

Plasental Hormonların Maternal Metabolizma ve Fetal Büyüme Üzerine Etkisi

The Effect of Placental Hormones on Maternal Metabolism and Fetal Growth

Tuba Yalçın¹, H. Tanju Besler¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Plasenta oksijen ve besin sağlayarak, büyüme ve gelişmeye yönelik bazı spesifik hormonları salgılayarak intrauterin gelişimi kontrol etmektedir. Plasental hormonlar ve maternal pitüiter bez, gebelik dönemindeki metabolik adaptasyonu sağlamaktadır. Gebelikteki metabolik adaptasyonlar, fetal ve neonatal dönemdeki büyüme ve gelişmeye ilişkin gereksinimleri karşılamaya yönelik tasarlanmıştır. Hem fetüs hem de anne için iki yönlü olması nedeniyle oldukça karmaşık bir yapıdadır. Bu derlemede plasental hormonların gebelik döneminde, annenin metabolizması ve fetüsün gelişimi üzerindeki etkileri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Plasental hormonlar, fetal büyüme, maternal metabolizma

ABSTRACT

Placenta controls intrauterine development by supplying oxygen and nutrients, and regulating the bioavailability of specific hormones involved in fetal growth and development. Placental hormones and maternal pituitary gland provide the metabolic adaptation during pregnancy. The metabolic adaptations of pregnancy are designed to support the demands of fetal and neonatal development and growth. Due to the fact that placenta has a both way action on fetus and mother, it has a very complicated structure. In this review, the effects of placental hormones on fetal development and maternal metabolism during pregnancy are discussed.

Keywords: Placental hormones, fetal development, maternal metabolism

GİRİŞ

Fetal büyüme ve gelişme, hücrelerden dokuların oluşması, başkalaşması ve olgunlaşması ile karakterizedir. Fetal büyüme, maternal ve plasental çevrenin fetüs ile karşılıklı etkileşimi sonucu fizyolojik gereksinimlerin karşılanması ile oluşur (1). Bu süreçte çeşitli hormonlar etkilidir. Bunlar metabolik ve mitojenik etkiler ile büyümeyi düzenler (2). Fetal büyüme üzerine etkili olduğu düşünülen hormon sayısı her geçen gün artmaktadır.

Plasentanın somatojenik ve laktojenik hormonları ile maternal pitüiter bezler, gebelikte fetal ve neonatal gelişimin gereksinimlerine yönelik metabolik adaptasyonları düzenlemektedirler. Plasental büyüme hormonlarının ve/veya

plasental laktojenlerin gebelikteki patolojik koşulları, fetal büyümeyi ve postnatal metabolik işlevleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir (3).

Fetal ağırlık kazanımı, maternal metabolizma, plasental gelişim ve işleve bağlıdır. İleri yaşlarda oluşabilecek obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalık risklerinin de önemli belirteçlerinden biridir. Bu noktada plasental ve pitüiter hormonların, maternal metabolizma ve fetal büyümenin kontrolündeki etkisinin incelenmesi oldukça önemlidir (3,4). Bu derlemede hormonlar, sitokinler ve büyüme etmenlerinin gebelik döneminde annenin metabolizması ve fetüsün gelişimi açısından etkileri güncel veriler ışığında tartışılmıştır.

İletişim/Correspondence:

Uzm. Dyt. Tuba Yalçın

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sıhmanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: tuba.yalcinordu@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 31.10.2014

Kabul tarihi/Accepted: 23.12.2014

Maternal Metabolizma

İntrauterin büyüme, dokuların, organların büyümesi, farklılaşması, substratların anne tarafından karşılanması, bunların plasental transferi ve genetik etmenler ile belirlenen matürasyonla karakterizedir (4). Maternal adaptasyonlar, kaynakların fetüs tarafından tüketilmesi olarak görülmektedir. Maternal adaptasyon oldukça karmaşık olup, gebe olunmayan dönemden farklı bir temelde çalışmaktadır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde maternal metabolik süreç hem fetüs hem de anne için iki yönlü olması nedeniyle, daha karmaşık bir yapı almaktadır (5).

Fetal büyüme, anne, plasenta, fetüs ve çevresel birçok etmeden etkilenmektedir. Gebelikte fetüs ve plasentanın gereksinmelerinin artışıyla günlük enerji ihtiyacının artması, metabolizmanın hızlanması ve annenin gebelikteki ağırlık kazanımı, annenin kan basıncını ve kan akımını etkilemekte, fetüsün ise hem sağlığını hem de rahim içi ortamda büyümesini etkilemektedir. Fetüsün kendi yapısal özellikleri ve büyüme potansiyelinin yanı sıra, intrauterin ortamın etkileri de büyüme belirler. İntrauterin dönemin başlangıcı olan embriyonal dönemde (0-10 hafta) fetüs dış etkilere karşı oldukça hassastır. On birinci haftadan başlayıp doğuma kadar devam eder. Fetal dönemde ise doku ve organların olgunlaşma süreci ile hızlı büyüme gerçekleşmektedir. Anne bu dönemde gelişen fetüsün gereksinmelerini karşılamak, yeni doğanın gereksinimlerini ve laktasyon dönemine hazırlık sağlamak için majör fizyolojik ve metabolik adaptasyonlardan geçmektedir. Birinci trimesterden (erken gestasyon) ikinci trimestere (orta gestasyon) kadar maternal besin alımı, uteroplasental gelişimi düzenlemek için artmaktadır. İnsülin salınımının artarak lipogenezisi düzenlediği, yağ asidi oksidasyonunu azalttığı, buna bağlı olarak maternal yağ depolanmasını teşvik ettiği görülmektedir. Buna bağlı olarak maternal leptin düzeylerinde artış başlamaktadır (6).

