

Fetal Büyümede Insulin Like Growth Faktör-I (IGF-I) ve Plasental Laktojenik Hormon (hPL) İlişkisi

CORRELATION BETWEEN INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-I (IGF-I) AND PLASENTAL LACTOGENIC HORMONE IN FETAL GROWTH

Lütfi ÇAMLI*, Bülent RUSO*, Hüseyin ŞENYUT*, Ahmet BOSTANCI*, Bahar SINA V**, Bülent GÖKMEN*

* S.B. Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

** Sevgi Hastanesi Biokimya Uzmanı

ÖZET

Amaç: *Insulin Like Growth Faktör I (IGF-I)'in fetal büyüme ile ilişkisi ve Plasental Laktojenik Hormonun (hPL) IGF-I düzeylerinin kontrolündeki rolü araştırılmıştır.*

Çalışmanın Yapıldığı Yer: *S.B. Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*

Materyal ve Metod: *35 term gebenin yenidoğanlarında kor-don kanında IGF-I ve hPL düzeyleri R.I.A. ile incelendi.*

Bulgular: *IGF-I düzeyleri doğum ağırlığı ile korelasyon gösterirken ($p < 0.01$) doğumda boy uzunluğu, maternal yaş ve gebelik sayısı ile korelasyon saptanamamıştır ($p > 0.01$) hPL düzeyleri hem doğum ağırlığı ile hem de IGF-I düzeyleri ile korelasyon göstermiştir ($p < 0.01$).*

Sonuç: *IGF-Tin fetal büyümede önemli bir faktör olduğu ve hPL'nin IGF-I düzeylerinin kontrolünde rol oynadığı görülmüştür.*

Anahtar Kelime: insulin Like Growth Faktör-I, Plasental laktojenik hormon, Fetal büyüme

T Klin Jinekolo Obst 1994, 4:233-236

Fetal büyüme hızı esansiyel maddelerin plasental transferine ve uygun fetal endokrin ortamın bulunması-na bağlıdır.

Insulin Like Growth Faktörler (IGF) post-natal dönemde büyüme Hormonuna (G.H.) bağımlı olarak sentez edilen, yapısal olarak proinsuline benzeyen büyüme faktörleridir. İnsanda 2 tip IGF vardır. IGF-I 70 aminoasitten yapılmış 7649 Dalton ağırlığına polipeptit zincirdir. IGF-II ise 67 aminoasitten yapılmış olup 7471 Dalton ağırlığındadır. Her iki tip IGF %60 homolog bir yapı gösterir. IGF'ler hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörleri yoluyla etkili olurlar (1). IGF'lerin 2 spesifik reseptörü vardır. Tip I reseptörler insulin reseptörlerine

Geliş Tarihi: 12.08.1994

Kabul Tarihi: 10.10.1994

Yazışma Adresi: Lütfi ÇAMLI

S.B. Ankara Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Cebeci/ANKARA

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

SUMMARY

Objective: *In this study we investigated the correlation between insulin like Growth Faktör I (IGF-I) levels and fetal growth; and the role of human plasental Lactogenic Hormone (hPL) in the control of IGF-I levels.*

Institution. *Ministry of Health Ankara State Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic.*

Material and Method: *We studied the IGF-I and hPL levels in the umbilical sera of 35 term pregnant patients.*

Results: *We found a correlation between IGF-I and birth weight ($p < 0.01$); but there was no correlation between IGF-I levels and maternal age, parity and height at birth ($p > 0.01$). There was also a correlation between IGF-I levels and hPL levels ($p < 0.01$).*

Conclusion: *IGF-I is an important factor in fetal growth and hPL plays a role in the control of IGF-I levels.*

Key Words: Insulin like growth factor I, Human plasental lactogenic hormone, Fetal growth

