinase C Alpha (PKCa) Regulates Growth and Invasion of Endometrial Cancer Cells" *J. Cell. Physiol.* 220: 2009;112–118,

**Koivunen J., Aaltonen V., Peltonen J.** "Protein kinase C (PKC) family in cancer progression"  
*Cancer Letters* Volume 235, Issue 1, 2006, Pp:1–10

**Heldin, Carl-Henrik.** "Structural and functional studies on platelet-derived growth factor." *The EMBO Journal* 11.12 (1992): 4251.

**Hinchliffe, S. A., et al.** "The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 99.4 (1992): 296-301.

**Hoch, Renée V., and Philippe Soriano.** "Roles of PDGF in animal development." *Development* 130.20 (2003): 4769-4784.

**Hogan C., Serpente N., Cogram P., Hosking C.R., Bialucha C.U., Feller S.M., Braga V.M.M., Birchmeier W., Fujita Y.** "Rap1 Regulates the Formation of E-Cadherin-Based Cell-Cell Contacts" *Mol. Cell. Biol.* 2004 vol. 24 no. 15 Pp:6690-6700

**Huang, Wei, et al.** "BCAR1 protein plays important roles in carcinogenesis and predicts poor prognosis in non-small-cell lung cancer." *PloS one* 7.4 (2012): e36124.

**Hung, Tai-Ho, et al.** "Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies." *PloS one* 7.7 (2012): e40957.

**Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T.** "Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation." *Am J Obstet Gynecol.* 2002 ;186(1):158-66.

**Ishioka, Shin-ichi, et al.** "Proteomic analysis of mechanisms of hypoxia-induced apoptosis in trophoblastic cells." *International journal of medical sciences* 4.1 (2007): 36.

**Itoh, Motoyuki, et al.** "Role of Gab1 in heart, placenta, and skin development and growth factor-and cytokine-induced extracellular signal-regulated kinase

mitogen-activated protein kinase activation." *Molecular and cellular biology* 20.10 (2000): 3695-3704.

**Jing QI, et al.** "Effect of PTEN Gene in Change of Insulin Sensitivity in Intrauterine Growth Retardation Rats [J]." *Journal of Applied Clinical Pediatrics* 20 (2012): 008.

**Johnson E.B. , McMinn J., Wei M., Schupf N., Cusmai J., Smith A.C., Weksberg R., Thaker H., Tycko B.** "Potential serum markers for IUGR identified through microarray-based expression profiling" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005, Volume 193, Issue 6, Pp:137

**Kahn B.F, Hobbins J.C., Galan H.L.,** 13.bölüm *İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı* Danforth's obstetrik ve jinekoloji, Ayhan A., Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara,(2010), pp:198

**Kim, Eun Kyung, and Eui-Ju Choi.** "Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1802.4 (2010): 396-405.

**Klammt J., Pfäffle R., Werner H., Kiess W.** "IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR" *Trends in endocrinology and metabolism Cell Press* Volume 19, Issue 6, 2008, Pages 197–205

**Kobayashi H.** "imprinting genes associated with endometriosis"  
*EXCLI Journal* 2013;12:252-264

**Kusama, Kazuya, et al.** "Possible roles of the cAMP-mediators EPAC and RAP1 in decidualization of rat uterus." *Reproduction* (2014): 147.6 Pp:897-906.



**Lappas M., Lim R., Riley C., Menon R., Permezel M.** "Expression and Localisation of FoxO3 and FoxO4 in Human Placenta and Fetal Membranes" *Placenta* Volume 31, Issue 12, December 2010, Pages 1043–1050

**Lausman A., Kingdom J.** Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management  
SOGC clinical practice guideline No. 295, *J Obstet Gynaecol Can* 35(8):741–748; 2013

**Lausman A, McCarthy F.P, Walker M, Kingdom J.** *Screening, Diagnosis, and Management of Intrauterine Growth Restriction.* *J Obstet Gynaecol Can* 34(1): (2012) 17–28;

**Leach RE, Romero R, Kim YM, Chaiworapongsa T, Kilburn B, Das SK, Dey SK, Johnson A, Qureshi F, Jacques S, Armant DR.** "Pre-eclampsia and expression of heparin-binding EGF-like growth factor." *Lancet.* 2002 19;360(9341):1215-9.