Gestasyon döneminin ikinci yarısından itibaren maternal besin alımı ve yağ depolanmasında artış gözlenirken, toplam vücut insülin duyarlılığı %45-70 oranında azalmakta, plazma adiponektin

düzeyinde de düşüş görülmektedir. Bu durum leptin/adiponektin oranının artmasına neden olmaktadır (7). Hayvan çalışmaları, maternal insülin direncinin gelişimini, merkezi leptin direnci ile ilişkilendirmekte ve bu durumun, annede açlık hissi ile yağ kütlesi artışı devam ettirmekte olduğunu göstermektedir (4,6,7).

Fetüs Gelişimi

Fetal büyüme, büyük ölçüde besinlerin fetüse sağlanması ile kontrol edilmektedir. Gebelik döneminde beslenme yetersizliği, yalnızca fetüse besin sağlanmasını engellemekle kalmaz, maternal ve fetal somatotropik eksen de benzer bir yolla etkiler. Somatotropik eksen, temelde büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF- I ve II), ilişkili taşıyıcı proteinler ve reseptörleri içermekte, fizyolojik süreçlerin ve metabolizmanın düzenlenmesi ve kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Plasenta, endokrin bir organ olarak görev yapmakta ve somatotropik eksen hormonları da dâhil birçok hormon ve reseptörün üretimini sağlamaktadır. Bu sayede plasenta, fetal beslenme dışında, fetal ve maternal somatotropik eksenin nutrisyonel ve endokrin sinyallerinin birleşmesini ve fetal büyümenin düzenlenmesi için gerekli olan substratların dağılımını sağlamaktadır (7,8).

Uterus büyürken gelişen yetersizlikler (metabolik, hormonal, besin ögesi, vb.), doğumda oluşabilecek komplikasyonlar ve yüksek mortalite-morbidite oranları ile ilişkilidir. Postnatal büyüme düzeni ile fetal büyüme düzeni birbirinden oldukça farklıdır. Postnatal büyümede, beslenmenin yanı sıra daha çok bireyin genetik yapısının etkin olduğu, fetal gelişimde ise daha çok fetüse besinlerin ulaşımının etkili olduğu, genetik yapının daha sınırlı bir rol oynadığı bilinmektedir (9). Fetal büyümenin düzenlendiği, gebeliğin ilk yarısına ilişkin mekanizma, henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Postnatal dönemde büyüme hormonunun (GH) önemli bir rol oynadığı bilinmekte, ancak fetal gelişim ile ilişkisi tam olarak açıklanamamaktadır (10).

Plasenta

Plasenta, fetüs ile anne arasında her türlü madde alışverişini sağlayan ekstra embriyonel bir dokudur. Bu dokuda anneye ve fetüse ait iki kısım bulunur. Anneye ait olan kısma *plasenta maternalis*, fetüse ait olanına *plasenta fetalis* denilmektedir. Plasenta ve fetal membranlar bebek doğduktan sonra, gerilmeler ve mekanik müdahale ile yırtılmaları sonucu uterustan atılmaktadır (11).

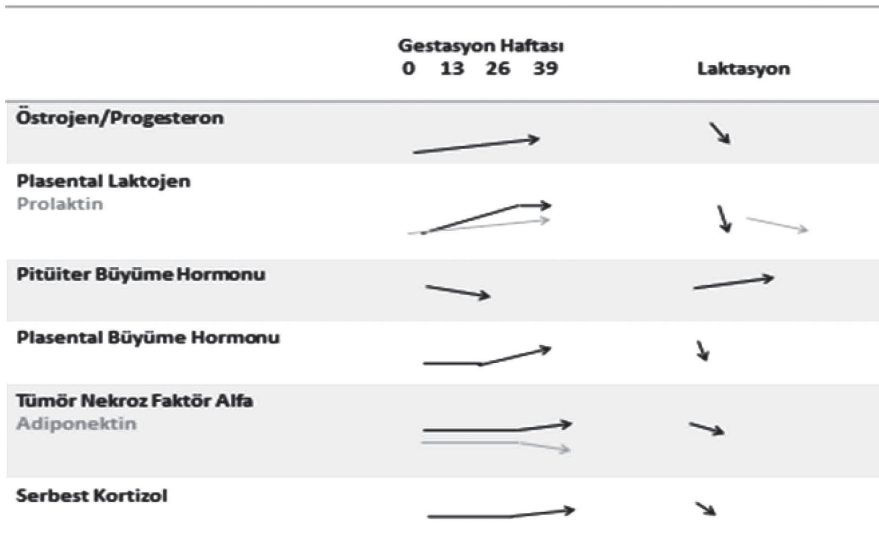
Plasenta, amniyotik sıvı ve fetal membran ile birlikte embriyo ve fetüsün normal gelişimine imkân veren uygun bir mikro çevrenin sağlanmasında hayati rol oynamaktadır. Anne ile fetüs arasındaki besleyici maddelerin, oksijen ve atık değişiminin yapıldığı başlıca ortamdır (12). Plasentanın temel görevi, ilerleyen gebeliğin devamı ve normal fetüs gelişiminin sağlanması için gerekli besleyici molekülleri, iyonları ve gazları anneden fetüse aktarmak, fetüsün metabolizması sonucu oluşan atık ürünlerin maternal dolaşıma geçmesini sağlamaktır (13). Plasenta gelişmekte olan fetüs için beslenme, solunum ve boşaltım işlevlerinin yanında güçlü bir endokrin doku olarak da işlev görmektedir. Gebeliğe özgü ve fetüsün büyüme ve gelişmesinde görevli olan endokrin, parakrin ve/veya otokrin pek çok etmen plasenta tarafından sentezlenmektedir (12,14). Gebeliğin metabolik adaptasyonu plasenta ve maternal pitüiter bezler tarafından üretilen