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4:233-236

benzer. Bu reseptörlere IGF-I'in afinitesi yüksek olmak-la birlikte IGF-II ve insulin de bağlanır (2). Tip II reseptörlere insulin bağlanmazken IGF-U'nin afinitesi fazladır. Dolaşımda IGF'ler spesifik proteinlerle taşınırlar. IGF'lerin 5 tip bağlayıcı proteinleri (IGFBP) vardır (3). İnsanda IGF'lerin çoğu kontrolü G.H. bağımlı IGFBP-3 ile taşınır. IGFBP-1 dolaşımda nisbeten doymamış olarak bulunur ve bu protein plasental protein 12 (PP 12) ve pregnancy associated endometrial a1 globulin ile aynı proteindir (4). IGFBP'ler sadece taşıyıcı proteinler olmaktan çok IGF'lerin hücresele etkilerini artırıp azaltabilen düzenleyici maddelerdir. IGF'ler doğum sonrası en düşük düzeydedirler. Çocukluk çağı boyunca progresif olarak artar, pubertede en yüksek değere ulaşırlar. Daha sonra adult değerlere inerler. Dişi cinsiyette aynı yaşta ki erken cinsiyete göre IGF düzeyleri daha yüksektir (2).

Gebelikte 9. gebelik haftasından itibaren birçok fetal dokuda IGF-I saptanmıştır (5). Maternal sirkülasyondaki IGF-I fetal dolaşıma geçmez. Fetal üretim ayrıdır

(6). Yetişkin IGF-i düzeyleri ile karşılaştırıldığında fetal IGF-I düzeyleri çok düşüktür. Fetal yaşamda IGF-II düzeyleri İGF-I düzeylerinin 4-7 katıdır. Post-natal dönemde büyüme ve IGF-I kontrolünde önemli rol oynamasına karşılık G.H.'nin fetal büyümede etkili olmadığı düşünülmektedir. G.H. yetersizliği ile doğan fetüslerin doğumda büyüme ve gelişme düzeyleri sağlıklı fetüslerden farklı bulunmamıştır. Ayrıca fetusta yalnızca karaciğerde ve az miktarda G.H. reseptörleri bulunmuştur.

Gebelik sırasında maternal IGF-I düzeylerinin de G.H. dan bağımsız olduğu bilinmektedir. G.H. II. trimesterde suprese olmaktadır. Ayrıca hem sağlıklı hem de G.H. yetersizliği olan gebelerde İGF-I düzeyleri farklılık göstermemektedir (7). Maternal IGF-I düzeylerinin kontrolünün plasentadan artan hPL konsantrasyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (8). Bunu destekleyen 2 bulgu vardır. Birincisi hPL yapısal olarak G.H.'a benzer ve G.H.'a benzer aktivitelere sahiptir (9). İkincisi hPL konsantrasyonları maternal IGF-I düzeylerine korelasyon gösterir. Her ikisinde gebelik boyunca artar ve doğumu takiben hızla düşer (8).

Fetal IGF-I düzeylerinin kontrolü hala aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada fetal kordon IGF-I düzeyleri ile term de doğum ağırlığı arasındaki korelasyon incelenmiştir. Ayrıca fetal IGF-I ve fetal hPL düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş, hPL'nin fetal serum IGF-I düzeylerinin kontrolündeki rolü araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

a) Hasta Seçimi

Bu çalışma S.B. Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1993-1994 yılları arasında yapılmıştır.

Çalışmaya gebelik haftaları erken gebelik döneminde yapılan ultrasonografik incelemelerle doğrulanmış 38-42 haftalık 35 sağlıklı gebenin yenidoğanları alınmıştır. Hasta seçimi sırasında:

- Çoğul gebelikler,
- Kongenital anomalili yenidoğanlar,
- Diabetes Mellitus ve Hipotiroidizmi anne yenidoğanları,
- Sectio sezaryen ile yapılan doğumlar, çalışma dışında tutulmuştur.

b) Çalışma Materyali

Vaginal doğumu takiben yenidoğan göbek kordundan 10 cc kadar kan alınmış, serumları ayrılarak -80 °C de saklanmıştır. Çalışmada kullanılan bütün serumlar biriktirilerek ölçümlerin aynı şartlarda yapılmasına dikkat edilmiştir.

c) Çalışma Yöntemi

IGF-I ölçümü: Radioimmünassay (R.İ.A.) ile yapılmıştır. Serumdaki IGF-I bağlayıcı proteinlerden ayrılması için ekstraksiyon uygulaması gereklidir. Bu amaçla asit

etanol presipitasyon yöntemi kullanılmıştır. RİA kiti olarak Nichols institute tarafından üretilen 40-2100 katalog nolu kiti kullanılmıştır. Kitin sensitivite sınırı 0.06 ngr/ml dir.