**Levy R, Smith SD, Yusuf K, Huettner PC, Kraus FT, Sadosky Y, Nelson DM.** "Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression" *Am J Obstet Gynecol.* 2002 ;186(5):1056-61

**Li, Peng, et al.** "Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade." *Cell* 91.4 (1997): 479-489.

**Li C, Scott DA, Hatch E, Tian X, Mansour SL.** "Dusp6 (Mkp3) is a negative feedback regulator of FGF-stimulated ERK signaling during mouse development." *Development.* 2007 ;134(1):167-76.

**Lie, Pearl PY, et al.** "Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8 (Eps8) is a novel regulator of cell adhesion and the blood-testis barrier integrity in the seminiferous epithelium." *The FASEB Journal* 23.8 (2009): 2555-2567.

**Lim G, Tracey J, Boom N, Karmakar S, Wang J, Berthelot JM, Heick C** "CIHI survey: Hospital costs for preterm and small-for-gestational age babies in Canada." *Healthc Q.* 2009;12(4):20-4

**Liu J, Li M, Ran X, Fan JS, Song J.** "Structural insight into the binding diversity between the human Nck2 SH3 domains and proline-rich proteins" *Biochemistry.* 2006 13;45(23):7171-84.

**Luyckx, Valerie A., and Barry M. Brenner.** "Low birth weight, nephron number, and kidney disease." *Kidney International* 68 (2005): S68-S77.

**Lydia W.T. Cheung, Bryan T. Hennessy, Jie Li, et al.** "High Frequency of PIK3R1 and PIK3R2 Mutations in Endometrial Cancer Elucidates a Novel Mechanism for Regulation of PTEN Protein Stability" *Cancer Discovery* 2011;1:170-185.

**Mari, G., et al.** "Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses." *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 29.3 (2007): 310-316.

**Motghare, D. D., et al.** "Maternal determinants of intrauterine growth restriction in Goa, India: a case-control study." *Global journal of medicine and public health* 2014; Vol. 3, issue 1

**Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kavamura**

**MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y.** "Germline *KRAS* and *BRAF* mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome"

Nature Genetics (2006) 38, 294 - 296

**Nijland M.J., Schlabritz-Loutsevitch N.E., Hubbard G.B., Nathanielsz P.W, Cox L.A.** "Non-human primate fetal kidney transcriptome analysis indicates mammalian target of rapamycin (mTOR) is a central nutrient-responsive pathway" J Physiol 579.3 (2007) pp 643–656 643

**Nishizawa H., Ota S., Suzuki M., Kato T., Sekiya T., Kurahashi H., Udagawa Y.**"Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction" Reproductive Biology and Endocrinology 2011, 9:107

**O'Brien EA, Barnes V, Zhao L, McKnight RA, Yu X, Callaway CW, Wang L, Sun JC, Dahl MJ, Wint A, Wang Z, McIntyre TM, Albertine KH, Lane RH.** "Uteroplacental insufficiency decreases p53 serine-15 phosphorylation in term IUGR rat lungs." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007; 293(1):Pp314-22.

**Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA** "Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction." Am J Perinatol. 2006 ;23(5):325-8.

**Pankov R., Yamada K.M.**"Fibronectin at a glance" J Cell Sci. 2002 15;115, pp:3861-3.

**Papageorgiou A, Christina K.H Yu, Kypros H Nicolaidis** "The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome."

Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Volume 18,  
Issue 3, pp: 383–396, June 2004

**Parkman-Newton, C. A., M. S. Borzy, and A. C. Bakke.** "Elevated interleukin-2 production by cord blood mononuclear cells from premature newborns." *Journal of clinical & laboratory immunology* 31.3 (1990): 111-114.