hormonlar ile düzenlenmektedir (3). Gebelik ve laktasyon dönemindeki majör hormonal değişiklikler Şekil 1'de görülmektedir (15).

Hormonlar, substrat alımını ve metabolizmasını düzenleyerek fetal büyümeye katkıda bulunmaktadır. Fetal büyüme etmenleri arasında insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I ve II), insülin, büyüme hormonu, plasental laktojen, leptin ve ghrelin yer almaktadır. İntrauterin büyümeyi en çok etkileyen hormon ise insülin dir. Fetal insülin salınımı, artan glukoz düzeyine yanıt olarak artmakta ve fetal büyümeyi etkilemektedir. Gebelikteki hormonal değişiklikler sonucu insülin direncinin gelişmesi, gestasyonel diabetes mellitusa neden olurken, endotel yapıdaki bozukluklar preeklampsiye neden olmaktadır (3).

Progesteron ve Östrojen

Progesteron: Plasental hücreler (sinsityotrofoblastlar) tarafından salgılanan, gebeliğin her döneminde görülen ve gebeliğin devamını sağlayan bir steroid hormondur. Gebede uterus kasını bloke edici etki yaparak doğum kasılmasını engelleyerek ve fetüsün yerleştiği endometriyumunu destekleyerek erken doğum ve düşük gelişimini önlemektedir. Gebeliğin sonuna doğru anne organizmasına salınan günlük plasental progesteron miktarı yaklaşık 200–500 mg arasındadır. Östrojeni baskılayarak pitüiter



Şekil 1. Gebelik ve laktasyon dönemindeki önemli hormonal değişiklikler (15)

bezden lüteinleyici hormon (LH) salınımını uyarmaktadır (16).

Korpus luteum, gebeliğin yaklaşık 9. haftasında progesteron üretmektedir. Böylece plasenta dolaşımdaki progesteronun çoğundan sorumlu hale gelmektedir. Aynı dönemde plasenta da dolaşımdaki östrojenin ana kaynağı haline gelmektedir (16). Progesteron, maternal besin alımının düzenlenmesini sağlayarak ve maternal hücre aracılı bağışıklığı bastırarak, fetüsün reddedilmesini engellemektedir (17,18).

Östrojen: Plasentada sinsityotrofoblastlardan sentezlenmektedir. Biyosentez ve metabolizmasında fetus adrenalleri, fetus karaciğeri, annenin karaciğeri ve böbrekleri rol almaktadır. Östrojen, uterusun genişlemesini, meme bezlerinin ve kanal yapılarının gelişmesini sağlamakta, annenin üreme organları için büyüme hormonu görevi görmektedir. Gebelik döneminde, hücre çoğalmasını etkileyerek, fetal gelişimin kontrolünü sağlamaktadır. Rahim kası üzerinde oksitosin hormonunun bağlanacağı reseptörlerin yapımını hızlandırarak rahimi doğuma hazırlamaktadır. RNA yapımını ve protein sentezini uyarmaktadır (16,19).

Östrojen ve progesteronun plasenta tarafından üretimi, yumurtalık cinsiyet steroid hormon üretimini 6. haftadan sonra artmaktadır. Östrojen, plasental steroid üretimi için reseptör aracılı LDL kolesterol alımını, utero plasental kan akışını ve endometrial prostaglandin sentezini arttırmakta, prolaktin sentezini ve salınımını arttırarak memeleri laktasyona hazırlamaktadır. Hayvan çalışmaları, uterustan elde edilen östrojenin, plasental anjiyogeneze için oldukça önemli olduğunu, buna bağlı olarak fetüs ve plasentanın besin taşınımının hızlandığını ortaya koymaktadır (20,21).