hPL ölçümü: RİA ile yapılmıştır. RİA kiti olarak Amerlex hPL IRMA kiti kullanılmıştır. Kitin sensitivite sınırı 0.06 (jgr/ml) dir.

d) İstatistik Çalışmaları

Çalışmaların analizleri MINİ TAB sytatysical bofware pack bilgisayar programı ile yapılmıştır. Parametrelerin birbirleriyle olan ilişkileri korelasyon ve regresyon matrisleri ile incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan annelerin ortalama yaşları 25.80±5.40 (19-38) ortalama gebelik sayıları 1.97±0.98 (1-4) ortalama gebelik haftaları 39.14±1.02 (38-42) olarak saptanmıştır.

Otuzbeş yenidoğanın 15 adeti kız 20 adedi erkektir. Yenidoğanların ortalama ağırlıkları 3463±0.59 gram (2000-4550) ortalama boy uzunlukları 50.80±1.34 cm (47-52) bulunmuştur.

Çalışma sonucunda ortalama kordon serum IGF-I düzeyleri 93.70±43.90 ngr/ml (14.5-181.7) ortalama kordon serum hPL düzeyleri ise 0.28±0.12 ugr/ml (0.08-0.57) olarak saptanmıştır.

Doğum ağırlığı ile kordon serum IGF-I düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı 0.914 bulunmuştur (p<0.01) (Şekil 1). Sadece cinsiyetler dikkate alındığında korelasyon katsayısı kızlarda 0.860 (p<0.01) erkeklerde 0.920 (p<0.01) bulunmuştur.

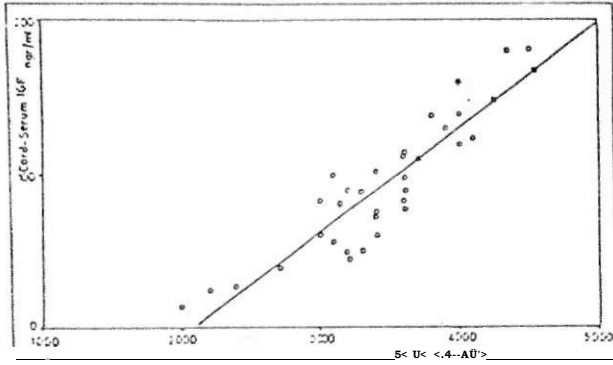
Doğum boy uzunluğu ile kordon serum IGF-I düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı 0.330 bulunmuştur. Bu değer istatistik olarak önemli bulunmamıştır (p>0.01). Sadece cinsiyetler dikkate alındığında korelasyon katsayısı kızlarda 0.48 erkeklerde 0.22 bulunmuştur. Bu değerler istatistik olarak önemli bulunmamıştır (p>0.01).

Maternal yaş ile kordon serum IGF-I düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı 0.074 bulunmuştur. Bu değer istatistik olarak önemli bulunmamıştır (p>0.01).

Gebelik sayısı ile kordon serum IGF-I düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı 0.021 bulunmuştur. Bu değer istatistik olarak önemli bulunmamıştır (p>0.01).

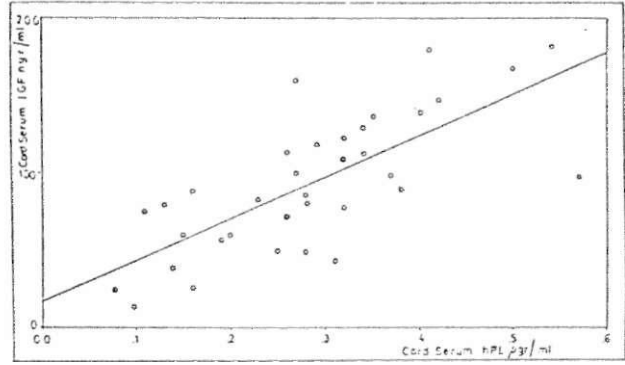
Doğum ağırlığı ile kordon serum hPL düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı 0.720 bulunmuştur (p<0.01) (Şekil 2). Sadece cinsiyetler dikkate alındığında korelasyon katsayısı kızlarda 0.851 (p<0.01) erkeklerde 0.637 (p<0.01) bulunmuştur.