**Pasquali L, Trucco M, Ringquist S** "Navigating pathways affecting type 1 diabetic kidney disease"  
*Pediatric Diabetes* 2007; 8: Pp:307–322

**Patterson KI, Brummer T, O'Brien PM, Daly RJ.** "Dual-specificity phosphatases: critical regulators with diverse cellular targets" *Biochem J.* 2009 15;418(3):475-89.

**Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH.** "Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions."  
*Endocr Rev.* 2001 ;22(2):153-83.

**Pelicci G, Lanfrancone L, Grignani F, McGlade J, Cavallo F, Forni G, Nicoletti I, Grignani F, Pawson T, Pelicci PG** "A novel transforming protein (SHC) with an SH2 domain is implicated in mitogenic signal transduction." *Cell.* 1992 10;70(1):93-104.

**Petitjean A., Achatz M.I.W., Borresen-Dale A.L., Hainaut P. and Olivier M.** "TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes"  
*Oncogene* (2007) 26, 2157–2165.

**Pollheimer J., Knöfler M.** "Signalling Pathways Regulating the Invasive Differentiation of Human Trophoblasts: A Review" *Placenta* (2005), Vol. 26, Supplement A, Trophoblast Research, Vol. 19

**Porter A.G., Janicke R.U.** "Emerging roles of caspase-3 in apoptosis" *Cell Death and Differentiation* (1999) 6, 99 – 104

**Raab, Gerhard, and Michael Klagsbrun.** "Heparin-binding EGF-like growth factor." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 1333.3 (1997): F179-F199.

**Rab, Attila, et al.** "Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 170.1 (2013): 96-99.

**Resnik R., Creasy R.K.** Chapter:47 Intrauterine growth restriction Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine 7th edition. Elsevier Saunders,(2014), pp:745

**Rivière, Jean-Baptiste, et al.** "De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes." *Nature genetics* 44.8 (2012): 934-940.

**Roberts, Amy, et al.** "The cardiofaciocutaneous syndrome." *Journal of medical genetics* 43.11 (2006): 833-842.

**Ross, Michael G., and Marie H. Beall.** "Adult sequelae of intrauterine growth restriction." *Seminars in perinatology*. Vol. 32. No. 3. WB Saunders, 2008.

**Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G, van der Burgt I, Musante L, Kalscheuer V, Wehner LE, Nguyen H, West B, Zhang KY, Sistermans E, Rauch A, Niemeyer CM, Shannon K, Kratz CP.** "Germline *KRAS* mutations cause Noonan syndrome"

Nature Genetics (2006) 38, 331 - 336

**Sharp A.N., Heazell A.E.P., Crocker I.P., Mor G.** "Placental Apoptosis in Health and Disease"

Am J Reprod Immunol. Sep 2010; 64(3): 159–169.

**Shih, Hung-Ju, et al.** "Targeting MCT-1 oncogene inhibits Shc pathway and xenograft tumorigenicity." *Oncotarget* 3.11 (2012): 1401-1415.

**Sitras V., Paulssen R., Leirvik J., Vartun A., Acharya G.** "Placental Gene Expression Profile in Intrauterine Growth Restriction Due to Placental Insufficiency" *Reproductive Sciences* (2009) Vol.16 No.7 Pp:701-711

**Snijders RJ, Nicolaides KH.** Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation.

Ultrasound Obstet Gynecol. 1994; 4:34–48

**Strauss R.S., Dietz W.H.** " Low Maternal Weight Gain in the Second or Third Trimester Increases the Risk for Intrauterine Growth Retardation"

J. Nutr. 1999 vol. 129,no. 5, Pp: 988-993

**Struwe E, Berzl G, Schild R, Blessing H, Drexel L, Hauck B, Tzschoppe A, Weidinger M, Sachs M, Scheler C, Schleussner E, Dötsch J.** "Microarray analysis of placental tissue in intrauterine growth restriction."

Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Feb;72(2):241-7

**Takeda K, Noguchi K, Shi W, Tanaka T, Matsumoto M, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S** "Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality."

Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 15;94(8):3801-4.