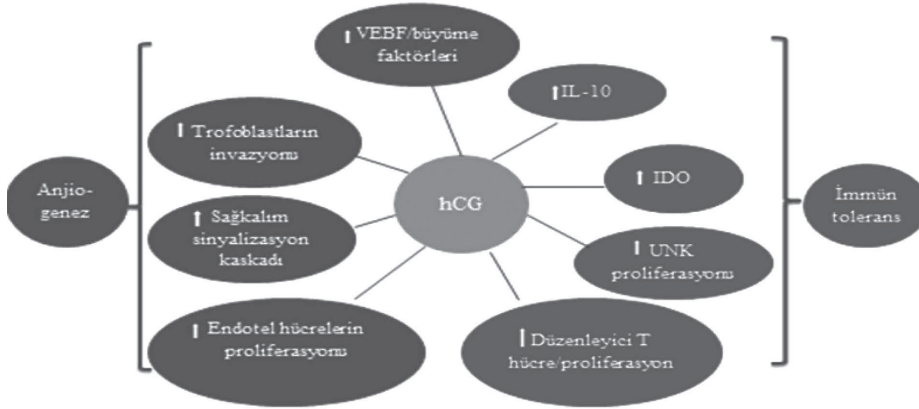
İnsan Karyonik Gonodotropin (hCG)

İmplantasyon sırasında sinsityotrofoblast hücrelerinden salgılanmaktadır. Plasentanın ürettiği hCG, anne kanına, oradan idrara ve safraya geçer. Gebelik boyunca düzeyleri birbirine paraleldir. Annenin kan ve idrarında hCG gebeliğin 10. günde görülmeye başlar, son iki haftasında ise annenin kanında ve idrarında hCG'ye rastlanmaz.

En önemli görevi, korpus luteumun gerilemesini önleyerek, östrojen ve progesteron hormonlarının salgılanmasını stimüle etmek ve böylece gebeliğin devamını sağlamaktır (12,22). Gebelikle birlikte hCG, menstrual kanamayı durdurarak LH yerine progesteron sentezini başlatmaktadır. Progesteron üretimini hCG, gebeliğin 3-4. haftasına kadar sağlamaktadır. Progesteron düzeyi, gestasyonun 10. haftasında pik noktasına ulaşmakta ve gebeliğin sonuna kadar üretimi devam etmektedir. Gebelik boyunca hCG, progesteron salınımı dışında plasenta, uterus ve fetüs için çeşitli işlevler göstermektedir (22) (Şekil 2). Bu hormonunun disregülasyonu, gebelikte beklenmedik sonuçların gelişmesine neden olabilmektedir (22,23). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hCG üretimindeki veya işlevindeki değişikliklerin, preeklampsi gelişimini tetiklemesinin mümkün olduğu belirtilmektedir (23).

Plasental Laktojen Hormon (HPL)

Plasental laktojen hormon (HPL) yapısal olarak büyüme hormonu ile benzerdir, ancak işlevsel olarak prolaktine daha yakındır. Sinsityotrofoblast hücrelerinde sentezlenmekte ve doğrudan maternal, fetal döngüye salınmaktadır. Fetüste HPL, embriyonik gelişimi düzenlemekte, insülin, adrenokortikol hormonlar, pulmoner sürfaktanlar ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimini sağlamaktadır. Anjiyogeneze dahil olduğu da düşünülmektedir (4,15). Prolaktin ve HPL'nin düzeyleri gestasyon döneminde düzenli bir artış göstermektedir. Hem fetal hem de maternal dolaşıma salınan HPL, gestasyonun 6.haftasından itibaren annede belirlenebilir. Düzeyi lineer olarak artış gösterir ve 32-35 haftalık dönemde en yüksek düzeye ulaşır. Annede bu değer 5000–7000 ng/mL iken, fetal HPL düzeyleri 20-50 ng/mL olarak belirlenir. Daha önce yapılan bazı çalışmalar, uzayan açlık dönemlerinin, maternal HPL düzeyinde artışa neden olduğunu göstermektedir. Prolaktin ve HPL üzerine yapılan çalışmalar, laktojenlerin gebelikte besin alımı üzerindeki etkisinin, besin homeostazına uyum sağlanmasında etkin olabileceğini göstermektedir (15).



hCG: insan karyonik gonadotropin, IDO: indolamin 2,3 dioksigenaz, IL-10: interlökin-10, uNK: uterin doğal öldürücü hücre, VEBF: vasküler endotelial büyüme faktörü

Şekil 2. hCG'nin işlevleri (22)

Plasental Büyüme Hormonu (GH-V)

Pituiter büyüme hormonu (GH-N) düzeyi, gebeliğin erken döneminde sürekli olarak azalmakta ve gestasyonun 24. haftasından sonra maternal sirkülasyonda belirlenmemektedir. Bunun aksine plasental büyüme hormonu (GH-V), pik noktasına 34-37. haftalarda hızlıca ulaşmaktadır. Plasentaya ulaşmasından bir saat sonra, dolaşımdan uzaklaşmakta ve GH-N salınımı yeniden başlamaktadır (24,25). Bu durum, gebelik süresince GH-N yerine, GH-V'nin geçtiğini göstermektedir. GH-V'nin salınımı maternal glukoz ile düzenlenmektedir. GH-V, insülin antagonisti olarak görev yapmakta ve maternal glukoz kullanımını düzenlemektedir (3,26).