Kordon serum hPL ve IGF-I düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı 0.730 bulunmuştur (p<0.01) (Şekil 3). Sadece cinsiyetler dikkate alındığın-



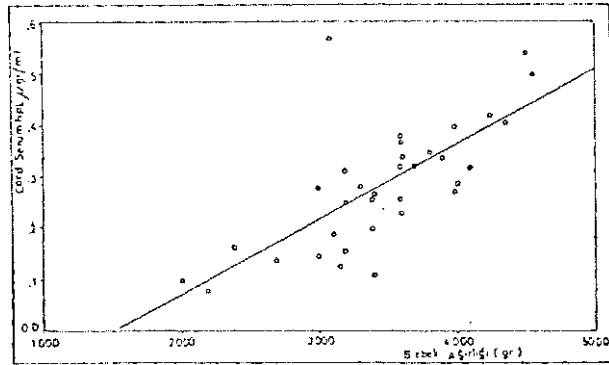
Şekil 1. Kord Serumı IGF-I düzeyleriyle bebek ağırlığı arasındaki ilişki $r = 0.914$. Aradaki ilişki istatistik olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.01$).

Figure 1. Relation between umbilical cord serum IGF-I level and birthweight $r = 0.914$. Relation is found to be statistically significant ($p < 0.01$).



Şekil 3. Kord Serumı IGF-I düzeyleri ile hPL düzeyleri arasındaki ilişki $r = 0.733$. Aradaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.01$).

Figure 3. Relation between umbilical cord serum IGF-I level and hPL level $r = 0.733$. Relation is found to be statistically significant ($p < 0.01$).



Şekil 2. Kord Serumı hPL düzeyleri ile bebek ağırlığı arasındaki ilişki $r = 0.720$. Aradaki ilişki istatistik olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.01$).

Figure 2. Relation between umbilical cord serum hPL level and birthweight $r = 0.720$. Relation is found to be statistically significant ($p < 0.01$).

da korelasyon katsayısı kızlarda 0.851 ($p < 0.01$) erkeklerde 0.679 ($p < 0.01$) bulunmuştur.

TARTIŞMA

IGF'lerin insan hücrelerindeki mitojenik etkileri deneysel olarak gösterilmiştir (10). IGF-I spesifik reseptörler değişik fetal dokularda yaygın olarak bulunmuştur (11).

Gebelikte fetal ve maternal IGF-I üretimleri ayrıdır. IGF-I erken gebelik dönemlerinden itibaren fetal kanda saptanır ve gebelik boyunca progresif olarak artar.

Yapılan çalışmalarda doğum ağırlığı ve kordon serum IGF-I düzeylerinin korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (12-14). Deneysel olarak gebe hayvanlarda uterin arter ligasyonunu takiben utero plasenter kan akımı azaltılarak gelişme geriliği oluşturulan fetuslarda IGF-I düzeyleri düşük IGF-BP-I yüksek bulunmuştur (15).

Bizim çalışmamızda kordon serum IGF-I düzeyleriyle doğum ağırlıkları arasında korelasyon olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$). Bu korelasyon erkeklerde daha belirgin

