



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

PREEKLAMPSİ VE İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
OLGULARINDA KAN VE İDRAR NEFRİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2014-4956 nolu
proje ile desteklenmiştir.

Dr. Fatma ÖZDEMİR

KAYSERİ-2014



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

PREEKLAMPSİ VE İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
OLGULARINDA KAN VE İDRAR NEFRİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ÖZDEMİR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2014-4956 nolu
proje ile desteklenmiştir.

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Mehmet TAYYAR

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi ve deneyimini benden esirgemeyen, tez döneminde de değerli bilgileri ile bana yön veren sayın hocam Prof. Dr. Mehmet TAYYAR'a, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkı ve emekleri bulunan hocalarıma, tezimin hazırlanmasındaki katkılarıyla bana destek olan sayın Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroglu'na saygılarımı sunar teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince gece gündüz demeden birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kadın hastalıkları ve doğum kliniğinin tüm hemşire ve personeline içten teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren, asistanlık döneminde de büyük fedakarlıklarla bana her an destek olan aileme, yaşamımın her anında olduğu gibi tez döneminde de hep yanımda olup bana güç veren eşim Murat'a ve sevgili kızım Meva'ya teşekkür ederim.

Dr. Fatma ÖZDEMİR

Nisan 2014, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar.....	4
2.1.1. Terminoloji ve sınıflama	4
2.1.1.1. Gestasyonel hipertansiyon	6
2.1.1.2. Kronik hipertansiyon.....	6
2.1.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsisi	6
2.1.1.4. Preeklampsisi	6
2.1.1.5. Eklampsisi.....	9
2.1.2. Preeklampside risk faktörleri	9
2.1.3. Preeklampsisi etyopatogenezi.....	10
2.1.4. Preeklampside patofizyolojik mekanizmalar	11
2.1.4.1. Anormal trofoblastik invazyon	12
2.1.4.2. Endotelyal hücre disfonksiyonu ve inflamasyon teorisi	13
2.1.4.3. İmmünolojik etkiler.....	15
2.1.4.4. Genetik etkiler	16
2.2. İntrauterin Gelişme Geriliği	16
2.2.1. Etiyoloji.....	17
2.2.1.1. Fetal faktörler	18

2.2.1.2. Maternal faktörler.....	19
2.2.1.3. Plasental faktörler.....	20
2.2.2. Klasifikasyon	21
2.2.2.1. Tip 1 Simetrik veya düzenli gelişme geriliği	21
2.2.2.2 Tip 2 Asimetrik gelişme geriliği	22
2.2.3. Tanı	23
2.2.3.1. Uterus fundus yüksekliği	23
2.2.3.2. Sonografik ölçümler.....	23
2.2.3.3. Dopler Velosimetri.....	25
2.2.4. Önleme	27
2.2.5. Yönetim.....	27
2.2.6. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekelleri	28
2.3 Nefrin Proteini.....	29
2.3.1 Glomeruler endotelyal hücreler.....	29
2.3.2 Preeklampside nefrin düzeyleri.....	30
2.3.3 Gebelik yaşına göre küçük fetusta nefrin düzeyleri.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1 Hasta Seçimi.....	32
3.2. Nefrin düzeylerinin ölçümü	33
3.3 İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51
TEZ ONAY SAYFASI.....	66

KISALTMALAR

AC	: Abdominal ap
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMI	: Amniyon mayi indeksi
AST	: Aspartat aminotransferaz
AT-2	: Anjiyotensin 2
BMI	: Body mass indeks(vücut kitle indeksi)
BPD	: Biparietal ap
cr	: Kreatinin
ET-1	: Endotelin 1
FL	: Femur uzunluęu
HC	: Bağ evresi
HT	: Hipertansiyon
IUGG	: İnteruterin gelişme geriliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
mp	: Mikroprotein
PI	: Pulsatilitate indeks
RI	: Rezistans indeks
S/D oranı	: Sistol- diastol oranı
sFlt-1	: öznr fms benzeri tirozin kinaz
SGA	: Gebelik haftasına göre küçük fetus
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
PIGF	: Plasental büyüme faktörü

DM	: Diyabetes mellitus
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
MAP	: Ortalama arter basıncı
IL	: İnterlökin
TNF α	: Tümör nekrozis faktör alfa
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
TXA2	: Tromboksan A2
PGI2	: Prostoglandin I2
USG	: Ultrasonografi
CRL	: Baş-popo mesafesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Gebeliği komplike eden hipertansif hastalıkların tanısı.....	5
Tablo 2.	Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 3.	Doğumla ilgili parametrelerin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.	Laboratuvar değerleri ve kan basınçlarının karşılaştırılması.	37
Tablo 5.	Serum ve idrar nefrin düzeylerinin karşılaştırılması.	38
Tablo 6.	Serum ve idrar nefrin düzeylerinin birbirleri ile korelasyonu.....	39
Tablo 7.	İdrar ve serum nefrin düzeylerinin doğum haftası ve doğum kilosu ile korelasyonu.	39
Tablo 8.	İdrar ve serum nefrin düzeyleri ile sistolik - diastolik kan basınçları ve serum kreatinin düzeylerinin korelasyonu.	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Preeklampsi sendromunun “iki-evreli hastalık” olduğunu özetleyen şema	11
Şekil 2.	Plasental debri ve hücre ölümü.....	14
Şekil 3.	12. haftadan terme kadar olan gebelik sürecinde vücut ağırlığındaki artış yüzdesi	17
Şekil 4.	Gerçek doğum ağırlığıyla, karın çevresi kullanılarak hesaplanan sonografik fetal ağırlığın ilişkisi.....	24
Şekil 5.	En derin vertikal amniyotik cep yöntemi ile belirlenen amniyotik sıvı indeksinin, perinatal mortalite ile ilişkisi	25
Şekil 6.	Rezistans artışı ve diastol sonu çentiklenme ile birlikte uterin arter dopler velosimetrisi.....	26
Şekil 7.	Normalden belirgin derecede anormale doğru giden fetal umbilikal arter dopler velosimetrisi.....	27

PREEKLAMPSİ VE İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLGULARINDA KAN VE İDRAR NEFRİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle birlikte tüm gebelerin yaklaşık %6-8' inde görülen perinatal ve maternal mortalite ile morbiditeyi etkileyen önemli bir gebelik patolojisidir.

İntrauterin gelişme geriliği, mortalite ve postnatal morbiditenin yanısıra, yaşayan çocuklarda sonrasında multisistemik ciddi komplikasyonlara eğilimi artırabilmektedir.

Bu çalışmamızda idrar ve kan nefrin protein düzeyleri ölçümüyle hem intrauterin gelişme geriliğinin eşlik ettiği hemde normal fetal gelişmeyle giden preeklampsi olgularını karşılaştırarak endotelyal hasarın intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi etyopatogenezindeki etkisi ve önemini araştırmak istedik. Ayrıca ağır ve hafif preeklampsi gruplarında nefrin düzeylerini karşılaştırarak nefrin değerlerinin ağır preeklampsi tanısında hızlı ve güvenilir bir test olup olamayacağını araştırmak istedik.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Şubat 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran 30 hafif preeklampsik normal fetal gelişimli, 30 ağır preeklampsik normal fetal gelişimli, 30 hafif preeklampsik intrauterin gelişme geriliği olan, 30 ağır preeklampsik intrauterin gelişme geriliği olan ve 30 da normotansif preeklampsik olmayan ve normal fetal gelişim gösteren toplam 150 hasta dahil edildi.

Tüm grupların yaş, parite, boy-kilo (gebelik öncesi, tanı esnasında ve doğum zamanında ayrı ayrı kaydedildi), örneğin alındığı gestasyonel hafta, kan basıncı, stikle bakılan idrar protein, spot idrarda idrar mikroprotein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein miktarı, hemoglobin, hematokrit, platelet, serum kreatinin değerleri kaydedildi.

Tüm hastalara aynı kişi tarafından ultrasonografi yapılarak fetal biyometrik ölçümler, amniyon mayi volumu ölçümü yapıldı.

Her hastadan nefrin ölçümleri için tanı esnasında 10 cc kan ve 10 cc idrar numuneleri alındı.

İstatistiksel analizler SPSS 15 programı ile yapıldı. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların serum nefrin düzeyi ölçümleri sonucu IUGG olmayan hafif preeklampsisi grubunda ortalama 2.187 ng/ml, IUGG olmayan ağır preeklampsisi grubunda ortalama 4.285 ng/ml, hafif preeklampsisi+IUGG grubunda 3.412 ng/ml, ağır preeklampsisi+IUGG grubunda 7.411 ve kontrol grubunda 0.895ng/ml değerler elde edilmiştir. İdrar nefrin düzeyi ölçümlerinde ise IUGG olmayan hafif preeklampsisi grubunda ortalama 6.479 ng/ml, IUGG olmayan ağır preeklampsisi grubunda ortalama 12.035 ng/ml, hafif preeklampsisi+IUGG grubunda 9.591 ng/ml, ağır preeklampsisi+IUGG grubunda 18.385 ve kontrol grubunda 2.728 ng/ml değerler elde edilmiştir. Serum ve idrar nefrin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki parametre için ağır preeklampsisi+IUGG olan grup tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). IUGG olmayan ağır preeklampsisi grubu ise IUGG olmayan hafif preeklampsisi ve kontrol gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p<0.001$). Hafif preeklampsisi + IUGG grubu kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).

İdrar ve serum nefrin düzeyleri ile doğum haftası arasında negatif yönde iyi bir korelasyon saptanmıştır($r=-0.621$ $p<0.001$) yine idrar ve serum nefrin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif yönde iyi bir korelasyon saptanmıştır($r=-0.655$ $p<0.001$)

Sonuç: Çalışmamızda literatürde daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak idrar ve serum nefrin düzeyleri preeklampitik grupta kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Yine IUGG olan gebeliklerde literatürle uyumlu olarak idrar nefrin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Çalışmamız preeklampsinin şiddetine göre hasta gruplarının ayrılarak nefrin düzeylerinin karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Yine IUGG olan gebeliklerle serum nefrin düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre nefrin düzeyleri preeklampsinin şiddetine korele olarak artmaktadır.

ABSTRACT

Objective: : Preeclampsia that is approximately seen 6-8 % in the all pregnancies although its incidence is changed according to the race, region and country is an important pathology that affects the perinatal mortality and morbidity. Preeclampsia complicates the pregnancy, increases maternal mortality and morbidity, and its etiology is not clear.

IUGR, as well as mortality and postnatal morbidity, increases multisystemic serious complications on the children.

In this study we aimed to compare the levels of urinary excretion and serum concentration of nephrin in the preeclamptic patients both with and without IUGR. So we will examine the effect and importance of endothelial injury in IUGR and preeclampsia etiopatogenesis.

Material and Method: In this study February 2013-January 2014, the obstetric policlinic of the department of Obstetric and Gynecology, Erciyes University, 30 patients with mild preeclampsia and normal fetal development, 30 patients with severe preeclampsia and normal fetal development, 30 patients with mild preeclampsia and IUGR, 30 patients with severe preeclampsia and IUGR, 30 normotensive non-preeclamptic total 150 patients included.

In all groups age, parity, height and weight(prepregnancy, at the time of the diagnosis, at the time of the labor), gestational age at sampling, blood pressure, urine protein with dipstick, urine protein to creatinin ratio, urine protein for 24 hours, hemoglobin, hematocrit, platelet, serum creatinin, were measured.

In all patients fetal biometric measures, amniotic fluid volume was measured.

For measuring nephrin levels we collect 10 cc blood and 10 cc urine samples from all patients.

SPSS was used for statistical analyses. $p < 0.05$ sustained significant.

Findings: We found serum nephrin levels in mild preeclampsia without IUGR group 2.187 ng/ml, in severe preeclampsia without IUGR 4.285 ng/ml, in mild preeclampsia+IUGR group 3.412 ng/ml, in severe preeclampsia+IUGR group 7.411 and control group 0.895 ng/ml. And the urine nephrin levels in mild preeclampsia without

IUGR group 6.479 ng/ml, in severe preeclampsia without IUGR 12.035 ng/ml, in mild preeclampsia+IUGR group 9.591 ng/ml, in severe preeclampsia+IUGR group 18.385 ng/ml and control group 2.728 ng/ml was found. Both serum and urine concentration of nephrin compared in all groups. Both serum and urine nephrin levels was significantly higher in severe preeclampsia and IUGR group from all groups.($p<0.001$) Severe preeclampsia without IUGR group was higher than mild preeclampsia without IUGR group and control group($p<0.001$). Mild preeclampsia with IUGR group was significantly higher than control group($p<0.001$).

Urinary and serum nephrin levels displayed a negativ correlation with gestational age at delivery($r=-0.621$, $p<0.001$). Also serum and urinary nephrin levels displayed a negative good correlation with birth weight($r=-0.655$ $p<0.001$)

Results: In this study, the level of serum and urine concentration of nephrin has been found reasonably higher in comparison to the control groups in preeclampsia when compared with the studies taken part in literature beforehand. The levels of urine concentration of nephrin has been once again found high in line with the literature of SGA pregnancies. This study has a characteristic of being the first in entire literature published which makes a comparison of nephrin levels separating the patient groups with reference to the severity of preeclampsia. In addition to the above, it's the first study that the levels of urine concentration of nephrin compared in IUGR pregnancies too. With respect to our findings, the levels of nephrin are increased in paralel with the severity of preeclampsia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsia insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle birlikte tüm gebelerin yaklaşık %6-8'inde görülen perinatal ve maternal mortalite ile morbiditeyi etkileyen önemli bir gebelik patolojisidir(1).

Genellikle 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Gebelik sırasında görülen hipertansif hastalıkların %70'ini preeklampsia oluşturur. Preeklampsia primer olarak nulliplarlarda, 20. gestasyonel haftadan sonra görülen hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır. Preeklampsia, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir spektrumu içerir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedenidir (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde maternal ölümlerin %12'sinden sorumlu tutulmaktadır.

Preeklampsia için yüksek risk grubunu; primigravida, çok genç veya ileri yaş, diabet veya hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara sahip olma ve önceki gebelikte preeklampsia öyküsü oluşturmaktadır (4).