Adipositokinler

Adipositokinler, ailenin ilk üyesi olan "leptin" in tanımlanmasıyla birlikte keşfedilen bir grup adipoz doku-türevi hormonlardır. Adipoz doku, tanınmadan önce, sadece bir enerji deposu ve mekanik bariyer, bundan dolayı da vücuttaki pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Bu nedenle, bilimsel araştırmalar esas olarak lipidlerin biyokimyasal kompozisyonu ve termogenezdeki kahverengi adipoz doku üzerine odaklanmaktaydı. Adipositokinlerin, vasküler işlev, bağışıklık düzenlenmesi ve adiposit metabolizması üzerindeki etkilerinin belirlenmesi

ile, metabolik sendrom, obezite, insülin direnci ve hipertansiyonun da dahil olduğu bir dizi klinik semptomda ve dislipidemi patogenezinde kilit rol oynadığı ortaya çıkmıştır (27).

Leptin: Leptin, hereditör obezitede mutasyona uğramış olan "obese" (ob) geninin ürünü olarak 1994 yılında keşfedilen bir proteindir (28). Leptin düzeyi, vücuda enerji rezervi hakkında bilgi veren bir sinyal olarak düşünülebilir. Yüksek leptin düzeyi santral sinir sistemindeki merkezlere enerji depolarının yeterli olduğunu haber vermekte, bu merkezler de iştahı azaltmak ve enerji kullanımını arttırmak yoluyla yanıt vererek ciddi obeziteyi önlemektedir (29,30).

Leptinin çok çeşitli etkileri vardır. Enerji metabolizması ile ilgili etkilerini gerçekleştirdiği hedef doku, santral sinir sistemindeki hipotalamik nükleuslardır. Lipid ve glukoz metabolizması, glukokortikoid ve insülin sentezi, sitokin sekresyonu, fagositoz, sinaptik iletim, üreme sisteminin olgunlaşması, hematopoez, anjiogenez, fetal gelişim gibi çok geniş spektrumda biyolojik işlevleri etkilediği gösterilmiştir (31).

Leptin ve reseptörlerinin plasental, fetal ve maternal dokulardaki yerleşimi, leptinin otokrin ve parakrin aktiviteleri olabileceğini ortaya koymaktadır. Leptinin dolaşımdaki maternal

düzeyi, gebeliğin ikinci trimesterinde en yüksek, üçüncü trimesterde plato, doğumla birlikte doğum öncesi düzeye ulaşmaktadır. Gebelikte maternal yağ depolanması artsa da, maternal BKI'nin, dolaşımdaki leptinin gestasyonel artışı ile bağlantılı olmadığı görülmektedir. Bu durum plasentadaki leptinin dolaşım düzeyi ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Plasental leptinin bu parakrin rolünün, anne üzerine etkisi kesinleşmemişse de, maternal iştah, enerji metabolizması ve yağ depolanması üzerine endokrin bir etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsan kordon kanındaki leptin düzeyi ile plasental boyut arasındaki korelasyon, plasentanın kendi büyümesini düzenleyebileceğini ortaya koyan bir mekanizmayı düşündürmekte ve leptinin plasental anjiyogenezin düzenlenmesindeki olası rolünün bu konuda etkin olabileceği belirtilmektedir.

Plasental leptinin, lokal otokrin immunomodulator veya anti-inflamatuar rolü olduğu da düşünülmektedir. TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin farelerde, dolaşımdaki leptin düzeylerini arttırdığı belirlenmiştir. Plasental leptin, diyabetik ve preeklampitik gebeliklerde artmaktadır. Bu durum pro-inflamatuar sitokinlerin ters etkilerine koruyucu bir yanıt olarak gelişmektedir.

Maternal leptin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında bir korelasyon belirlenememiş, kordon kanı leptin düzeyi ve doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Sonuç olarak leptin, intrauterin ve neonatal gelişimde önemli bir büyüme etmeni olarak rol oynamaktadır (28,32,33).

Ghrelin: Ghrelin büyüme hormonu (GH), 28 aminoasit içeren, peptid yapıda bir hormondur. Farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu arttırıcı ve iştahı uyarıcı etkilerinin santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. İnsanlarda GH düzeyi, obezite ve enerji alımı ile azalmaktadır. Adiposit kökenli anoreksijenik bir hormon olan leptinin, periferik veya merkezi yolla uygulanması sonucu enerji harcanımı arttırmakta

ve iştah azalmaktadır. Leptinin bu anoreksijenik etkisini GH tersine çevirmektedir (34). GH için en önemli belirleyicilerin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) olduğu saptanmıştır (35). IGF-1 ve GH arasında negatif ilişki olması, GH'nin, büyüme hormonu-IGF eksenini veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkisi olduğunu düşündürmektedir (36).

Perinatal dönemde, GH'nin gelişimsel ve organizasyonel olarak etkin olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra perinatal GH düzeylerindeki değişimlerin pankreas ve gastrointestinal sistemdeki birçok periferik organda yapısal değişiklikler oluşmasına neden olduğu görülmektedir. Son veriler, GH'nin yaşamın erken döneminde beyindeki iştahla ilgili merkezler üzerinde etkin olduğunu göstermektedir. Bu bilgilerin ışığında, GH'nin fizyolojik regülasyon üzerindeki etkisinin, beslenme ve enerji dengesi açısından da etkin olduğu gözlemlenmektedir (37).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), polipeptid yapıda ve proinsülin ile yapısal benzerlik gösteren 70 aminoasitten oluşan bir hormondur. IGF'lerin başlıca sentez yeri karaciğer olmasına rağmen hemen her dokuda sentezlenmekte ve çoğu organ işlevlerinde yer almaktadır. Özellikle hücre büyümesi ve farklılaşması için önem taşımaktadır. IGF-1, protein sentezini uyararak ve hücrelerin göç etmelerini sağlayarak hücrelerin farklılaşma işlevini başlatmakta, ayrıca çeşitli hücrelerde apoptozisi azaltarak yaşamsal etmen olarak da işlev göstermektedir. Yaş, cinsiyet, beslenme durumu ve GH salınımı, serum IGF-1 düzeyini etkilemektedir. IGF-1 sentezini GH haricinde insülin ve besinler de etkilemektedir (38).