ortaya çıkmıştır. Doğumda boy uzunluğu maternal yaş ve gebelik sayısı ile kordon serum IGF-I düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bulgularımız literatür ile uyumlu olup IGF-I düzeylerinin fetal büyüme ve gelişmede etkili bir faktör olduğu görüşünü desteklemektedir. Ancak bazı araştırmacılar doğum ağırlığı ile IGF-I arasında ters bir korelasyon olduğunu iddia etmişlerdir (16). Bu araştırmacılar gelişme geriliği gösteren fetuslarda IGF-I'i RIA ile yapılan ölçümlerde yüksek düzeylerde bulurken, biossay ile yapılan ölçümlerde ise düşük düzeylerde bulmuşlardır. Bu durumu gelişme geriliği gösteren fetuslarda serum IGF-BP-I düzeylerinin artmış olmasına dolayısıyla bunlara bağlı olarak dolaşan total IGF-I düzeylerinin artmış olmasına karşılık bioassay ile ölçülebilen biyolojik olarak aktif serbest IGF-I düzeylerinin azalmış olmasıyla açıklamışlardır (1,16). Doğumda kordon serum IGF-I düzeyleri iri bebeklerde normal doğum ağırlığına sahip bebeklerden daha yüksek çıkmasına karşılık diabetik gebelerin makrosomik bebeklerinde böyle bir ilişki yoktur (17). Bu durum diabetik gebelerde fetal kilo artışından basit olarak IGF-I yükselmesinin sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Doğumda kordon serum insülin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında korelasyon bulunamamıştır (18). C peptid düzeyleri düşük doğum ağırlıklı ve normal doğum ağırlıklı yeni doğanlarda kordon kanında farklı bulunamazken iri bebeklerde belirgin artış göstermiştir (19).

Serum IGF-I düzeyleri post natal dönemde büyük oranda G.H. bağımlı olduğu bilinmesine karşılık gebelikte G.H. II trimesterde suprese olmaktadır. Ayrıca hem normal hem de G.H. yetersizliği gösteren gebelerde maternal düzeyleri farklı çıkmamaktadır. Bu durum IGF-I düzeylerinin kontrolünde başka faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Yapısal olarak G.H.'a benzeyen ve G.H. benzeri bazı aktiviteiere sahip olan hPL maternal serum IGF-I düzeyleri ile gebelik süresi boyunca korelasyon gösterir (8,9). Gebelikte hPL'nin maternal serum IGF-I düzeylerini kontrol ettiği ileri sür-

ölmüştür (20,21). Ancak yapılan bir çalışmada ikiz gebeliklerde maternal hPL düzeyleri normal gebeliklere göre 2 katına çıkarken maternal serum IGF-I normal düzeylerde kalmış ve hPL ile IGF arasında korelasyon ortaya çıkmamıştır (22). Bir başka çalışmada ise maternal serum IGF-I ile hPL arasında korelasyon bulunamamış ancak IGF-I ile plasental büyüme hormonu arasında korelasyon saptanmıştır (23).

Fetal karaciğer hPL bağlama kapasitesi ile insan fetus ağırlığı arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (24). Otuzüçüncü gebelik haftasından sonra fetal kanda IGF-I düzeyleri ile hPL düzeyleri arasında paralellik olduğu belirtilmiştir (24). Aynı şekilde termde kordon serumlarında hPL ve IGF-I düzeylerinin korelasyon gösterdiği iddia edilmiştir (25).

Bizim çalışmamızda doğum ağırlığı ile kordon serum hPL düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$). Bu korelasyon kız çocuklarında daha belirgindir. Aynı zamanda kordon serum hPL ve IGF-I düzeyleri arasında da korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$). Sonuçlarımız literatürdeki mevcut bilgilerle uyumludur. Fetal serum hPL'nin fetal serum IGF-I düzeylerinin kontrolünde önemli bir rolü olabileceği görüşü çalışmamızda desteklenmiştir.