Damar endotel hasarı ve vazospazmin preeklampsia patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Geçen yüzyıl içinde yapılan birçok klinik, biyofizik ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte ve tedavisi sadece doğum olarak görülmektedir.

Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran preeklampsinin önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olur (5).

Preeklampsinin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metotları bulunması gerekmektedir (5).

İntrauterin gelişme geriliği fetüsün kendi büyüme potansiyeline ulaşamaması olarak tanımlanır ve doğumda gestasyonel haftaya göre normalden daha düşük ağırlık ve vücut kitlesi ile karakterizedir (6). Düşük doğum ağırlığının, infantil mortalite ve morbiditeyle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Prematüre doğumun yanısıra IUGG, düşük doğum ağırlığının en önemli nedenlerinden biri olarak nitelendirilmektedir (7). IUGG, mortalite ve postnatal morbiditenin yanısıra, yaşayan çocuklarda sonrasında akut ve kronik pulmoner hastalıklar, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji ve prematür retinopatisi gibi komplikasyonlara eğilimi artırabilmektedir (8).

Fetüsün büyümesi, birbirini izleyen doku ve organ farklılaşması ve maturasyonu ile karakterizedir. Birçok faktörle ilişkili olduğu gösterilse de, normal fetal büyümeyi sağlayan başlıca hücresel ve moleküler mekanizmalar, iyi anlaşılamamıştır (75). Fetal yaşamın erken dönemlerinde, temel belirleyici faktör fetal genomdur, fakat gebeliğin ilerleyen dönemlerinde beslenme ve hormonal etkiler giderek artan öneme sahip olur (9). Fetal büyümeden sorumlu mekanizmalar genetik, nutrisyonel, plasental ve hormonal faktörleri kapsamaktadır. İlaç kullanımı, enfeksiyonlar gibi eksternal faktörlerle etkileşimle birlikte, yukarıda anlatılan faktörlerdeki değişimler yeterli olmayan fetal büyümeye yol açar (10).

İntrauterin çevrenin fetal büyüme ve gelişme sürecinde ana faktör olduğu söylenebilir (11). Fetal yaşam hızlı hücre çoğalması ve farklılaşma fazı ile karakterize bir dönem olup, bu sırada intrauterin çevreye zarar verecek bir faktör, hem doğum öncesi gelişimi, hem de erişkin hayatı boyunca devam edebilen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri belirler (12).

IUGG engellenemeyen yüksek perinatal morbidite ve mortalite oranlarına ve yüksek sağlık gideri harcamalarına yol açmaktadır.

Preeklampsideki proteinüri, glomeruler endoteliozis (endotel proliferasyonu) ile ilişkilidir(29). Ancak bunun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Üriner aralığa protein kaçıışı böbrekteki renal filtrasyon bariyerinin bozulmasının bir sonucudur (15).

Renal filtrasyon bariyeri 3 yapraktan oluşmaktadır. Bunlar; renal kapillerleri örten

fenestralı endotelyal hücreler, glomeruler bazal membran ve viseral epitelyal hücreler yani podositlerdir(13). Nefrin proteini glomeruler bariyerde kritik rol oynayan bir transmembran proteindir(14). Korumanchi ve Lindheimer idrarda atılan hücreleri 4 podosit belirteci (podosin, podokaliksin, sinaptopodin, nefrin) açısından işaretlemişler ve proteinürik preeklampitik gebelerin tümünde bu proteinlerin atılımını göstermişler, normotansif non proteinürik gebelerde ise bu proteinler üriner örneklerde gösterilememiştir (17).

Gebelik yaşına göre küçük fetusların gelişiminde nefrin proteininin önemi henüz yerleşmemiştir. IUGG gebeliğin patofizyolojisi açık değildir, ancak preeklampsideki gibi bir endotelyal disfonksiyonla ilişkili olabileceği bilinmektedir. Çözünür endoglin ve plasental büyüme faktörü gibi maternal antianjiyogenik ve proanjiyogenik faktörlerdeki değişiklikler hem preeklampsi hem de IUGG'nin ortaya çıkmasına öncülük eder (16). Nefrin proteini preeklampsile benzer şekilde IUGG ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmamızda idrar ve kan nefrin protein düzeyleri ölçümüyle hem IUGG olan hemde normal fetal gelişmeyle giden preeklampsi olgularını karşılaştırarak endotelyal disfonksiyonun IUGG ve preeklampsi etyopatogenezindeki etkisi ve önemini araştırmak istedik. Ayrıca ağır ve hafif preeklampsi gruplarında nefrin düzeylerini karşılaştırarak nefrin değerlerinin ağır preeklampsi tanısında hızlı ve güvenilir bir test olup olmayacağını da araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

Tüm gebeliklerin %6-20'sinde hipertansiyon saptanır. Hipertansiyon tüm dünyada hem maternal hem de perinatal mortalitenin en sık saptanan dört nedeni arasında yer alır (18).

Preeklampsi, nulliplarlarda sık görülen, 20. haftadan sonra ortaya çıkan, hipertansiyon proteinüri ve/veya ödem birlikteliği ile seyreden, insidansı %6–8 olan, “bilinmeyen etiyolojiler kompleksi” olarak tanımlanan bir gebelik patolojisidir (18,19). Doğumda plasenta ve eklerinin vücuttan ayrılması ile son bulur.

Berg ve ark. , Amerika Birleşik Devletleri'nde 1991- 1997 yılları arasında görülen maternal ölümün %16 nedeninin gebelik ile ilişkili hipertansiyon olduğunu bildirmişlerdir (20).

2.1.1. Terminoloji ve sınıflama

Son yıllarda, gebelikle birlikte görülen hipertansif hastalıkların tanımını tarif etmede kullanılan terminoloji ve sınıflandırma giderek daha karışık ve yanıltıcı olmaktadır. Gebelikten önce de mevcut olan hipertansiyon ile gebeliğin neden olduğu hipertansiyon ayırımı kritiktir. Bu iki klinik tablonun patofizyolojileri, maternal ve fetal prognozları farklı olup, bunlara bağlı olarak tedavileri de farklıdır. Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı çalışma grubu, gebelikte hipertansiyon tanısı konusunda uzun süredir var olan karmaşık terminolojiyi belli bir düzene sokmak için, yeni bir sınıflandırma sistemi önermiştir. Bu sınıflandırma sistemine göre, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar; gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon

zemininde süperempoze preeklampsi, preeklampsi ve eklampsi olmak üzere 5 formda tanımlanmıştır(21).

Gebelikte hipertansiyon, en az 4 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması durumudur (22).

Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı'nın Gebelikte Yüksek Kan Basıncı Çalışma Kurulu Raporuna(2000) göre kabul ettiği sınıflama sistemi günümüzde halen geçerliliğini korumakta olup pek çok klinik tarafından kullanılmaktadır. Tablo 1'de kabul edilen sınıflandırmaya dair veriler sunulmuştur (21).

Tablo 1: Gebeliği komplike eden hipertansif hastalıkların tanısı.

Gestasyonel Hipertansiyon	Preeklampsinin Major Kriterleri	Preeklampsinin Minör Kriterleri	Eklampsi	Süperimpoze Preeklampsi	Kronik Hipertansiyon
Proteinüri (-)	160/110 mm Hg'ya büyük veya eşit hipertansiyon varlığı	20. haftadan sonra 140/90 mm Hg'ya eşit veya yüksek tansiyon saptanması.	Konvülsiyon	Hipertansiyonu olduğu bilinen hastada 20. haftasından sonra proteinüri olması.	Tansiyonun gebelikten veya 20. haftadan önce 140/90 mm Hg veya üzerinde olması
İlk kez gebelikte saptanan 140/90 mm Hg'dan fazla tansiyon.	Proteinürinin 2gr/24h veya stikle iki veya daha fazla pozitiflik.	24 saatlik idrarda 300 mg proteinüri veya stikle bir pozitif proteinüri varlığı.		20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ve proteinürisi olduğu bilinen hastada proteinüri ve tansiyon artışı veya Plt < 100.000 olması.	12 haftadan sonra devam eden ve 20. haftadan önce saptanan 140/90 mm Hg veya üzeri tansiyon.
Tansiyonun 12. haftada normale dönmesi beklenir.	*Serum Cre > 1.2				
Sadece postpartum tanı mümkün.	*Plt < 100.000 mm ³				
Hasta preeklampsinin diğer bulgularını gösterebilir.	Mikroanjiopatik hemoliz veya LDH artışı				
	AST ve ALT artışı*				
	Baş ağrısı, vizüel veya serebral rahatsızlık				
	Epigastrik ağrı				

2.1.1.1. Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon tanısı için kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Gestasyonel hipertansiyon, tüm doğumların %5-10'unda görülmektedir(24).

Otuzuncu gebelik haftası öncesi gestasyonel hipertansiyon gelişen kadınların %50'sinde preeklampsi gelişmektedir (25).

2.1.1.2. Kronik hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanı kriterleri(23):

- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması
- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi
- Postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi

Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperimpoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (23).

2.1.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı almış bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir.

Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında süperimpoze preeklampsi görülür. Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen gebelerde IUGG insidansı da artmıştır. (23,26).

2.1.1.4. Preeklampsi

Preeklampsi sadece insan gebeliklerine özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir klinik tablodur. Primatlarda çok seyrek olarak görülebileceği rapor edilmiştir (27).

Nulliparların bir hastalığı olarak bilinen preeklampsi primigravidalarda %10-14, multiparlarda %5.7-7.3 oranında görülür. Genel popülasyonda ortalama insidans %6-8

olarak kabul edilmektedir. Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda insidans %18'dir (28). İkiz gebelerde tek gebeliği olanlara oranla preeklampsinin şiddeti de artmaktadır (117).

Preeklampsi, genellikle primigravidalarda 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (sistolik kan basıncı/diastolik kan basıncı 140/90 ya da ortalama arter basıncı (MAP) değerinin >106 olması) ($MAP = [diastolik\ kan\ basıncı \times 2 + sistolik\ kan\ basıncı] / 3$) ve proteinüri (300mg/24 saat) olarak tarif edilir (29). Ancak gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir (30).

Normal gebeliklerin %40'ında ödem bulunabileceği gibi, preeklampside ödem bulunmayabilir (31). Preeklampsinin ödemi patolojiktir ve elleri, yüzü, tüm vücudu içerir. Chesley'e göre ödem güvenilir bir belirti değildir (31).

Proteinüri yokluğunda preeklampsi tanısı, gestasyonel hipertansiyona; baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusmaya eşlik eden sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, İUGG, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların eşlik etmesiyle konulabilmektedir (31).

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur.

Proteinüri, glomerüler hasarın göstergesidir 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+ veya daha fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir (32). 24 saatlik idrarda protein miktarının kantitatif tayini proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır (168). Preeklampsi, zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı, kan, bakteri, vajinal sekresyon ve amniyon sıvı kontaminasyonu ile değişebilir.

Dansitenin 1010 altında ya da 1030 üstünde olması, pH'nın 8 üzerinde olması, egzersizle de proteinüri miktarını değiştirebilir (23).

Preeklampsi ağır ve hafif olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu ayrımın doğru ve kesin olarak yapılması klinik olarak önemlidir.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), aşağıdaki kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunması durumunu ağır preeklampsi olarak tanımlamıştır (33).

- Kan basıncının 160/110 veya MAP değerinin >126 oluşu
- Proteinüri 5gr/24saat veya stik testte 3+/4+'lık olması
- Oligüri (<500 mL/24 saat)
- Görme bozukluğu
- Serebral bozukluk, konvülziyon, baş ağrısı
- Epigastrik ağrı, bulantı, kusma
- Serum kreatininde yükselme (>1,2 mg/dl)
- Trombositopeni (<100.000/ mm³)
- Karaciğer fonksiyonlarında veya periferik yaymada bozulma
- Pulmoner ödem ve siyanoz
- Anormal umbilikal arter dopler bulgularıyla beraber İUGG veya oligohidramniyos varlığı
- Ağır preeklampsinin bir şekli olan HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet) sendromu multisistemik bir hastalık olup, mikroanjiopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni ile karakterizedir. HELLP sendromu, ağır preeklampsilerin %4-12'sinde görülür (34). Olguların yalnızca %50' sinde şiddetli hipertansiyon vardır. %15'inde ise hipertansiyon ve proteinüri görülmez (35).

Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plazma kreatinin seviyesi artar (19).

Karaciğer enzim artışı ve epigastrik ağrı ise hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü gelişebilir (36).

Trombositopeni, endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm ve sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemolize bağlı olarak gelişir (37).

Görme bozukluğu preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı körlük etiyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür (37).

Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni, tam olarak bilinmemektedir. Eklampside serebral kan akımında değişiklik olmaktadır. Patofizyolojik olayın serebral vazospazm olduğu düşünülmektedir (35).

2.1.1.5. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsi tablosuna tonik-klonik konvülziyonların eklenmesidir. Nöbetlerin %50'si doğum öncesi, %30'u doğum esnasında, %20'si doğum sonrasında oluşur. İnsidansı gelişmiş ülkelerde 1/2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1/100–1700'dür (33). Eklampsi, preeklampitik hastaların %1'inde ve tüm doğumların %0.1-0.5' inde görülür (35).

Eklampitik konvülziyonlar hipertansiyon düzeyleriyle korelasyon göstermez. Patogenezinin; trombosit trombüsü, lokalize vazokonstriksiyon, hipoksi veya korteksteki lokal hemorajiler sorumlu tutulmaktadır (38).

Postpartum konvülziyonların %50'si, doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar, ancak en geç postpartum 6. haftaya kadar oluşabilmektedir (36).

2.1.2. Preeklampside risk faktörleri

Preeklampsinin oluşması için trofoblastik dokunun varlığı gerekli olup, fetus oluşması/varlığı şart değildir (39).