Fetal ve neonatal gelişim için beslenme desteği, uteroplazental kan akışı ve doğumdan sonra süt salınımı ile sağlanmaktadır. Steroidler, eritropoetin, renin ve aldosteron ile IGF-1'in birleşimi, maternal doku gelişimini ve plasental kan akışını sağlamaktadır. GH-N, IGF-1 üretimini kontrol eden temel hormondur (39).

Maternal insülin benzeri büyüme faktörleri, hem anne hem de plasenta için fetal gelişime yönelik olarak önemli rol oynamaktadır. Dolaşımdaki IGF'ler, maternal doku büyümesini ve metabolizmayı etkilemekte, dolayısıyla fetüsün büyümesi için besin erişimini düzenlemektedir. Maternal IGF, plasentanın oluşumunu, substrat taşınımını ve hormon salınımını düzenleyerek, maternal substrat kullanılabilirliğine indirekt etki ederek ya da plasentanın fetüse besin sağlamasını direkt etkileyerek, fetal gelişimi düzenlemektedir (40).

Prolaktin: Prolaktin normal meme epitelinin proliferasyonunda görev alan polipeptid bir hormondur (41). Son yıllarda yapılan bazı çalışmaların sonucunda, prolaktinin kardiyovasküler sistemde bir takım rollerinin olabileceği belirtilmiştir. Preeklampsi hastalarında, yüksek prolaktin düzeylerinin izlenmesi bu hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bunu periferik sempatik tonus üzerinden yapmakta olduğu belirlenmiştir. Bu bilgi ile prolaktinin bu sendromu teşhis etmede yararlı bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (42).

Kortikotropin Releasing Hormon (CRH): Hipotalamik bir peptid olan CRH, pitüiter-adrenal ekseninde strese yanıt olarak işlev göstermektedir. İnsan plasentasında yoğun olarak belirlenmiş, gebeliğin son dönemlerinde maternal ve fetal plazmada yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür.

CRH'nin fetal maturasyon ve doğumun kontrolünde görev aldığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. CRH'nin, östrojen, adrenal steroidler, prostaglandinler ve oksitosin ile etkileşimi, doğumun başlamasını ve gerçekleşmesini sağlamaktadır. Plasental CRH'nin fazla üretiminin, erken doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak bu peptidin gebelikteki diğer işlevleri henüz tam olarak belirlenememiştir (43).

Glikokortikoidler

Hormonların fetal büyüme ve gelişim üzerinde oldukça önemli etkileri bulunmakta, maturasyonel ve nutrisyonel sinyaller gibi davranarak doku gelişimi ve farklılaşmasında önemli rol

oynamaktadır. Glikokortikoidler ise, intrauterin programlamada görev almakta, fizyolojik sistemlerdeki kalıcı değişiklikleri hormon biyoyararlılığını değiştirerek yönetmekte, fetal dokulardaki reseptörleri, taşıyıcı ve çeşitli yapısal proteinlerin hücre salınımını kontrol etmektedir (44,45).

Birçok gebelikte, glikokortikoid düzeyi fetüste düşüktür. Gestasyonun ileri dönemlerinde fetal adrenal korteksin aktive olması ile fetüs dolaşımdaki glikokortikoidlerin temel kaynağı haline gelmektedir (44).

Glikokortikoidler, düzeyleri arttığında doku büyümesini inhibe ederler. Akciğer, karaciğer, böbrek, kas ve yağ dokularının farklılaşmasında önemli etkileri olduğu görülmektedir. Bu dokulardaki morfolojik ve işlevsel değişiklikleri düzenlemek ve uterus içinde işlev göstermeyen ancak postnatal yaşam için gerekli olan birçok biyokimyasal süreci aktive etmek gibi görevleri bulunmaktadır (45).

Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları, fetal gelişim için vital olup, plasental dokular üzerine, metabolizmalarının düzenlenmesi, farklılaşması ve gelişimi açısından direkt olarak etki etmektedir. Çalışmalar, maternal tiroid hormonlarının insan plasentasından geçerek, fetal gelişimin sağlanmasını, fetüsün tiroid hormon üretimi başlamadan önce gerçekleştirdiğini göstermektedir. Tiroid hormonlarının, plazma membran taşınımı için, özel taşıyıcı proteinlere gereksinim vardır (46).