**Tan W, et all** "Association of PPP2CA Polymorphisms With Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility in Multiple Ethnic Groups" *Arthritis & rheumatism* Vol. 63, No. 9, 2011, pp 2755–2763

**Telkoparan P., Tazebay U.H.** "Ras Protein Ailesi: Hücresel İşlevi, Moleküler Kontrolü, Onkogenezdeki Rolü" *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]* 2011 ; 367-373

Verma, Inder M., and Nikunj Somia. "Gene therapy-promises, problems and prospects." *Nature* 389.6648 (1997): 239-242.

**Vinkemeier U., Moarefi I., Darnell J.E. Jr., Kuriyan J.** "Structure of the Amino-Terminal Protein Interaction Domain of STAT-4" *Science* 1998: Vol. 279 no. 5353 pp. 1048-1052

**Wang, Q., X. Yang, and L. Wang.** "[The relationship between epidermal growth factor and its receptor and fetal birth weight]." *Zhonghua fu chan ke za zhi*33.11 (1998): 664-666.

**Wiemann, Stefan, Anja Kolb-Kokocinski, and Annemarie Poustka.** "Alternative pre-mRNA processing regulates cell-type specific expression of the IL4I1 and NUP62 genes." *BMC biology* 3.1 (2005): 16.

**Wolff, Garen S., et al.** "Epidermal growth factor-like growth factors prevent apoptosis of alcohol-exposed human placental cytotrophoblast cells." *Biology of reproduction* 77.1 (2007): 53-60.

**Wong, Victor Chun Lam, et al.** "Tumor suppressor dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) impairs cell invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT)-associated phenotype." *International Journal of Cancer* 130.1 (2012): 83-95.

**Wu C., E.M. Haynes, S. B.Asokan, J.M. Simon, N.E. Sharpless, A.S. Baldwin, I.J. Davis, G.L.Johnsonand, J.E. Bear** "Loss of Arp2/3 induces an NF-kB-dependent, nonautonomous effect on chemotactic signaling" *JCB* 2013 vol. 203 no. 6 907-916

**Yung HW, Calabrese S, Hynx D, Hemmings BA, Cetin I, Charnock-Jones DS, Burton GJ.** "Evidence of placental translation inhibition and endoplasmic reticulum stress in the etiology of human intrauterine growth restriction." *Am J Pathol.* 2008 ;173(2):451-62.



## **8.ÖZGEÇMİŞ:**

**Adı:** Serhan Can

**Soyadı:** İŞCAN

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Eskişehir 25/03/1982

### **Eğitimi:**

Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı/ANKARA 2010-

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / ESKİŞEHİR 2001-2007

Kılıçoğlu Anadolu Lisesi / ESKİŞEHİR 1993-2000

Milli Zafer İlkokulu / ESKİŞEHİR 1988-1993

### **İş tecrübesi:**

03/09/2007: Bilecik Gölpazarı İlçe Hastanesi'ne Devlet Hizmeti Yükümlülüğü

15/11/2008: Bilecik Gölpazarı İlçe Hastanesi'nde İl Sağlık Müdürlüğü tarafından Başhekimlik ve Gölpazarı İlçesi Sağlık Grup Başkanlığı görevlendirmesi.

16/02/2009:Bilecik Gölpazarı İlçe Hastanesi'nde Sağlık Bakanlığı tarafından Başhekimliği ve Gölpazarı İlçesi Sağlık Grup Başkanlığı görevinin onaylanması.

15/05/2009: Başhekimlik, Sağlık Grup Başkanlığı, pratisyen tabiplik görevinden ayrılış.

10/07/2010- : Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi

**Yabancı Dili:** İngilizce

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)

Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği (TJOD)