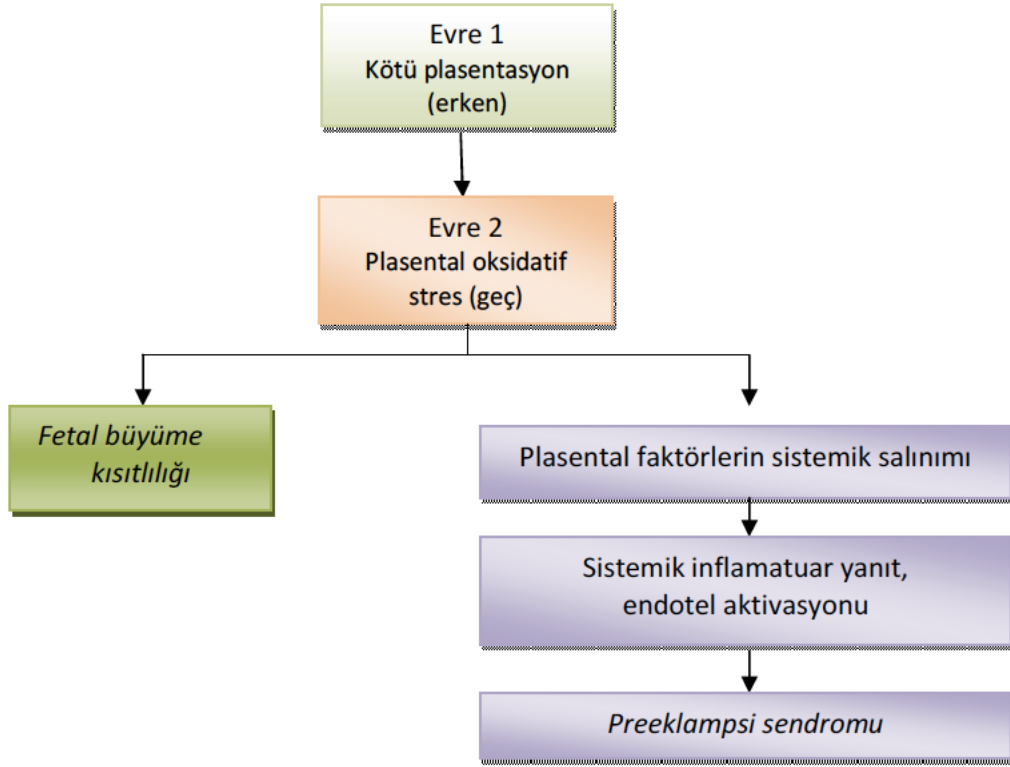
Preeklampsi risk faktörleri (34);

- 15 yaş altı ve 35 yaş üstü gebelik
- Nulliparite
- Düşük sosyoekonomik durum
- Çoğul gebelik
- Siyah ırk
- Birinci derece akrabalarda preeklampsi öyküsü
- Mol hidatiform

- Daha önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü
- Obezite
- Hidrops (izoimmün veya nonimmün) fetalis oluşu
- Tip 1 DM
- Trombofili
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Vasküler veya bağ doku hastalıkları
- Renal hastalık
- Anormal uterin arter dopler ölçümleri
- 28. haftada anjiotensin sensitivitesinde artış
- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olmak

2.1.3. Preeklampsi etyopatogenezi

Preeklampsi, plasental (erken) ve maternal (geç) preeklampsi olarak iki evreli bir bozukluk olarak düşünülebilir (40). Plasental preeklampside, trofoblast invazyon yetersizliği ve bunun sonucunda gelişen hipoksik mikroçevre, patogenezi için başlangıç noktasını (evre 1) oluşturduktan sonra ilerleyerek evre 2 klinik sendroma yol açar (49, 50) (Şekil 1). Her zaman yetersiz invazyon preeklampsi ile sonuçlanmamakta, İUGG olan bebeklerde de yetersiz invazyon görülmektedir (40,43).



Şekil 1. Preeklampsia sendromunun “iki-evreli hastalık” olduğunu gösteren şema (41,42).

Maternal preklampside ise plasental gelişim normaldir. Önemli olarak, evre 2 mikrovasküler hastalık, kardiyak veya böbrek hastalıkları, DM, insulin rezistansı artışı ile giden obezite gibi önceden var olan maternal durum değişikliklerine duyarlıdır. Normal bir plasantasyon olsa da plasentadaki fizyolojik inflamasyon ve oksidatif stress ürünlerindeki artış annede yaygın bir inflamatuvar yanıt ve klinik tablo oluşturmaya yeterlidir. (40)

2.1.4. Preeklampside patofizyolojik mekanizmalar

Preeklampsia nedenini açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür. ‘Basit bir hastalık’ olmaktan çok, preeklampsia maternal, plasental ve fetal faktörlerin birkaçını içeren faktörlerin toplamı gibi gözükmektedir. Günümüzde araştırmalar immunolojik mekanizmalar, oksidatif stres ve hipoksi genlerinin üzerinde odaklanmıştır(46).

Preeklampsinin fizyopatolojisi günümüzde kabul görmüş birçok teoriye rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Etiyolojisi ve patogenezi ile ilişkili teoriler şunlardır (47):

- Uterin kan damarlarının anormal trofoblastik invazyonu
- Vasküler endotelyal hasar
- Plasental iskemi
- Yaygın vazospazm
- Oksidatif stres
- Anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması
- Koagülasyon anomalileri
- Maternal ve fetoplasental doku arasındaki immünolojik intolerans
- Gebeliğin kardiyovasküler ve inflamatuvar değişimlerine uyumsuzluk
- Genetik predispozisyon
- Diyetteki eksiklikler ve fazlalıklar rapor edilmiştir .

2.1.4.1. Anormal trofoblastik invazyon

Normal gebelikte, spiral arterlerde çarpıcı morfolojik değişiklikler oluşmaktadır. Endovasküler trofoblastik hücrelerin maternal spiral arterleri invaze etmesi söz konusudur. Bunu gerçekleştirirken endometriumun yerini alıp arter duvarının elastik ve musküler dokusunu harap ederler ve arter duvarında fibrinoid bir yapının oluşmasına yol açarlar (34). Bu oluşum desidua myometrial bileşkeyi kapsayarak 1. trimester sonunda tamamlanır. Sonrasında, miyometriumun derinliklerindeki radial arterlerden köken alan spiral arterlerin lümeninde, ikinci bir invazyon dönemi başlayıncaya kadar süren dinlenme fazı başlar. Daha sonra 14-16. haftalarda ikinci aşama başlayarak, spiral arterlerin elastik ve musküler tabakasındaki fibrinoid değişiklikler devam eder.

Bu durum damar duvarında incelme ve spiral arterlerde kese görünümü meydana gelmesine yani genişlemesine neden olur (48). Bu değişimler, normal gebelikte 20-22. haftaya kadar tamamlanır (44, 48). Uteroplasental yatak düşük rezistanslı, düşük basınçlı ve yüksek akımlı hale gelir (49,50).

Sonuç olarak; bu çarpıcı transformasyon, plasental kan akımını arttırarak fetusun yeterli oranda gelişmesine olanak sağlar. Preeklampside plasenta invazyonunda parsiyel yetersizlik mevcuttur (51).

Plasental yataktaki tüm spiral arterler trofoblastik invazyona uğramaz. Trofoblast hücre invazyonu yetersiz olduğunda spiral arterlerin eksik transformasyonu oluşur. İnvazyona uğrayan spiral arterlerde ilk faz normal olurken ikinci faz gelişmez ve spiral arterlerin miyometrial kısımlarının reaktif muskuloelastik duvarları kaybolmaz ve ortalama dış çapları plasenta damarlarının yarısı kadardır (51). Kan akımının bozulması fetüsün gelişimini bozarak İUGG' ye sebep olur (52).

2.1.4.2. Endotelyal hücre disfonksiyonu ve inflamasyon teorisi

Kanıtlar ışığında, preeklampsi patogenezi derinlemesine anlayabilmek için, endotel hücre aktivasyonu temel nokta olarak gözükmektedir. Endotel hücre fonksiyonunda yaygın değişiklikler sonucu, preeklampsi klinik sendromu ortaya çıkar. İntakt endotelin, antikoagulan özellikleri vardır ve vasküler düz kasların agonistlere yanıtını yumuşatır. Diğer yandan hasarlı bir endotel, koagülasyonu destekleyici yönde endotel hücrelerini aktive eder ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığı artırır (75).

Preeklampside inflamasyonda aşırı artış mevcuttur ve inflamatuvar cevabı tetikleyen faktörler (enfeksiyonlar ve romatolojik hastalıklar) preeklampsi gelişme ihtimalini artırır (44, 53).

Preeklampside asıl patoloji artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle oluşan endotel hücre hasarıdır. Artmış inflamatuvar yanıtta başlıca sorumlu faktörler, trombosit ve nötrofil aktivasyonu, oksidatif stres ve sitokinlerdir (53).

Preeklampsi, jeneralize endotelyal disfonksiyonla karakterizedir (44). Giderek artan bilgiler endotelyal disfonksiyon ve inflamasyonun preeklampsinin patofizyolojik komponentlerinden biri olduğunu göstermiştir (44,54,55). Plasentadan direkt veya indirekt olarak üretilip endotelyal fonksiyonları değiştiren faktörler şunlardır:

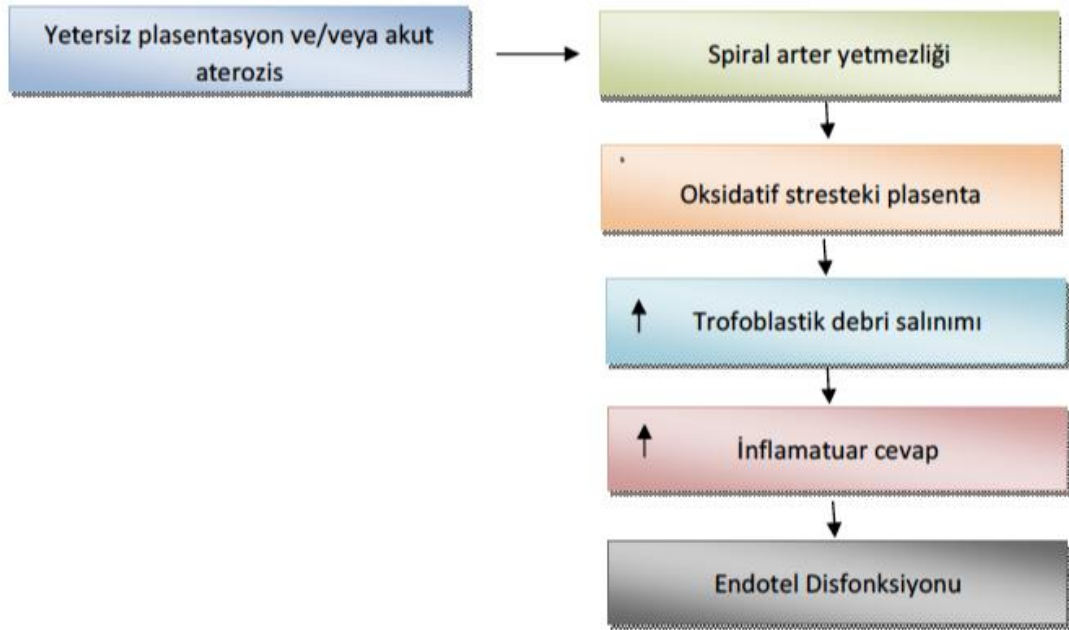
- a) Sitokinler (56)
- b) Serbest radikaller (57)
- c) Reaktif oksijen parçacıkları (58)
- d) Anjiogenik ve antianjiogenik faktörler (59)

Nötrofiller, makrofajlar ve T lenfositler vasküler hasara katkıda bulunmaktadır (61).

Preeklampside plasentanın sitokin salınımında ve dolaşımdaki sitokin düzeylerinde,

normotansif gebeliklerle kıyaslandığında farklılıklar vardır (65). Proinflamatuvar sitokin düzeyleri preeklampitik gebelerin plasenta ve sistemik dolaşımlarında yüksektir. Ayrıca IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, Interferon alfa, transforme edici büyüme faktörü β gibi diğer sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (62-64). Ayrıca preeklampsisi öngörüsünde de sitokinlerin kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur. Serin ve ark. yaptığı bir çalışmada artmış TNF alfa düzeylerinin 3. trimesterde preeklampsisi öngörüsünde duyarlılığı %78, özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur (59).

Preeklampside ana sebeplerden biri olan azalmış plasental kan akımı, plasentada oksidatif strese neden olur. Bunun sonucunda çözünür fms benzeri tirozin kinaz, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi plasental faktörler aşırı miktarda dolaşıma salınır, bu maddeler inflamatuvar cevap ve endotel disfonksiyonu tetikler (Şekil 2) (65).



Şekil 2. Plasental debri ve hücre ölümü (65).

Preeklampsisi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği gösterilmiştir (66).

Trofoblastik artıklar artmıştır ve normal sistemik inflamasyona neden olmaktadır. Preeklampside durum değişir, çünkü oksidatif stres sinsityotrofoblast apoptozisini, dolayısıyla dökülmeyi artırır. Bu da endotel disfonksiyonuna neden olan inflamatuvar cevabı artırır (Şekil 2) (65).

Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında; koagülasyonu aktivasyonu ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteinüri) aterosisin karakteristik bulgusu olan mikrovasküler lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) üretimi sayılabilir (39).

Plasental damar gelişimini kapsayan pro- ve antianjiogenik maddelerin oldukça geniş bir listesi vardır. Preeklampsia gelişimine yönelen gebelerin trofoblastik dokularında, maternal dolaşıma giren en az iki antianjiogenik faktör aşırı üretilir (46).

1. sFlt-1 düzeylerindeki artış plasental büyüme faktörü ve VEGF konsantrasyonlarını azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar (67).

2. Solüble endoglin, endotel reseptörlerine bağlanarak çeşitli TGF β izotoplarını inhibe eder ve endotelde nitrik okside bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olur (68, 69).

Endotelial hücreler; vazodilatator maddelerin sekresyonu, vasküler kompartmanın bütünlüğünün sağlanması ve intravasküler koagülasyonun önlenmesi gibi çeşitli önemli fonksiyonlara sahiptir (70). Endotel kaynaklı gevşetici faktör ve EDRF etkili bir vazodilatatör, endotelin ise vazokonstriktördür.

Preeklampsia gelişen gebelerden elde edilen umbilikal kan örneklerinde umbilikal kord endotelinden salınan EDRF'de belirgin azalma saptanmıştır (71). Yapılan çalışmalarda (51,72), plazma endotelin-1 preeklampsili gebelerde normal gebelerden daha yüksek bulunmuştur. İlginç olarak, magnezyum sülfat ile tedavi edilen preeklampsi gebelerde endotelin-1 konsantrasyonları azalmıştır (73).