Fetal büyümenin daha iyi anlaşılabilmesi için özellikle lokal olarak doku düzeyinde IGF-I reseptörleri, IGF-I ve IGFBP-I arasında etkileşim ve bunların kontrolünde etkili faktörlerin açıklanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wang HS, Chard T. The role of insulin like growth factor I and Insulin like growth factor binding protein I in the control of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992; 132:11.
2. Greenspen FS. Somatomedins. In: Basic and Clinical Endocrinology. Spencer EM 1991:133-46.
3. Shimasaki S, Shimonoka M, Zhang H-P, Ling N. Identification of five different insulin like growth factor binding proteins from adult rat serum and molecular cloning of a novel. IGFBP-5 rat and human. *J Biol Chem* 1991; 266(10):646.
4. Bohn H, Kraus W. Isolierung und Charakterisierung eines neuen plazenta spezifischen proteins (PP 12). *Arch Endocrinol* 1980; 229:279.
5. D'Ercole AJ, Hill DJ, Strain AJ, Underwood LE. Tissue and plasma somatomedine C insulin like growth factor I concentrations in the human fetus during the first half of gestation. *Pediatr Res* 1986; 20:253.
6. Fant M, Munro H, Moses AC. An autocrine/paracrine role for insulin like growth factor in the regulation of human placental growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:499.
7. Wilson DM. S.M. in pregnancy a cross sectional study of IGF-I and II. S.M. peptide content in normal human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1858.
8. Furlanetto RW, Underwood LE, Van Wyk SS, Handwerger S. Serum immunoreactive somatomedine-C is elevated late in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 41:695.
9. Kaplan SL, Grumbach MM. Studies of human and simian placental hormone with growth hormone like and prolactin like activities. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24:80.
10. Hill DJ, Crace CJO, Strain AJ, Milner RDG. Regulation of amino acid uptake and deoxyribonucleic acid synthesis in isolated human fetal fibroblast and myoblast, effect of human placental lactogen, somatomedine-C multiplication. Stimulating activity and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:753.
11. Grizzard JD, D'Ercole AJ, Wilkins JR, Moatsstats BM, Williams RW. Affinity labeled somatomedine-c receptors and binding proteins from the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:535.
12. Ashton iK, Zapf J, Einschenk I, Mac Kenzie Z. Insulin like growth factors (IGF) I and II in human plasma and relationship to gestational age and fetal size during mid pregnancy. *Acta Endocrinol* 1985; 110:585.
13. Bennet A, Wilsen DM, Liu F, Nagashima K, Rosenfeld RG, Hint RL. Levels of insulin like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:609.
14. Gluckman PD, Johnson BaretJJ, Butler JH, Edgar BW, Gun TR. Studies of insulin like growth factor I and II by specific radioligand assay in umbilical cord blood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19:405.
15. Foley TPJ, De Phillip-R, Pericelli A, Miller A. Low Somatomedine activity in cord serum from infants with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* 1980; 96:605.
16. Wang AS, Lim J, English J, Erwine L, Chard T. The concentration of insulin like growth factor I and insulin like growth factor binding protein I in human umbilical cord serum at delivery, relation to fetal weight. *J Endocrinol* 1991; 129:495.
17. Hill DJ, Pelle Day G, Kitzmiller JL, Spencer EM. Insulin like growth factors in fetal macrosomia with and without maternal diabetes. *Horm Res* 1989; 32:178.
18. Solardi S, Orsini LF, Cacciari E, Rishetti F, Donati S, Mandini M. Growth hormone, Insulin like growth factor I, Insulin and C-Peptid during human fetal life in uterostudy. *Clin Endocrinol* 1991; 34:187.
19. Verhoeghe J, Bree RV, Here EH, Laureys J. C. peptide insulin like growth factors I and II and insulin like growth factor binding protein I in umbilical cord serum correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:189.
20. Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Henmen G. The Physiology of growth Hormone (GHS) in pregnant women and partial characterization of the placental. G.H. variant *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1171.
21. Washiato M, Kobayashi M, Matsuo A, Nakayomo S, Minuro T, Takeda Y, Sakamotos. Fetomaternal interaction of IGF-I and its binding protein in fetal growth. *Early Hum Develop* 1992; 29:187.
22. Kazer RR, Cheng ER, Unterman TG, Glick RP. Maternal Plasma concentrations of insulin like growth factor I (IGF-I) and human placental lactogen (hPL) in twin pregnancies. *Acta Genet Med Gemellol* 1991; 40:383.
23. Coufriez A, Frankenne F, Englert Y, Golstein J, Contraine F, Henne G, Capinschi G. Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. *Am J Physiol* 1990; 258:1014.
24. Strain AJ, Hill DJ, Suene L, Milner RDG. Regulation of DNA synthesis in human fetal hepatocytes by placental lactogen, growth hormone and insulin like growth factor I / Somatomedine-C *J Cell Physiol* 1987; 32:33.
25. Lassarre C, Hordouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum Insulin like growth hormone and an insulin like growth factor binding proteins in human fetus. Relationship with growth in normal subjects in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29:219.