Fetus metabolizması için iki kaynaktan tiroid hormonu sağlanır. Birincisi anneden geçen tiroid hormonları, ikincisi ise 10-12. haftadan sonra fetüsün tiroid bezinde sentez edilen hormonlardır. Tiroid hormon gereksinimi, farklı fetal dokularda da farklılıklar gösterir. Örneğin fetal karaciğer için gereksinim çok sınırlıyken, fetal beyin ve kalp için, özellikle terme yakın haftalarda, çok gereklidir. Gereksinim, plasenta tarafından yönetilir (47).

Gebeliğin 8-10. haftalarında fetusun hipofiz ve hipotalamusu, (triotropin stimüle edici hormon) TSH ve (triotropin releasing hormon)

TRH sentezleyebilir. Gestasyonel yaşın 10-12. haftasında fetüs, tiroit hormonu sentezlemeye başlar. Normal fetal maturasyon ve özellikle santral sinir sistemi maturasyonu için, fetal tiroksin (T4) çok önemlidir. Maternal ve fetal tiroksin düşüklüğü, geri dönüşümü olmayan santral sinir sistemi gelişim defektlerine yol açmaktadır. Maternal T4' ün bir kısmı fetusa geçtiği ve doğum sırasında hipotiroidi bulguları engellendiği için neonatal hipotiroidin klinik bulguları görülmeyebilir (48). Gebeliğin erken döneminde, renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının artması idrarla aşırı miktarda iyot kaybedilmesine neden olur. Ayrıca annenin plazmasındaki iyodun transplasental yolla fetusa geçmesi ve fetal tiroid bezi tarafından iyodotirozin sentezinde kullanılması da plazma iyodunun azalmasına katkıda bulunur (47,48). Bu nedenle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan gebelerde T4 azalır, TSH artar ve gebelik esnasındaki tiroid büyümesi daha da belirginleşir. Fetus ise, iyot alımının otoregülasyonu tam gelişmediği için, iyot eksikliğine karşı daha hassastır. Bu nedenle iyot eksikliğinde kolaylıkla fetal hipotiroidi meydana gelmektedir (49).

Gebelerde tiroid işlevlerini değerlendirebilmek için serum serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) ve TSH düzeyleri belirlenmelidir. Bütün gebelik boyunca serum serbest tiroid hormon düzeyleri genellikle normal sınırlarda kalmaktadır. Sadece gebeliğin erken döneminde hCG'nin uyarılmasıyla geçici olarak hafif bir artış meydana gelebilir. Gebelerde periferik dokularda T4'ün parçalanma hızı yavaşlamıştır ve plasental yıkımı artmıştır. İyot kaybindan dolayı tiroid bezi, serbest T4'ü normal sınırlarda tutabilmek için T4 yapımını arttırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, hamile hipotiroidili hastalarda L-tiroksin ihtiyacı artmaktadır. Normal gebelerde, hCG düzeyi 1. trimesterin ortalarında en yüksek düzeylerine ulaşmakta, sonra düşmeye başlamaktadır. TSH reseptörü aracılığı ile hCG, tiroidi stimüle ederek gebelerde tiroid hormonlarının yapımını arttırmaktadır (50). Sonuç olarak, tiroid hormonları, fetal gelişimi yönlendirmekte ve enerji kullanım sinyali olarak görev yapmaktadır (26).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Fetal gelişim, plasental ve maternal pituiter hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Plasental büyüme hormonu, maternal besin öğelerinin fetal gelişim için taşınımını, maternal insülin direncine bağlı olarak sağlamaktadır. Prolaktin ve plasental laktojen, beta hücre genişlemesi ile insülin üretimini, gestasyonel DM gelişimini engellemek için teşvik etmektedir. Plasental büyüme hormonunun ve/veya plasental laktojenin disregülasyonu, fetal gelişimi ve postnatal metabolik işlevi ters yönde etkileyebilmektedir.