Hasarlanmış endotelde PGI₂ üretimi azalır, TXA₂ üretimi artar (44). TXA₂/PGI₂ oranının artmasının, net sonucu anjiotensin 2 infüzyonuna duyarlılığın artışı ve en sonunda vazokonstriksiyondur (74) bu durumun uteroplazental kan akımını azaltacağı, spiral arterlerde tromboz ve plasental infarktlara neden olabileceği düşünülmektedir (75). Endotel hücre hasarının morfolojik kalıntıları olan glomerüler endoteliozis, plasental yataktaki ultrastrüktürel değişiklikler ve uterin arterdeki değişiklikler preeklampsinin karakteristik lezyonlarıdır (76).

2.1.4.3. İmmünolojik etkiler

Preeklampside blokan antikorlar azalmakta, sitokinler ve nötrofiller aktive olmaktadır. Nulliparlarda daha sık izlenmesi, partner değiştirenlerde sıklığının azalması immünolojik görüşü destekler. Sistemik sitokin dengesizliği ve sistemik immün

maladaptasyonun preeklampsi patogenezinde önemi gösterilmiştir(77).

2.1.4.4. Genetik etkiler

Yapılan çalışmalarda, ailesel preeklampsi hikayesi olan (örnek; anne veya kızkardeşi etkilenmiş) primigravid kadınlarda, aile hikayesi olmayan primigravidlere göre, preeklampsi riskinin 2–5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (78).

2.2. İntrauterin Gelişme Geriliği (İUGG)

İUGG, fetusun potansiyel büyüme sınırına tam ulaşamaması olarak tanımlanırsa da, gerçekte fetusun büyüme potansiyelini ölçebilecek gerçek bir yol yoktur. Fetus gestasyonel yaşa göre ağırlık eğrisi üzerinde 10. persantilin altında kaldığında *IUGG* olarak tanımlanır ve sıklıkla plasental yetersizlikle ilişkilidir (81). *İUGG*, gebeliklerin yaklaşık %5-10 kadarını etkilemektedir (82) ve perinatal mortalitenin ikinci ana nedenidir. Yüksek sıklıkla belirlenen prematür doğum ve intrapartum asfiksinin yanında ölü doğumlar için yaklaşık %30 oranında hesaplanır. Ayrıca mekonyum aspirasyonu, metabolik ve hematolojik hastalıklar, kognitif disfonksiyon ve serebral palsi gibi neonatal komplikasyonlarla da ilişkilidir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, yetişkin hayatta yüksek insidansda koroner hastalıklar, arteriyel hipertansiyon ve diyabet raporlanmıştır (83).

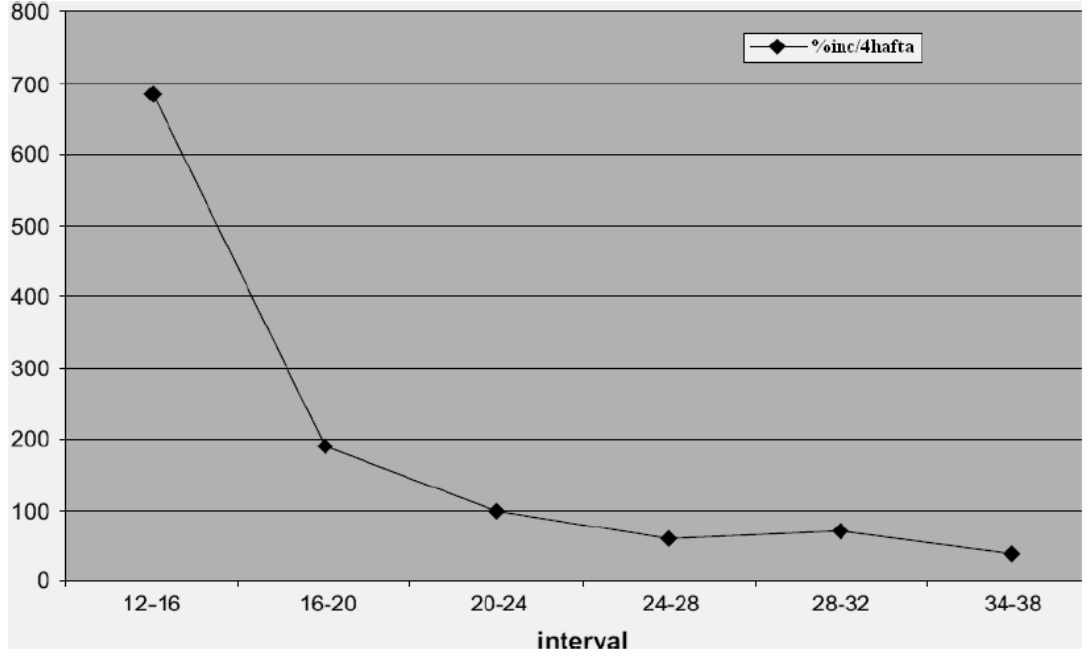
Doğum ağırlığı 10.persantilden aşağı düştükçe, özellikle 3.persantilin altında, perinatal morbidite ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir (84,85) .

Fetal büyüme oranı veya hızı seri sonografik antropometriyle hesaplanabilir. Büyüme hızındaki azalmanın perinatal mortaliteyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (86, 87).

İUGG insidansı anne yaşı, etnik köken, cinsiyet, yüksek irtifada yaşama, sosyokültürel düzey, parite gibi faktörlerden etkilenmektedir (6).

Lin ve Santoloya-Forgas hücre büyümesini üç ardışık faza ayırmışlardır. İlk 16 haftada hiperplazinin başlangıç fazı gerçekleşir ve hücre sayısındaki hızlı artış ile karakterizedir. 32. haftaya kadar uzayan ikinci faz ise hem hücresel hiperplaziyi, hem de hipertrofiyi içerir. 32.haftadan sonra, fetal büyüme hücresel hipertrofi aracılığıyla olur ve bu faz sırasında yağ ve glikojen depolanması meydana gelir (88). Bu üç büyüme fazına karşılık gelen büyüme oranları 15.haftada 5gr/gün, 24.haftada 15-20 gr/gün, 34.haftada 30-35 gr/gün'dür (84). Normal fetal büyüme, doğrusal olmayan bir yol izlemektedir. Haftalık kilo kazanımı en fazla 3.trimesterde görülmesine rağmen, yüzde olarak

düşünüldüğünde, en yüksek haftalık büyüme oranı gebeliğin erken dönemlerinde görülmektedir (89) (Şekil 3). Bu durum, organogenez oluşurken, konsepsiyondan 2.trimester ortasına kadar olan erken gebelik dönemindeki çok hızlı hücre bölünmesinin yansımasıdır. Daha sonrasında fetal büyüme, yeni hücre üretiminden daha çok doku ve organların maturasyonu ve hipertrofisinden dolayı artmaktadır.



Şekil 3. 12 haftadan terme kadar olan gebelik sürecinde vücut ağırlığındaki artış yüzdesi (89).

Fetal büyüme, fetusün genetik büyüme potansiyeli, plasentanın fetusün gelişimi için oksijen ve besin transfer etme yeteneği ve annenin bunları plasentaya taşıma yeteneği gibi bileşenlere bağlıdır (90). Bu komponentleri etkileyecek bir patoloji, fetusün normal gelişimini kısıtlayarak IUGG gelişmesine yol açar.

2.2.1. Etiyoloji

IUGG etiyolojisi multifaktöryeldir. Utero-plasental yetersizliğin sonucu olarak maternal ve fetal sebeplere bölünebilir ve etiyolojik faktörlerin birbiriyle örtüşmesi nadir değildir (91).

2.2.1.1. Fetal faktörler

1. Kromozomal değişiklikler:

Trizomi 13, 18 ve 21 gelişme geriliğine, özellikle de erken ortaya çıkan IUGG'ne %5-20 kadar katkıda bulunur (88). Otozomal trizomili fetusların plasentalarının tersiyer villuslarında küçük musküler arterlerin sayıları azalmıştır (92). Trizomi 21'de gelişme geriliği genellikle hafiftir. Trizomi 18'de ise fetal büyüme hemen her zaman etkilenmiştir ve büyüme kısıtlılığı, 1.trimester gibi erken dönemlerde de saptanmıştır. (94, 95). Visseral organ büyümesi de etkilenir (96). Trizomi 13 ve 22'li fetuslarda bir dereceye kadar gelişme geriliği vardır, fakat genellikle 18'de olduğu kadar ağır değildir (97). Plasentadaki trizomi 16 (ya da diğerleri) yamaları, yani plasentaya sınırlanmış mozaikizm, daha önce açıklanamamış birçok büyüme kısıtlılığı olgusunun oluşumundan sorumlu olabilen plasental yetmezliğe neden olabilir (98, 99).

Krantz ve arkadaşları, normal kromozom yapısına rağmen, serbest β -human koryonik gonadotropin ve gebelikle ilişkili plazma protein-A düzeylerinin aşırı düşük olduğu olgularda gelişme geriliği riskinin arttığını saptamışlardır (100).

2. Genetik sendromlar:

İnsülin benzeri büyüme faktörü tip 1 reseptör gen mutasyonları pre ve postnatal gelişme geriliğinde belirlenmiştir (101). Osteogenezis imperfekta gibi birçok kalıtsal sendrom fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidir (93).

3. İntrauterin enfeksiyonlar:

Viral enfeksiyonlar plasentit, vasküler endotel lezyonları ve fetal viremi ile birlikte direkt hücre çoğalması inhibisyonu, obliteratif anjiyopati, kromozom rüptürleri ve sitolize neden olabilir. Fetal enfeksiyonlar, gelişme geriliğinin %5-10 kadarında belirlenir. Özellikle de rubella, sitomegalovirüs (CMV), varisella zoster virüsü ve toksoplazma gondi enfeksiyonları IUGG'ne sebep olur (102-105).

4. Çoğul gebelikler:

Çoğul gebeliklerin yaklaşık %15-30 kadarında gelişme geriliği olabilir ve ikizden ikize transfüzyon sendromunun (TTTS) etkilediği monokoryonik gebeliklerde sık görülür. 28-30.haftaya kadar çoğul gebeliklerdeki fetuslar, tekil gebeliklerdeki fetuslara benzer olarak büyürler, fakat bu dönemden sonra büyüme hızı %15-20 kadar azalır (106). Fetus

sayısı arttıkça, fetusun normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmaması sebebiyle daha sık IUGG görülür (107).

5. Doğuştan metabolizma bozuklukları:

Nadir olmasına rağmen, gelişme geriliği etiyolojisine katılmaktadır (101).

2.2.1.2. Maternal faktörler

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının hepsinde, utero-plasental perfüzyonun azalmasına bağlı olarak gelişme geriliği 2-3 kat artar. Anomalisi olmayan İUGG' li infantların en sık nedeni maternal vasküler hastalıklardır. Yetersiz trofoblastik invazyonun preeklampsi ve IUGG ile kuvvetli ilişkisi vardır (108). Preeklampsi, gelişme geriliğine neden olabilir ve eğer 37.haftadan önce görülürse, preeklampsinin ağırlığının bir belirticidir (109).

Ayrıca vaskülopatiyle birlikte olan insülin bağlı DM, siyanotik kardiyopatiler, restriktif pnömopatiler, ağır renal hastalıklar, otoimmün hastalıklar (kollajen hastalıkları, antifosfolipid antikor sendromu), herediter veya kazanılmış trombofili, hiperhomosistenemi ve ciddi anemi de gelişme geriliğine yol açabilir (110, 111).

DM'li gebelerde, konjenital malformasyonlara veya ilerlemiş damar hastalığına bağlı IUGG gelişebilir (112).

Maternal anemide çoğu zaman gelişme geriliği olmaz, fakat orak hücreli anemide arkuat arterlerde oluşan oraklaşma ve diğer kalıtsal anemilerde IUGG görülür (113).

2. Nutrisyonel hastalıklar:

Gebelik öncesindeki kronik malnutrisyon, prematürite ve gelişme geriliğinin sonucu olarak yaklaşık %40 oranında düşük doğum ağırlığıyla ilişkilidir. Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan ve gebelik boyunca, özellikle 2.trimesterde yetersiz kilo alımı sonucunda IUGG olabilir (114). Fetal kurtarma hipotezine göre, glikoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği meydana gelir (115).

3. İlaç kullanımı:

Sigara kullanımı, gelişme geriliğinin dikkat çeken ve önlenabilir bir sebebidir. Karbonmonoksit maruziyeti, fetal hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin azaltır ve nikotin, maternal katekolaminlerin serbest kalmasını artırarak plasental perfüzyonu

azaltır. Pasif içicilik, madde kullanımı, alkol, teratojenik ilaçların dikkatsizce kullanımı radyasyon maruziyeti de aynı derecede gelişme geriliği etiyolojisinde yer almaktadır (116).

4. Yapısal olarak küçük anneler:

Küçük annelerin tipik olarak küçük bebekleri vardır. Eğer anne gebeliğe başlarken 45 kg'ın altında ise, gebelik yaşına göre SGA bebek doğurma riski en az 2 kat artar (117).

5. Diğer faktörler:

İrk/etnisite, stres, depresyon da IUGG nedeni olabilir (91). Ayrıca, infertilite öyküsü olan kadınlar, infertilite tedavisi uygulansın veya uygulanmasın gebe kaldıklarında, gebelik yaşına göre küçük bebeğe sahip olma riskleri artmıştır (118).

MTHFR C677T'nin, büyüme kısıtlılığı için bir belirteç olabileceği saptanmıştır (119). Gebedeki uterin myom veya uterusun morfolojik bozukluklarında da, plasentanin dolaşımının bozulmasına bağlı olarak IUGG gelişebilir.