Ulusal Kontrasepsiyon ve Üreme Sağlığı Derneği

Türkiye Klinikleri

**Bilimsel Etkinlikler:****Posterler:**

- 1) 10.Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi 2012  
İnvaziv Mikst Duktal Ve Lobüler Meme Karsinomunun Endometrial Metastazı,  
Olgu Sunumu:  
Pınar Telli , Serhan Can İşcan , Şule Yıldız , Merve Öztürk , Zeynep E. U. Korun ,  
M. Anıl Onan
- 2) 2.Aile Hekimliği Kongresi 15-16 Mart 2013  
Gebelikte Depresyonu Etkileyen Faktörler  
Gökçe İşcan, Serhan Can İşcan, Aslıhan Sığınak, Gülay Gülmez, M.Ülkü Uçkan,  
Deniz Karçaaltıncaba, Oğuz Tekin
- 3) 12.Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi 2014  
Fetal Multikistik Displastik Böbrek: İntrauterin Tanı  
Deniz Karçaaltıncaba , Serhat Akcan , Murat Aykut Özek , Duygu Altan ,  
Serhan Can İşcan
- 4) 12.Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi 2014  
Myoma Uterideki Yüzeyel Ven Rüptürü Sebebiyle İntraabdominal Masif  
Hemoraji  
Duygu Altan , Serhan Can İşcan , Deniz Karçaaltıncaba , Anıl Onan , Merve  
Öztürk
- 5) Perinatal Tıp 2015 Kongresi  
The Effect Of Cell Growth And Proliferation Factors On The Etiopathogenesis Of  
IUGR  
Serhan Can İşcan, Merih Bayram, Erhan Demirdağ, Emin Ümit Bağrıaçık

**Sözel Bildiriler:**

- 1) Perinatal Tıp 2015 Kongresi  
Hücre gelişimi ve proliferasyonunu sağlayan faktörlerin intrauterin gelişme  
kısıtlanması etyopatogenezi etkisi

**Kitap çevirileri:**

- 1) Te Linde Jinekolojik Cerrahi Atlası  
Bölüm 38 Overlapping (Üst Üste Getirme) Sfinkteroplasti

**Ödüller:**

- 1) Perinatal Tıp 2015 Kongresi  
Poster bildiri kategorisinde “Birincilik Ödülü”  
The Effect Of Cell Growth And Proliferation Factors On The Etiopathogenesis Of IUGR

## 9.ETİK KURUL KARARI:



### GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSİZ OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU


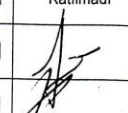

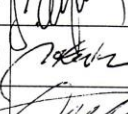

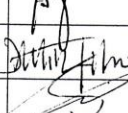
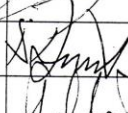
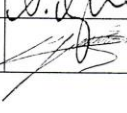






DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hücre Gelişimi ve Proliferasyonu Sağlayan Faktörlerin İntrauterin Gelişime Kısıtlaması Etyopatogenezine Etkisi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Merih BAYRAM		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
		DİĞER <input type="checkbox"/>		
	İLACI DIŞI ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> İLACI DIŞI GİRİŞİMSİZ <input checked="" type="checkbox"/> İLACI DIŞI GİRİŞİMSİZ OLMAYAN 3-Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2012/2	Toplantı tarihi: 17.10.2012
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Prof.Dr.Merih Bayram'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, <i>Uzmanlık Tezi</i> olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve "bütçesi dışında" uygun olduğuna G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.</p>	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmî Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmî Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Füsun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Birol DEMIREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr.Gör. Adem GELİR ÜYE	Hukukçu Üye	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile İlişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

## 10.TEZ SINAV TUTANAĞI

### Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Serhan Can İŞCAN
Baba Adı	Orhan
Doğum Yeri/Tarihi	Eskişehir 1982
Diploma Tarihi / Diploma No	2007 2007-2369
Mezun Olduğu Fakülte	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: -
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

#### UZMANLIK TEZİNİN ADI:


Hücre Gelişimi ve Proliferasyonunu Sağlayan Faktörlerin (EGF/PDGF Sinjil Yoluyla) İntrauterin Gelişime Kısıtlanması Etiyopatogenezine Etkisi

#### JÜRİ KARARI:

Yukarıda isim geçen tez çalışması, jürinin oy birliği ile uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

#### JÜRİ ÜYELERİ

  
ÜYE  
Prof. Dr. Merih BAYRAM

**BAŞKAN**  
Prof. Dr. M. Aml ÖMANI  


  
ÜYE  
Prof. Dr. Filiz Bilgin YANIK