Özet olarak, plasentanın somatojenik ve laktojenik hormonlar ile maternal pituiter bez, fetal gelişimin gereksinmelerini baskılayarak, gebelikte metabolik adaptasyonu sağlamaktadır. Somatojen ve laktojen hormonların, gelişmekte olan fetüs için besin desteği sağlanmasında ve gebe için metabolik homeostazın korunmasında birlikte hareket ettikleri görülmektedir. Prolaktin, HPL ve plasental büyüme hormonunun gebelikte maternal adaptasyon açısından merkezi rol oynadıkları belirlenmiştir. Laktojenler, maternal besin alımı ve insülin üretimini düzenlerken, plasental büyüme hormonunun maternal insülin direncinin, gebeliğin ikinci yarısındaki temel belirleyicisi olduğu görülmektedir. Plasental büyüme hormonunun fetal gelişimin erken evresinin incelenmesindeki potansiyel klinik kullanımına ilişkin çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Hormonların fetal büyüme ve gelişme için merkezi rolleri bulunmaktadır. Uterusda maturasyonel ve nutrisyonel sinyaller olarak rol almakta, doku yayılımını ve farklılaşmasını fetüsteki çevresel koşullar ile ilişkili olarak kontrol etmektedir. Glikokortikoidler, intrauterin programlamada anahtar rol oynamakta, genler üzerine doğrudan, diğer hormonlar ve büyüme etmenleri üzerine dolaylı olarak etki etmektedir. Endokrin değişiklikler, intrauterin programlamada, hem neden, hem sonuç üzerine etki ederek önemli rol oynamaktadır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. King A, Loke YW. Unexplained fetal growth retardation: What is the cause? *Arch Dis Child* 1994;70:225.
2. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji*. 1. Baskı, İstanbul, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi; 2001.
3. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2011;18(6):409-416.
4. Sparks JW, Cetin I. Determinants of intrauterine growth. In: Thureen PJ, Hay WW, editors. *Neonatal Nutrition and Metabolism*. 2nd ed. New York: Cambridge University press, 2006;23-31.
5. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2009;(14)2:66-71.
6. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-2213.
7. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006;49:1677-1685.
8. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, Breier BH, Oliver MH, Gallaher BH, et al. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:115-120.
9. Kallen K. Increased risk of perinatal/neonatal death in infants who were smaller than expected at ultrasound fetometry in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:30-34.
10. Haig D. Placental growth hormone-related proteins and prolactin-related proteins. *Placenta* 2008;29(A):36-41.
11. Hassa O, Asti RN. *Embriyoloji*. 1997;3. Baskı, Yorum Basın Yayını, Ankara
12. Gude NM, Robert CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thrombosis Research* 2004;114:397-407
13. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 2006;25-30.
14. Longo LD, Reynolds LP. Some historical aspects of understanding placental development, structure and function. *Int J Dev Biol* 2010;54:237-255
15. Freemark M. Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming. *Horm Res* 2006;65(3):41-49.
16. Beksaç S, DN. Gebelik ve karbonhidrat metabolizması. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. N.T. Kitabevi. 2001; 435-52
17. Augustine RA, Grattan DR. Induction of central leptin resistance in hyperphagic pseudopregnant rats by chronic prolactin infusion. *Endocrinology* 2008;149:1049-1055.
18. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:389-396.
19. Nakagawa Y, Fujimoto J, Tamaya T. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation. *Gynecol Endocrinol* 2004;19(5):259-66.
20. Das A, Mantena SR, Kannan A, Evans DB, Bagchi MK, Bagchi IC, et al. De novo synthesis of estrogen in pregnant uterus is critical for stromal decidualization and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:12542-12547.
21. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Vonnahme KA, Luther JS, Buchanan DS, et al. Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *Int J Dev Biol* 2010;54:355-366.
22. Norris W, Nevers T, Sharma S, Kalkunte S. Review: HCG, preeclampsia and regulatory T cells. *Trophoblast Research* 2011;25(B):182-185.
23. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:102.
24. Fuglsang J, Ovesen P. Aspects of placental growth hormone physiology. *Growth Horm IGF Res* 2006;16:67-85.
25. Baumann GP. Growth hormone isoforms. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:333-340.
26. Pedersen NG, Juul A, Christiansen M., Wojdemann R, Tabor A. Maternal serum placental growth hormone, but not human placental lactogen or insulin growth factor-1, is positively associated with fetal growth in the 1st half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:534-541.
27. Matsuzawa Y: Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005;5:34-38.
28. Bajoria R, Sooranna SR, Ward BS, Chatterjee R. Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface. *Placenta* 2002;23:103-115.
29. Faggioni R, Feingold K.R, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001;14:2565-2571.
30. Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gomez-Reino J, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(8):944-950.
31. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005;579(2):295-301.
32. Ashworth CJ, Hoggard N, Thomas L, Mercer JG, Wallace JM, Lea RG. Placental leptin, *Reviews of Reproduction* 2000;5:18-24.
33. Coya R, Martul PA, Jaime A, Ma Angeles B. Effect of leptin on the regulation of placental hormone secretion in cultured human placental cells. *Gynecological Endocrinology* 2006;22(11):620-626.
34. Asakawa A, Inui A, Kaya T. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120:337-345.
35. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol* 2003;59:649-654.
36. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, van Koetsveld P, Broglio F, Ghigo E, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2001;145:711-716.
37. Fuglsang J. Ghrelin in pregnancy and lactation. *Vitamines and Hormones* 2008;77:259-284.
38. Fuglsang J, Ovesen P. Aspects of placental growth hormone physiology. *Growth Horm IGF Res* 2006;16:67-85.
39. Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, Koutroulakis D, Koukoura O, Spandidos DA. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Growth Horm IGF Res* 2011;21:31-36.
40. Sferruzzi-Perri AN, Owens JA, Pringle KG, Roberts CT. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol* 2011;589:7-20.
41. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003;24:1-7.
42. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera- Leanos

- R, Bermejo-Huerta S, et al. Urinary prolaktin as a reliable marker for preeclampsia, its severity and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2492-2499.
43. McLean M, Smith R. Corticotrophin-releasing hormone and human parturition. *Reproduction* 2001;121(4):493-501.
 44. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004;127:515-526.
 45. Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction* 2002;124:459-467.
 46. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(2):253-264.
 47. Ritchie JW, Taylor PM. Role of the System L permease LAT1 in amino acid and iodothyronine transport in placenta. *Biochem J* 2001;15(3):719-25.
 48. Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:893-905.
 49. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-2591.
 50. Glinoe D. Thyroid disease during pregnancy. In: Braverman LE, Utiger RD eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text.* 9th Edition, Lippincott Williams Wilkins Co. Philadelphia 2005:1086-108.