2.2.1.3. Plasental faktörler

Plasenta, besin ve gazların anneden fetuse transferinde ve fetal metabolizma ürünlerinin eliminasyonunda hayati öneme sahip bir organdır (120,121). Plasentada anne ve fetal dolaşım arasındaki etkileşimler, uygun besin ve oksijen transferinde temeldir. Bu etkileşimlerin, trofoblastik dalga migrasyonu olarak adlandırılan fizyolojik sürecin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin 6 ve 12.haftaları arasında, spiral arterlerin intradesidual segmentleri de dahil olmak üzere, sitotrofoblastlar desidual dokuları invaze eder. Endovasküler invazyonun spiral arterlerin intramiyometrial bölümüne kadar ilerlerleyip musküler ve elastik bariyerin kaybedildiği (fibrin matriks ile yer değiştirilir) ikinci dalga 16 ve 18.haftalar arasında ortaya çıkar ve lokal vazokonstrüktör ajanlara düşük duyarlılığın yanında, akışa karşı dirençte bir azalma belirlenir (122).

Trofoblastik migrasyon sırasında, spiral arterlerin musküler ve elastik kısımlarının destrüksiyonu olmazsa yetersiz plasentasyon olur ve akıma karşı direncin arttığı bir bölge oluşur. Böylece, intervillöz alanın beslenmesi azalır ve vazokonstrüktör elementlerin daha fazla etki imkanı olur. Anormal plasentasyon, spiral arteriollerin myometrial kısımlarına trofoblastik invazyonun olmadığı zaman ortaya çıkan durum olarak tanımlanır (123). Bu durum olduğunda, gelişme geriliği ve preeklampsisi sıklığı

artmaktadır. Bu azalmış utero-plasental perfüzyon, maternal vasküler hastalıklarla ilişkili olup, gelişme geriliğinde yaklaşık %25-30 olarak hesaplanır ve anomalili olmayan fetuslarda en sık görülen sebeptir (91).

Plasenta dekolmanı, plasenta previa, yaygın infarktüs, koryoanjioma, umbilikal arter trombozu, marjinal yada velamentöz kordon insersiyonu gibi plasental patolojilerde de utero-plasental yetmezliğe bağlı olarak gelişme geriliği olabilir (124). Endotel disfonksiyonuyla birlikte anormal plasentasyon, fetal büyüme kısıtlılığına da neden olabilir (125).

Etiyolojik faktörleri göstermek, neonatal morbidite ve mortalite açısından gelişme geriliği olan fetusun prognozunu belirlemek için önemlidir.

2.2.2. Klasifikasyon

Normal fetal büyümede, gebeliğin ilk 16 haftasında hücre hiperplazisi fazı olur. 16 ve 32.haftalar arasında, aynı anda hiperplazi ve hücre hipertrofisinin olduğu, hücrelerin hem sayısının hem de boyutunun arttığı faz gelişir. 32.haftadan sonra hücrelerin boyutunun çok hızlı bir şekilde arttığı selüler hipertrofi dönemi olur (120). Normal fetal büyüme formunun bu paterni, gelişme geriliğinin klinik sınıflaması için temel oluşturmaktadır (5).

Campbell ve Thoms baş/abdomen çevresi oranını kullanarak IUGG olan fetusları tanımlamışlardır. HC /AC oranı %95'in üzerinde olan fetusların, %70'ini asimetric olarak tanımlamışlardır. Sonuç olarak fetusları, *simetrik* veya orantılı küçük ve abdominal çevrenin orantısız küçük büyümesinden dolayı *asimetrik* olarak ayırt etmişlerdir (126).

İUGG 2 tip olarak sınıflandırılır;

2.2.2.1. Tip 1 Simetrik veya düzenli İUGG

Kafa ve abdomen boyutunun her ikisinde de orantılı bir azalma vardır. Bu durum ultrasonografik olarak fetal biyometri yapıldığında, BPD, HC, AC ve ayrıca FL'nin azalmasıyla kanıtlanabilir. Bu fetuslar, büyüme paternlerinin hücresel hiperplazi fazında, yani gebeliğin erken döneminde meydana gelen etiyolojik bir sebepten etkilenir (91).

Beyin gelişimi bu tip gelişme geriliğinde kötü olduğu için, santral sinir sistemi

anomalisi gelişme riski yüksek olmaktadır.

Bu tipin 2 alt tipi vardır:

1. *Normal(yapısal) küçük fetusler:* Bu neonataller konstitusyonel (yapısal) küçük fetuslar olarak bilinirler, gelişimlerinde 2-3 haftalık bir gecikme vardır ve genel olarak, gelişme geriliğinin bu tipi komplikasyonlarla ilişkili değildir (91).
2. *Konjenital anomalili fetusler:* Kromozomal veya genetik değişimlerle birlikte embriyonik veya fetal büyümede erken bir azalma olur. Genel olarak, bunlar ciddi erken gelişme geriliğine ilerler ve hayatta kalan fetuslarda kötü perinatal sonuçlarla birlikte nöronların sayısında azalma olur (91,93).

2.2.2.2 Tip 2 Asimetrik gelişme geriliği

Büyümede lineer bir değişim vardır ve gebeliğin geç döneminde (30-32. haftalardan sonra, hücrel hipertrofi fazında) ortaya çıkar. Bu fetuslar, **asimetrik veya non-harmonik (uyumlu olmayan)** olarak tanımlanır. AC anlamı olarak azalmışken, BPD ve uzun kemikler, gestasyonel yaşa göre büyüme eğrisinde 10. persantilin üzerinde kalmıştır.

Serebellum, gestasyonla korelasyonun doğru zamanlaması için önemli bir organdır ve fetus içinde boyutu neredeyse değişmeden bulunmaktadır. Bundan dolayı, gestasyonel yaşın tanısında büyük güvenilirlik sağlamaktadır.

Plasental yetersizlik, asimetrik İUGG'nin primer etiyolojik faktörüdür. Fetal hipoksemi ve asidemi, gelişme geriliğinin bu tipi ile ilişkilidir ve erişkin hayattaki kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (91)

Asimetrik İUGG'de, glukoz transferi ve karaciğer depolarının azalmasının sonucunda, hücre sayısı değil özellikle boyutu etkilenecektir ve fetusun karın çevresi, karaciğer boyutunun yansıması olarak azalacaktır. Bu tip somatik büyüme kısıtlılığının oksijen ve besinlerin beyne yönelmesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu durumda, beyin koruyucu etkinin sonucu olarak, normal beyin ve baş gelişimi devam eder. Asimetrik İUGG, tipik olarak kazanılmış plasental patolojinin sonucudur (90).

Dashe ve ark. 8722 ardışık tekil canlı doğumu inceledikleri çalışmalarında, sonografik olarak HC/AC asimetrisi büyüme kısıtlılığı olan fetusların yalnızca %20 kadarında gösterilmiş olsa da, bu fetuslarda intrapartum ve neonatal komplikasyon riskinin artmış

olduğunu göstermişlerdir (127).

2.2.3. Tanı

İlk olarak, İUGG şüphesi ve kesinleştirilmesinde, gestasyonel yaşı belirlenmesi zorunludur. Özellikle erken gebelikte, ultrasonografik parametreler kullanarak gestasyonel yaşı belirlenebilmesindeki doğruluk daha iyi sağlanır. CRL, ilk trimesterde gebelik yaşının belirlenmesinde 5-7 günlük bir hata verebilir(128). Bu nedenle, tercihen ilk trimesterde, son adet tarihi temelinde, gestasyonel yaşı ultrasonografi yoluyla her zaman kesinleştirilmeye ihtiyacı vardır.

Erken dönemde yapılan başlangıç muayenesini izleyerek, 32 ila 34.haftalarda yada klinik olarak gereksinim duyulduğunda yapılacak ikinci bir muayene, birçok gelişme geriliği olgusunu saptayacaktır. Ancak kesin tanı, sıklıkla doğuma kadar konulamamaktadır (93).

2.2.3.1. Uterus fundus yüksekliği

Dikkatlice yapılmış seri fundus ölçümleri SGA fetusları belirlemek için basit, güvenilir, ucuz ve hata payı az bir tarama yöntemidir (129). 18 ve 30. haftalar arası, uterus fundus yüksekliğinin santimetre olarak ölçümü, gebelik haftasına karşılık gelir. Bu nedenle, ölçülen değer beklenen değerden 2 ila 3 cm farklıysa, uygunsuz fetal büyümeden kuşkulandırılabilir (131).

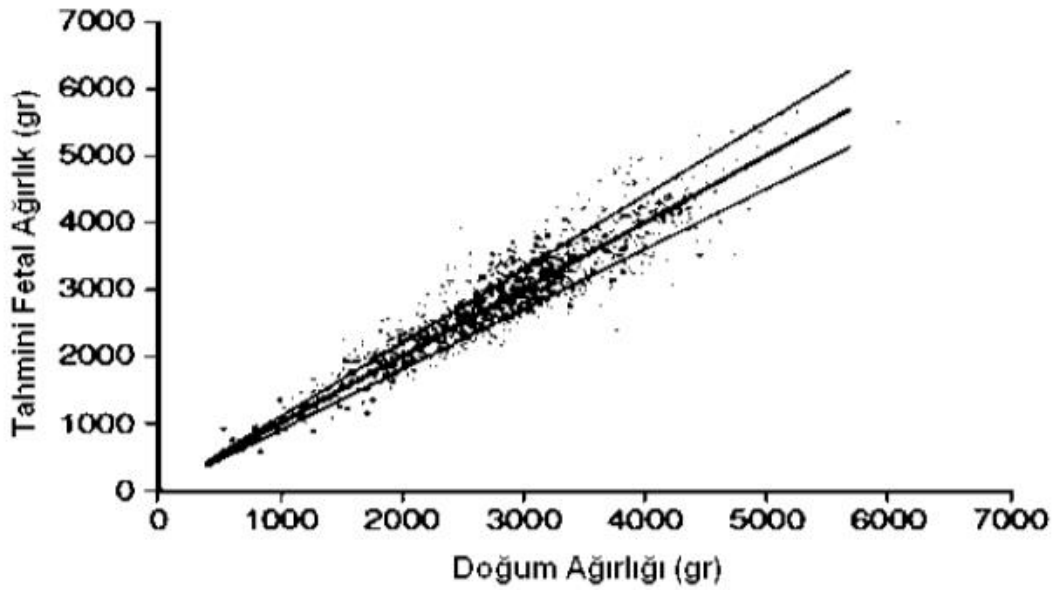
2.2.3.2. Sonografik ölçümler

IUGG şüphesi varlığında, USG tanıyı kesinleştirme veya dışlamada kullanılmalıdır (132). Normal gebelik süresince, en az 3 kez USG incelemesi önerilmektedir. İlk olarak, 11 ve 14.haftalar arasında toplam fetus sayısını saptamak, gestasyonel yaşı kesinleştirilmek ve bununla birlikte anöploidi taraması için yapılır. 2.trimesterin ortalarında (20-24.haftalar), ikinci test uygulanır. Bu dönemde, fetal büyümenin objektif morfolojik değerlendirilmesi, plasental lokasyon, amniyotik sıvı miktarı ve servikal kanal değerlendirilmesi (transvajinal olarak) yapılır. 3.trimester başlarında (30-32.haftalar), fetal büyüme eğrisini tekrar kontrol etmek, ayrıca amniyotik sıvı miktarı ve fetal canlılığı biyofizik parametreler (hareket, solunum ve tonus) aracılığıyla gözlemlemek için USG yapılır (91).

Sonografiyle fetal büyüme kısıtlılığı tanısı koymak için en sık kullanılan yöntem, çok

sayıda fetal biyometrik ölçümler kullanılarak fetal ağırlığın belirlenmesidir. AC ölçümü oldukça değişkendir, fakat gelişme geriliği olgularında sıklıkla anormaldir, çünkü çoğunlukla yumuşak dokudan oluşmaktadır.

Şekil 4'te gerçek doğum ağırlığıyla AC kullanılarak hesaplanan sonografik fetal ağırlığın ilişkisi gösterilmektedir (84).



Şekil 4. Gerçek doğum ağırlığıyla, AC kullanılarak hesaplanan sonografik fetal ağırlığın ilişkisi(84).

AC, karaciğer boyutunun, glikojen depolarının ve abdominal bölgedeki yağ dokunun azalmasından dolayı IUGG mevcut olduğunda küçüktür. İzole olarak AC boyutu IUGG tespit edilmesinde en duyarlı ölçümdür (133, 134). Gebelik yaşına göre normal sınırlar içinde bir karın çevresi güvenilir bir şekilde büyüme kısıtlılığını dışlarken, 5. persantilin altındaki bir ölçüm ise büyüme kısıtlılığı için oldukça anlamlıdır (5). AC'nin IUGG tespit edilmesinde spesifitesi (%89.8) ve negatif prediktif değeri (%90.7) tahmini fetal ağırlık değerinden daha fazladır (128).

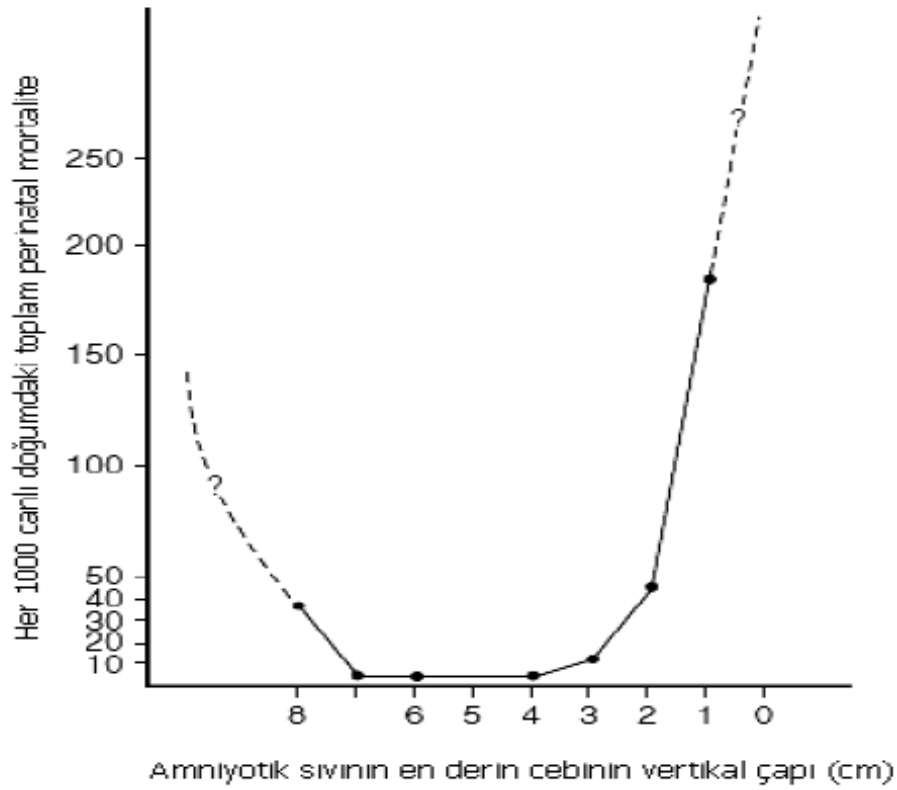
Ayrıca, tanıda biyometrik oranlar da önemlidir. HC/AC oranı ve FL/AC oranı plasental yetersizlikle ilişkili ve asimetrik tipte IUGG tespit edilmesinde daha doğrudur (135).

IUGG'de fetal kan akımının, kronik hipoksemiye sekonder yeniden dağılımı sonucunda amniotik sıvıda progresif bir düşüş olur ve bu fetal canlılığın *kronik belirticidir* (91).

Duyarlılığına rağmen, IUGG belirlenmesinde kullanılan sonografi yalancı negatif

sonuçlara sahiptir. Büyüme kısıtlılığı olan fetusların yaklaşık %30 kadarı USG ile saptanamamaktadır (127).

Patolojik fetal büyüme kısıtlılığı ile oligohidroamniyos arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (137). **Şekil 5**'te gösterildiği gibi, amniyotik sıvı cebi küçüldükçe perinatal mortalite oranı artmaktadır (84). Oligohidroamniyos için olası bir açıklama, hipoksi ve azalmış böbrek kan akımının neden olduğu azalmış fetal idrar üretimidir (138).



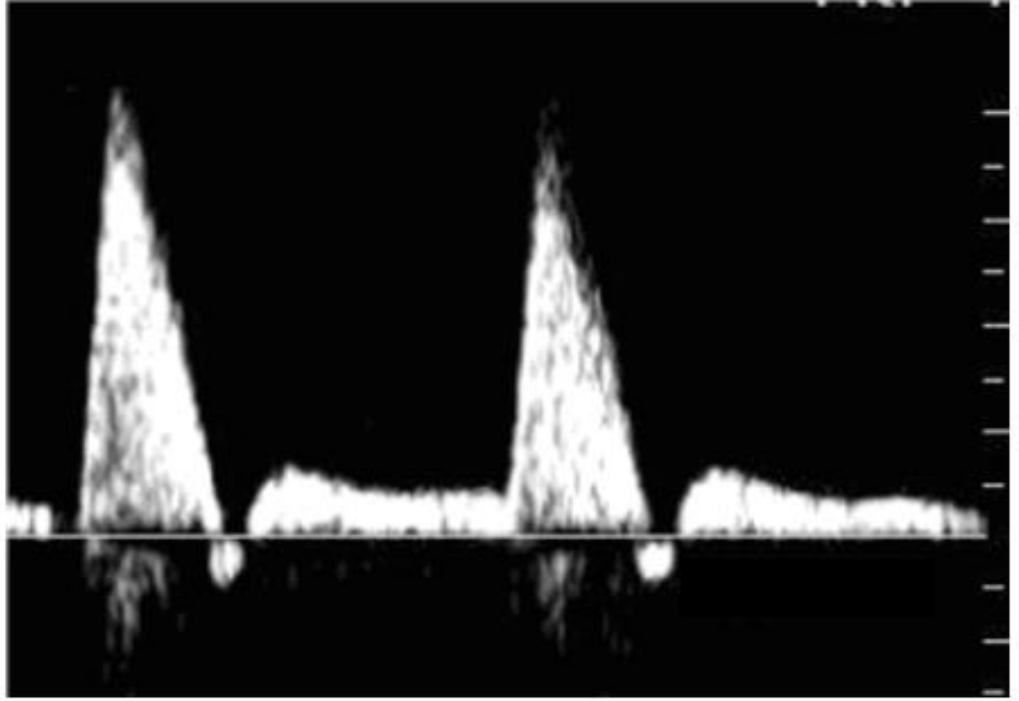
Şekil 5. En derin vertikal amniyotik cep yöntemi ile belirlenen amniyotik sıvı indeksinin, perinatal mortalite ile ilişkisi (En büyük cep 2 cm'nin altına düştüğünde mortalite anlamlı olarak artar)(84)

2.2.3.3. Dopler Velosimetri

IUGG tanısı ve yönetiminde büyük öneme sahip bir diğer yöntem dopler velosimetrisidir. Dopler kullanımıyla, vakaların yaklaşık %40 kadarına uyan hipoksi riskindeki büyümesi kısıtlanmış fetuslar tespit edilebilir. Maternal (uterin arterler), fetal-plasental (umbilikal arterler), ve fetal (orta serebral arter, abdominal aorta, renal arterler, duktus venozus, transvers sinüs) sirkülasyonun dopler ile non-invaziv olarak

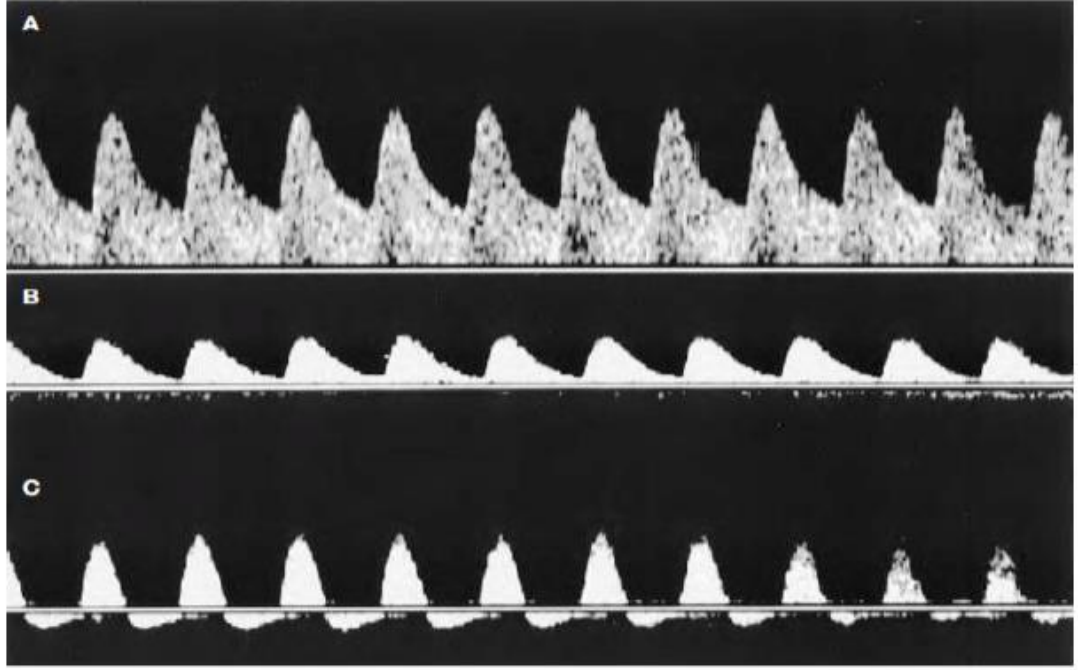
değerlendirilmesi, plasental yetersizliğin tespiti ve oksijen yetersizliğine cevap olarak ortaya çıkan fetal hemodinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde olanak sağlamaktadır (139).

Uterin arter dopler velosimetrisi, anormal plasentasyonun tanısında temel role sahiptir. Genellikle 2.trimester sırasında uygulanır ve sıklıkla IUGG ile ilişkili olan plasental yetersizlik ve preeklampsi gibi kondisyonlar, unilateral veya bilateral bulunan diyastolik çentiklerle birlikte olan veya olmayan rezistans artışı sayesinde belirlenebilir (139) (Şekil 6).



Şekil 6. Rezistans artışı ve diyastolik çentiklenme ile birlikte uterin arter dopler velosimetrisi(139)

Umbilikal arter değerlendirmesi plasental vasküler rezistansı yansıtır ve plasental yetersizlikle sıkı bir korelasyonu vardır (139). Diastol sonu akım kaybı veya ters akım ile karakterize olan anormal umbilikal arter dopler velosimetrisi IUGG ile ilişkilidir. Bu durum, şekil 7’de, normalden anormale doğru giden umbilikal arter dopler velosimetrisi ile gösterilmiştir (93).



Şekil 7. Normalden belirgin derecede anormale doğru giden fetal umbilikal arter dopler velosimetrleri (93).

A. Sistolün dastole oranı normal olan velosimetre paterni. **B.** Plasental vasküler direncin arttığını gösteren, diastolik hızın sıfıra doğru yaklaştığı velosimetre paterni. **C.** Diastol boyunca arteriyel akımın terse döndüğü (negatif S/D oranı) velosimetre paterni. Bu patern, fetal ölüme ilerleyecek kötü bir işarettir

2.2.4. Önleme

İUGG'nin önlenmesi ideal olarak; gebelik öncesi maternal tıbbi durumların, kullanılan ilaçların ve beslenmenin uygun hale getirilmesiyle başlar. Sigaranın bırakılması önemlidir. Sigaranın fetal büyümeyi doz bağımlı olarak artırdığı iyi bilinmektedir (140). Erken gebelikte, gebelik tarihi doğru bir şekilde belirlenmelidir.

2.2.5. Yönetim

Fetusda İUGG'den kuşkulandığında, tanıyı doğrulamak, fetal koşulları değerlendirmek ve anomaliler yönünden incelemek gerekmektedir. Terme yakın büyüme kısıtlılığının yönetimi kolaydır, fakat sıklıkla gözden kaçırılır. Buna karşın, 34.haftadan önce büyüme kısıtlılığı kolay tanınsa da, yönetiminde sorunlar vardır.

38 haftanın üzerinde İUGG'de bir an önce doğum planlanmalıdır. 34-37 haftalar arasında eşlik eden ilave risk faktörleri (oligohidramniyos, anormal umbilikal dopler,

maternal risk faktörleri) varsa doğum planlanmalı, AMI ve fetal izlemler normale izleme devam edilmelidir. 34 haftanın altında ise akciğer maturasyonu için steroid uygulanmalı ve yenidoğan yoğun bakım şartları sağlanmalıdır (5). Tanıyla ilgili belirsizliklerde, fetal akciğer maturasyonundan emin olana kadar girişim yapılmamalıdır (93).

Gelişme geriliğini öngörmede 2 hafta ara ile yapılan değerlendirmelerin, 4 ila 6 hafta ara ile yapılanlara göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (141). Oksijen tedavisi, antihipertansif ilaçlar, heparin ve aspirinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (5).

Fetal iyilik halini değerlendiren çeşitli testlerin (nonstres test, biyofizik profil, umbilikal arter velosimetrisi), uzun dönem nörolojik defisit riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır (142).

Dopler incelemedeki diyastolik akım kaybı veya ters akım, hiç şüphesiz ciddi plasental yetmezlik işaretleridir. Günümüzde diyastolik akım kaybı tespit edildiğinde, gebeliğin sonlandırılmasının gerekmediği ile ilgili fikir birliği vardır. Bu sayede, iyatrojenik prematürite ve onun komplikasyonları azalır. Fakat bu gebelikler, uygun doğum zamanı için çok iyi monitörize edilmelidir (91).

Doğum biçimi, fetal zararın şiddetine ve maternal klinik ve obstetrik şartlara bağlıdır. Yaşamla bağdaşmayan malformasyonlar varsa vajinal doğum seçilebilir. Diğer durumlarda bireysel olarak düşünülmelidir. IUGG olan fetusun yüksek hipoksi, asidoz, mekonyum aspirasyonu ve intrapartum ölüm riskiyle birlikte, utero-plasental akımdaki ani değişikliklere oldukça duyarlı olduğu düşünülmelidir. Ek olarak oligohidroamniyoz varlığında, eylem sırasında kordon basısına bağlı ciddi ve sık deselerasyonlar ortaya çıkabilir(143). Yukarıda bahsedilenler ve diğer nedenlerden dolayı, fetal büyüme kısıtlılığında sezaryen insidansı artmıştır (93).

2.2.6. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekelleri

Bu bebeklerde, neonatal dönemde nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, periventriküler lökomalazi, intraventriküler hemoraji, konvülsiyon, asfiksi de görülebilirken, uzun dönemdeki gelişimleri, yüksek orandaki nörolojik bozukluk ve büyüme gecikmesiyle komplikedir. Uzun dönemde, serebral palsy, görme, konuşma, duyma, motor ve kognitif fonksiyonlarda bozulma görülebilir (144,145).

Postnatal dönemde, bu bebeklerdeki insülin fonksiyon değişikliklerine bağlı olarak hızlı

aşırı büyüme olur. Bu da bu çocukların erişkin yaşamda tip 2 diyabet, obezite ve koroner kalp hastalıkları, hipertansiyona yakalanma riskini artırır (146,147).

2.3 Nefrin Proteini

Glomeruler filtrasyon bariyeri 3 yapraktan oluşur. Bunlar; renal kapillerleri örten fenestralı endotelial hücreler, glomerüler bazal membran ve viseral epitelyal hücreler yani podositlerdir. Podositler içiçe geçen uzantıları ile glomeruler ince diyaframı oluşturur. Glomeruler ince diyafram üriner aralığa protein sızıntısını önleyen son bariyerdir (148).

Nefrin proteini glomerüler bariyerde kritik rol oynayan bir transmembran proteindir (14). Nefrin proteini kodlayan gendeki mutasyonlar nefrotik sendromun şiddetli formlarıyla ilişkilidir (149). İnce diyaframın omurgası konumundaki nefrin bir adezyon molekülü olarak rol oynar ve sinyal iletiminde fonksiyonları vardır.

Böbreğin glomeruler podositleri dışında nefrin proteini ek olarak pankreas ve sinir sisteminde de bulunur. Pankreatik endotelial hücrelerde bulunan nefrin varyantı intrasellüler kompartmanda bulunur ve podositlerde bulunan nefrinden daha düşük moleküler ağırlığa sahiptir (150). Pankreatik nefrinin fonksiyonu ve diabetik nefropatide görülen endotelial hasardaki fizyolojik rolü şüphelidir (151)

Podositlerin çok aktif hücre iskeletleri vardır. Bu iskelet normal renal fonksiyonda ve hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (152-156). Aktin yapıdaki hücre iskeletinin yeniden yapılanmasına nefrin vasıtasıyla fosfoinositid 3 kinaz aracı olur (157).

2.3.1 Glomeruler endotelial hücreler

Fenestralı glomeruler endoteliumun fizyolojik rolü kanın hücresel komponentini vasküler kompartmanda tutmak, vasküler tonusu ve geçirgenliği sağlamaktır (14). Glomerüler endotelium inflamatuvar hücrelerin güçlendirilmesinde ve damar hasarı sonrası platelet aktivasyonunda aktif rol oynar.

Dolaşım sisteminde hasar belirteçleri olan AT-II, glikozilasyon ürünleri ve reaktif oksijen radikalleri ile karşılaşğında hidrolik basınç nedeniyle oluşan fiziksel stres gerilimi ve sürtünmeye yol açan akımdan etkilenir.

Glomerüler endotelial hasar; preeklampsi, diabetik nefropati, hipertansiyon, trombolitik

mikroanjiyopati ve renal allograft reddi gibi birçok hastalığın ortak özelliğidir (14).

2.3.2 Preeklampside nefrin düzeyleri

Preeklampsi azalmış plasental perfüzyon, hipertansiyon, ödem ve proteinüri ile karakterizedir. Preeklampsili kadınlardan alınan renal biyopsilerin histopatolojik analizlerinde “glomeruler endoteliozis” terimi altında özetlenen belirli glomeruler yapısal değişiklikler ortaya çıkmıştır (14). Birçok veri preeklampsinin, çeşitli plasental faktörlerin dolaşıma salınımından kaynaklanan generalize bir endotelial hasar ve disfonksiyon sonucu geliştiği teorisini savunur.

Maynard ve ark. preeklampside HT ve proteinüriye yol açan “FMS like tirozin kinase 1 (sFlt-1)” adında bir antianjiyojenik faktör tanımlamışlardır (158,159). sFlt-1, VEGF reseptörünün çözünür bir varyantıdır.

Sugimoto ve ark. ratlara anti VEGF antikoru uygulandıktan sonra nefrin ekspresyonunun azalmasıyla yapılan glomeruler endotelial hasar ve podositlerde defektler gözlemlemişler(160). Podosit membranından nefrin kaybı ET-1 ile indüklenir. Bu olay hücre iskeleti aktivasyonu ve proteaz aktivasyonu sonucu olur.

Çözünür VEGFR ile VEGF blokajı proteinüriye neden olur. Glomeruler endotelial hücrelerdeki VEGF’nin blokajı ET-1 sekresyonunu artırır (161). Bu da göstermektedir ki endotelial hücreler tarafından üretilen çözünür faktörler preeklampsi esnasında nefrin ekspresyonunu ve ET-1 salınımı ile patolojik durumlarda permeabilitiyi ayarlar.

Trombotik mikroanjiyopati de preeklampsi ile benzer şekilde endotelial aktivasyonun öncülük ettiği fibrin trombusleri ve kapillerleri tıkayan platelet tıkaçları ile ortaya çıkar.

Preeklampside antianjiyojenik faktörlerde dengesizlik mevcuttur. VEGFR (sFLT-1) düzeyleri artmıştır. Bu dengesizlik preeklampsideki renal hasarla ilişkilidir.

Garovic ve ark. preeklampsili kadınların renal biyopsi incelemelerinde nefrin ve sinaptopodin proteini ekspresyonunun azaldığını göstermiştir (162). Başka bir çalışmada ise yine preeklampitik hastaların renal biyopsi örnekleri hipertansif ve normotansif kontrol gruplarıyla karşılaştırılmış ve nefrin düzeyleri daha düşük bulunmuş(15).

Podosit kaybı-kaçığı proteinüri gelişimine katkıda bulunur ve podositürinin

preeklampside spesifik bir belirteç olduğuna inanılmaktadır (163). Karumanchi ve Lindheimer idrarda atılan hücreleri 4 podosit belirteci olan podosin, podokaliksin, sinaptopodin ve nefrin açısından işaretlemişler ve proteinürik preeklampitik gebelerin tümünde bu proteinlerin atılımını göstermişler. Normotansif nonproteinürik gebelerde ise bu proteinlerin atılımı görülmemiş(17).

2.3.3 IUGG’de nefrin düzeyleri

IUGG gelişiminde nefrin proteininin önemi henüz yerleşmemiştir. IUGG gebeliğin patofizyolojisi açık değildir, ancak preeklampsideki gibi bir endotelyal disfonksiyonla ilişkili olabileceği bilinmektedir.

Çözünür endoglin ve plasental büyüme faktörü gibi maternal antianjiyojenik ve proanjiyojenik faktörlerdeki değişiklikler hem preeklampsi hem de IUGG’nin ortaya çıkmasına öncülük eder(16).

Nefrin proteini preeklampsile benzer şekilde IUGG ile ilişkili olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı'na Şubat 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran 30 hafif preeklampitik normal fetal gelişimli, 30 ağır preeklampitik normal fetal gelişimli, 30 hafif preeklampitik İUGG olan, 30 ağır preeklampitik İUGG olan ve 30 da normotansif preeklampitik olmayan ve normal fetal gelişim gösteren toplam 150 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanlara hasta bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı ve çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (05.02.2013-Karar No:2013/125).

Preeklampsi tanısı; en az 6 saat ara ile yapılan 2 ölçümde, kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg ve idrarda ≥ 300 mg/L protein (en az +1, dipstik ile) olması ile konuldu. Ağır preeklampsi kriterleri kan basıncının $\geq 160/110$, proteinüri ≥ 5 gr/24saat veya stik testte 3+\4+'lık olması, oligüri (≤ 500 ml\24 saat), görme bozukluğu, serebral bozukluk, konvülziyon, baş ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, serum kreatininde yükselme, trombositopeni (<100000), karaciğer fonksiyonlarında veya periferik yaymada bozulma, pulmoner ödem ve siyanoz olarak alındı. İUGG tanısı fetusun ultrasonografik ölçümlerinin 5 persentilin altında olması, umblikal arter doppler ölçümünde diyastol sonu akımda azalma veya tam kayıp, diyastol sonu ters akım izlenmesi ve orta serebral arterde beyin koruyucu etki izlenmesi ile konuldu. Gebelik haftaları ilk trimester USG ölçümlerine göre belirlendi. Kontrol grubuna herhangi bir medikal problemi olmayan, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan basıncı normal olan, fetal gelişimi gebelik haftasıyla uyumlu olan gebeler dahil edildi.

Çoğul gebeliği, bilinen bir sistemik hastalığı olanlar, diyabetik gebeler, fetal anomalisi olanlar, kardiyak ve renal hastalığı olanlar ve üriner enfeksiyonu olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm grupların yaş, parite, boy-kilo (gebelik öncesi, tanı esnasında ve doğum zamanında), örneğin alındığı gestasyonel hafta, kan basıncı, stikle bakılan idrar protein, spot idrarda idrar mikroprotein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein miktarı, hemoglobin, hematokrit, platelet, serum kreatinin değerleri kaydedildi.

Tüm hastalara aynı kişi tarafından ultrasonografi yapılarak fetal biyometrik ölçümler (BPD,HC,AC,FL),AMI, umbilikal ve orta serebral arter doppler ölçümleri yapıldı.

Hastaların doğumdaki gestasyonel haftaları, doğum ağırlığı, doğum şekli de kaydedildi.

Hasta grubunda stikle bakılan idrar protein, spot idrarda idrar mikroprotein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein miktarı, hemoglobin, hematokrit, platelet, serum kreatinin, değerleri yatışlarında rutin olarak yapılan tetkikler sonucunda elde edildi. Kontrol grubunda ise poliklinik şartlarında tetkikler tamamlandı.

3.2. Nefrin düzeylerinin ölçümü

Her hastadan nefrin ölçümleri için tanı esnasında 10 cc kan ve 10 cc idrar numuneleri alındı. Numunelerin alınma haftaları IUGG olmayan hafif preeklampsi grubunda ortalama 35.14 hafta, IUGG olmayan ağır preeklampsi grubunda ortalama 32.57 hafta, hafif preeklampsi+IUGG grubunda ortalama 31.14 hafta, ağır preeklampsi+IUGG grubunda ortalama 31.5 hafta ve kontrol grubunda ortalama 34.21 hafta idi. Alınan numuneler 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen material -70 derecede çalışılncaya kadar muhafaza edildi.

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2014-4956 nolu proje ile desteklendi. Nefrin düzeyi ölçümü Sun Red marka 201-12-1092 katalog numaralı kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında yapıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışma SPSS 15(Statistical Package for the Social Sciences) istatistik programında değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normallğine Shapiro Willks test istatistiği ile bakılmıştır. P değeri 0,05ten küçük anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik verilerin

karşılaştırılmasında ki kare analizinin pearson korelasyon analizinden yararlanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmasında non-parametrik yaklaşımlardan olan Kruskal Walls analizi yapılmıştır. Harflendirme metoduyla farklılıklar belirtilmiştir. Post-hok analizinde Dunns test istatistiği kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiyi göstermek için spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Şubat 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran 30 hafif preeklampitik normal fetal gelişimli, 30 ağır preeklampitik normal fetal gelişimli, 30 hafif preeklampitik intrauterin gelişme geriliği olan, 30 ağır preeklampitik intrauterin gelişme geriliği olan ve 30 da normotansif preeklampitik olmayan ve normal fetal gelişim gösteren toplam 150 hasta dahil edildi.

Grupların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Kriterler*	IUGG olmayan hafif preeklampsi	IUGG olmayan ağır preeklampsi	Hafif preeklampsi + IUGG	Ağır preeklampsi + IUGG	Kontrol grubu	P değeri
Yaş (yıl)	28 (23.2-32.7)	28 (24-35)	28 (24,5-31)	30.5 (22-34)	26 (25-29)	0.665
Gebelik öncesi BMI (kg/m ²)	26.7 ^a (24.5-30)	26,1 (23.9-28.7)	25,6 (21.3-31.3)	24,8 (22.5-27.6)	23,4 (21.5-26.8)	0.025
Tanı anındaki BMI (kg/m ²)	32.5 ^a (28.9-36.3)	30.8 (28.8-35.2)	30.5 (25.8-34.7)	30.5 (28.4-34.1)	27.4 (25.4-30.8)	<0.001
Doğumdaki BMI (kg/m ²)	33.8 ^a (30.3-36.6)	31.8 (30 -35.2)	31.15 (27.2-35.3)	30.975 (28.4-34)	28.95 (27.05-32)	0.003
Gravida	2 (1-3)	3 (1-3)	2 (2-3)	1 (1-3)	2 (1-3)	0.391
Parite	1 (0-1.75)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	1 (0-1)	0.612
Abortus	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.497
Tanı haftası (hafta)	35.14 (31.9-36.6)	32.57 (30.6-36.1)	31.14 (29.3-35)	31,5 (30-35.3)	34.21 (30.7-37)	0.055

AMI (cm)	11 (9-12.7)	10 (9-14)	9 ^a (7.5-11)	9 ^a (8-11)	11 (10-13)	0.002
-----------------	----------------	--------------	----------------------------	--------------------------	---------------	-------

* Kriterler Kruskal-Wallis yöntemi ile hesaplandı.

** Bütün veriler ortalama ve 25-75 persentil değerleri şeklinde verilmiştir.

a) Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,001$

Çalışmaya katılan hastaların yaşları karşılaştırıldığında 5 grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Gebelik öncesi BMI incelendiğinde IUGG olmayan hafif preeklampsi grubunun kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p=0.025$). Tanı anındaki BMI karşılaştırılmasında hem IUGG olmayan hafif preeklampsi grubunun hem de IUGG olmayan ağır preeklampsi grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$). Doğumdan hemen önceki BMI karşılaştırmasında ise IUGG olmayan hafif preeklampsi grubunun kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p=0.003$).

Araştırmaya katılan hastaların gravida, parite ve abortus sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastalarda tanı esnasında ölçülen AMI karşılaştırıldığında hem hafif preeklampsi+IUGG grubunun hem de ağır preeklampsi+IUGG grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü.

Doğumla ilgili parametrelerin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Doğumla ilgili parametrelerin karşılaştırılması.

Kriterler	IUGG olmayan hafif preeklampsi	IUGG olmayan ağır preeklampsi	Hafif preeklampsi + IUGG	Ağır preeklampsi + IUGG	Kontrol grubu	P değeri
Doğumdaki gestasyonel hafta*	37.86 (36.6-38.4)	33.71 ^{a,b} (31.86-37)	33.5 ^{a,b} (29.86-37)	32.5 ^{a,b} (30.3-35.8)	38.86 (38.3-39.1)	<0.001
Doğum ağırlığı* (gr)	2980 (2850-3085)	1675 ^{a,b} (1425-2760)	1285 ^{a,b} (960-1950)	1340 ^{a,b} (1050-1930)	3220 (3020-3460)	<0.001
Sezeryan ile doğum oranları**	13 (%41.9)	22 ^{a,b} (%73.3)	21 ^{a,b} (%75)	23 ^{a,b} (%76.7)	12 (%40)	<0.001

* Kriterler Kruskal-Wallis yöntemi ile hesaplandı.

** Ki kare testi kullanılmıştır.

a) IUGG olmayan hafif preeklampsi grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.001$

b) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.001$

Doğumla ilgili parametrelerin karşılaştırılmasında doğumdaki gestasyonel hafta ve doğum ağırlığının IUGG olmayan ağır preeklampsi, hafif preeklampsi+IUGG ve ağır preeklampsi+IUGG gruplarında diğer iki grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Sezeryan ile doğum oranlarında ise IUGG olmayan ağır preeklampsi, hafif preeklampsi+IUGG ve ağır preeklampsi+IUGG gruplarında diğer iki grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olacak şekilde farklılık saptanmıştır.

Laboratuvar değerleri ve kan basınçlarının karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Laboratuvar değerleri ve kan basınçlarının karşılaştırılması.

Kriterler*	IUGG olmayan hafif preeklampsi	IUGG olmayan ağır preeklampsi	Hafif preeklampsi + IUGG	Ağır preeklampsi + IUGG	Kontrol grubu	P değeri
Sistolik kan basıncı (mmHg)	140 ^a (140-150)	160 ^{a,b,c} (150-170)	140 ^a (140-150)	160 ^{a,b,c} (150-160)	100 (100-110)	<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	90 ^a (90-100)	110 ^{a,b,c} (100-110)	90 ^a (90-100)	105 ^{a,b,c} (100-110)	60 (50-70)	<0.001
İdrar mikroprotein/kreatinin oranı	0.730 ^a (0.505-1.325)	4.2 ^{a,b,c} (2.9-8.7)	0.723 ^a (0.499-1.35)	4.7 ^{a,b,c} (3.2-9.1)	0.158 (0.14-0.18)	<0.001
Stikle ölçülen idrar proteini (+)	1 (1-2) ^a	3 (3-3) ^{a,b,c}	1 (1-2) ^a	3 (3-3) ^{a,b,c}	0 (0-0)	<0.001
24 saatlik idrar proteini (gr/dl)	0.911 ^a (0.61-1.3)	6.4 ^{a,b,c} (5.8-7.7)	1.5 ^a (0.79-2.3)	5.6 ^{a,b,c} (4.5-7.8)	0.19 (0.13-0.2)	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	12.3 (11.7-13.2)	12.15 (11-12.7)	12.6 (11.3-13.3)	12.5 (11.8-13.4)	12 (11.2-13.2)	0.189
Hematokrit (%)	36 (34-37)	36.8 (32.7-37.3)	37 (34-38.9)	37 (34-40)	35.9 (32.7-39.4)	0.386
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	223 (202.2-287.2)	159.5 ^{a,b,c} (123-195)	233.5 (180-282)	178 ^{a,b,c} (147-208)	239.5 (164-279)	<0.001
Serum kreatinin (mg/dl)	0.6 (0.6-0.7)	0.7 ^{a,b,c} (0.6-0.8)	0.6 (0.6-0.7)	0.7 ^{a,b,c} (0.7-0.8)	0.6 (0.6-0.7)	<0.001

- Kriterler Kruskal-Wallis yöntemi ile hesaplandı.

- a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$
- b) IUGG olmayan hafif preeklampsisi grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$
- c) Hafif preeklampsisi+IUGG grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$

Sistolik ve diastolik kan basınçları, idrarda mikroprotein/kreatinin oranı, stikle bakılan idrar proteini ve 24 saatlik idrar proteini kıyaslandığında IUGG olmayan ağır preeklampsisi ve ağır preeklampsisi+IUGG grubu, hem hafif preeklampsi gruplarından hem de kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p < 0.001$) Bu değerler hafif preeklampsisi+IUGG ve IUGG olmayan hafif preeklampsisi gruplarında ise kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($p < 0.001$)

Hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla; =0.189, =0.386). Platelet değerleri açısından ağır preeklampsisi+IUGG ve IUGG olmayan ağır preeklampsisi gruplarında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). IUGG olmayan hafif preeklampsisi ve hafif preeklampsisi+IUGG gruplarında ise kontrol grubuyla anlamlı farklılık saptanmadı.

Serum kreatinin değerleri hem ağır preeklampsisi+IUGG hem de IUGG olmayan ağır preeklampsisi grubunda diğer 3 gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p < 0.001$)

Tablo 5. Serum ve idrar nefrin düzeylerinin karşılaştırılması.

Kriterler*	IUGG olmayan hafif preeklampsisi	IUGG olmayan ağır preeklampsisi	Hafif preeklampsisi + IUGG	Ağır preeklampsisi + IUGG	Kontrol grubu	P değeri
Serum nefrin düzeyi (ng/ml)	2.187 (1.679-2.518)	4.285 ^{a,b} (3.819-5.160)	3.412 ^a (3.012-3.965)	7.411 ^{a,b,c,d} (6.642-8.478)	0.895 (0.555-1.312)	<0.001
İdrar nefrin düzeyi(ng/ml)	6.479 (5.575-7.22)	12.035 ^{a,b} (11.448-12.76)	9.591 ^a (8.99-10.045)	18.385 ^{a,b,c,d} (17.002-20.23)	2.728 (1.67-3.728)	<0.001

- Kriterler Kruskal-Wallis yöntemi ile hesaplandı.
- a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$
- b) IUGG olmayan hafif preeklampsisi grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$

c)IUGG olmayan ağır preeklampsi ile karşılaştırıldığında $p<0.001$

d)Hafif preeklampsi+IUGG grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.001$

Serum ve idrar nefrin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki parametre için ağır preeklampsi+IUGG olan grup tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). IUGG olmayan ağır preeklampsi grubu ise IUGG olmayan hafif preeklampsi ve kontrol gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p<0.001$) hafif preeklampsi+IUGG grubuyla farklılık saptanmadı. Hafif preeklampsi + IUGG grubu kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu($p<0.001$) .

Serum nefrin düzeyi ile idrar nefrin düzeylerinin korelasyonu Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Serum ve idrar nefrin düzeylerinin birbirleri ile korelasyonu.

Kriterler	r	p
Serum nefrin-İdrar nefrin	0.888	<0.001

r= pearson korelasyon katsayısı

0-0,20 arası çok kötü ilişki

0,20 - 0,40 arası kötü ilişki

0,40 – 0,60 arası orta ilişki

0,60 – 0,80 arası iyi ilişki

0,80 – 1,00 arası çok iyi ilişki

Serum nefrin düzeyi ve idrar nefrin düzeyi tüm deneklerin analizinde birbirleriyle çok iyi korelasyon göstermiştir.($r=0.888$ $p<0.001$)

İdrar ve serum nefrin düzeylerinin doğumla ilgili parametrelerle korelasyonu tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. İdrar ve serum nefrin düzeylerinin doğum haftası ve doğum kilosu ile korelasyonu.

Kriterler	Doğum haftası		Doğum ağırlığı	
	r	p	r	p
İdrar nefrin düzeyi	-0.621	<0.001	-0.655	<0.001

Serum nefrin düzeyi	-0.613	<0.001	-0.642	<0.001
---------------------	--------	--------	--------	--------

İdrar nefrin düzeyleri ile doğum haftası arasında negatif yönde iyi bir korelasyon saptanmıştır($r=-0.621$ $p<0.001$). Yine idrar nefrin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif yönde iyi bir korelasyon saptanmıştır($r=-0.655$ $p<0.001$).

Serum nefrin düzeyleri ile doğum haftası arasında yine negatif yönde iyi bir korelasyon vardır($r=-0.613$ $p<0.001$). Serum nefrin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif yönde iyi bir korelasyon saptanmıştır($r=-0.642$ $p<0.001$).

İdrar ve serum nefrin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları ve serum kreatinin düzeylerinin korelasyonu Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. İdrar ve serum nefrin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları ve serum kreatinin düzeylerinin korelasyonu.

Kriterler	Sistolik kan basıncı		Diastolik kan basıncı		Serum kreatinin düzeyi	
	r	p	r	p	r	p
İdrar nefrin düzeyi	0.769	<0.001	0.770	<0.001	0.474	<0.001
Serum nefrin düzeyi	0.752	<0.001	0.749	<0.001	0.459	<0.001

İdrar nefrin düzeyleri sistolik ve diastolik kan basınçlarıyla iyi korelasyon göstermiştir (r değerleri sırasıyla $=0.769$ $=0.770$)($p<0.001$). Serum nefrin düzeyleri de hem sistolik hem diastolik kan basınçlarıyla iyi korelasyon göstermiştir (r değerleri sırasıyla $=0.752$ $=0.749$)($p<0.001$). İdrar ve serum nefrin düzeylerinin serum kreatinin düzeyleri ile korelasyonuna bakıldığında orta şiddette bir korelasyon saptanmıştır(r değerleri sırasıyla $=0.474$ $=0.459$)($p<0.001$).

5. TARTIŞMA

Preeklampsi, genellikle primigravidalarda 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ($\geq 140/90$) ve proteinüri ($\geq 300\text{mg}/24$ saat veya en az 1+ stik ile) olarak tarif edilir. Ancak gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve nonimmün hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir.

Genel popülasyonda ortalama insidans %6-8 olarak kabul edilir. Maternal mortalite ve morbidite nedeni olan preeklampsi ve eklampsi aynı zamanda perinatal mortalite, gelişme geriliği, erken doğum eylemi sonucu prematürite gibi önemli fetal komplikasyonlara da neden olmaktadır (164). Ayrıca ablasyo plasenta, dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik, körlük, hepatik rüptür ve serebral hemoraji gibi maternal komplikasyonların oluşmasında da artmış risk mevcuttur (165). Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, bazı teoriler öne sürülmüştür, bunlar; anormal trofoblastik invazyon, endotel hücre disfonksiyonu ve inflamasyon teorisi, immunolojik etkiler, genetik etkilerdir(47).

Preeklampsi ağır ve hafif preeklampsi olarak 2'ye ayrılmaktadır. Bu ayrımın doğru ve kesin olarak yapılması klinik olarak çok önemlidir(23).

Fetus gestasyonel yaşa göre ağırlık eğrisi üzerinde 10. persantilin altında kaldığında IUGG olarak tanımlanır ve sıklıkla plasental yetersizlikle ilişkilidir (103).

İUGG, gebeliklerin yaklaşık %5-10 kadarını etkilemektedir (104) ve perinatal mortalitenin ikinci ana nedenidir. Yüksek sıklıkla belirlenen prematür doğum ve intrapartum asfiksisinin yanında ölü doğumlar için yaklaşık %30 oranında hesaplanır. Ayrıca mekonyum aspirasyonu, metabolik ve hematolojik hastalıklar, kognitif disfonksiyon ve serebral palsy gibi neonatal komplikasyonlarla da ilişkilidir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, yetişkin hayatta yüksek insidansda koroner hastalıklar, arteriyel hipertansiyon ve diyabet raporlanmıştır (83).

Fetal büyüme, fetusun genetik büyüme potansiyeli, plasentanın fetusun gelişimi için oksijen ve besin transfer etme yeteneği ve annenin bunları plasentaya taşıma yeteneği gibi bileşenlere bağlıdır (90). Bu komponentleri etkileyecek bir patoloji, fetusun normal gelişimini kısıtlayarak IUGG gelişmesine yol açar. İUGG etiyojisi multifaktöryeldir. Bunlar; kromozomal değişiklikler, genetik sendromlar, intrauterin enfeksiyonlar, çoğul gebelikler, doğuştan metabolizma bozuklukları, gebeliğin hipertansif hastalıkları, diabetes mellitus, siyanotik kardiyopatiler, restriktif pnömopatiler, ağır renal kondüsyonlar, otoimmün hastalıklar (kollajen hastalıkları, antifosfolipid antikor sendromu), herediter veya kazanılmış trombofili, hiperhomosistenemi ve ciddi anemi, nutrisyonel faktörler olarak sıralanabilir. Endotel disfonksiyonuyla birlikte anormal plasantasyon, fetal büyüme kısıtlılığına da neden olabilir (125). Etiyojistik faktörleri göstermek, neonatal morbidite ve mortalite açısından gelişme geriliği olan fetusun prognozunu belirlemek için önemlidir.

Nefrin proteini glomeruler bariyerde kritik rol oynayan bir transmembran proteindir . Nefrin proteini kodlayan gendeki mutasyonlar nefrotik sendromun şiddetli formlarıyla ilişkilidir (149). Böbreğin glomeruler podositleri dışında nefrin proteini ek olarak pankreas ve sinir sisteminde de bulunur. Pankreatik endotelial hücrelerde bulunan nefrin varyantı intrasellüler kompartmanda bulunur ve podositlerde bulunan nefrinden daha düşük moleküler ağırlığa sahiptir(150).

Glomerüler endotelial hasar; preeklampsi, diyabetik nefropati, hipertansiyon, trombotik mikroanjyopati ve renal allograft reddi gibi birçok hastalığın ortak özelliğidir (14)

Preeklampsili kadınlardan alınan renal biyopsilerin histopatolojik analizlerinde “glomeruler endoteliozis” terimi altında özetlenen belirli glomeruler yapısal değişiklikler ortaya çıkmıştır (14). Birçok veri preeklampsinin, çeşitli plasental faktörlerin dolaşıma salınımından kaynaklanan generalize bir endotelial hasar ve

disfonksiyon sonucu geliştiği teorisini savunur. Nefrin proteini preeklampsiyle benzer şekilde IUGG ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada İUGG ile birlikte olan ağır ve hafif preeklampsi hastaları ile normal fetal gelişimle birlikte giden ağır ve hafif preeklampsi hastaları değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede hastaların yaşları, gebelik haftaları, obstetrik öyküleri benzer olarak bulunmuştur. Son ve ark. yaptığı çalışmada da preeklamptik ve normotansif kontrol grupları arasında yaş ve obstetrik öyküler bizim çalışmamızda olduğu gibi benzer bulunmuştur(169).

Hastaların vücut kitle indekslerine bakıldığında her 3 dönemde de(gebelik öncesi, tanı anında, doğumdan hemen önce) IUGG olmayan hafif preeklampsi hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek değerler izlenmiştir. IUGG+hafif preeklampsi ve IUGG+ağır preeklampsi gruplarında ise kontrol grubuyla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Goldman ve ark(101), ve Suhanen ve ark(102) yaptığı çalışmalarda obezitenin, insulin sensitivitesinin azalmasıyla ilişkili olarak gebelikte hipertansiyon için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Ek olarak Sibai ve ark(166) ve Wang ve ark.(167) yaptıkları çalışmalarda maternal obezitenin, preeklampsinin gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.Bizim çalışmamızdaki bulgularımız bu çalışmalarla uyumlu bulunmamıştır. Özellikle ağır preeklampsi gelişmiş olan hastaların gebelik öncesi BMI değerlerinin kontrol grubuyla benzer olması şaşırtıcıdır.Bu durum gebelik öncesi BMI değerlerinin preeklamptik gruplarda düşük olmasından çok kontrol grubumuzda da ideal vücut ağırlığının üstünde olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yani genel hasta popülasyonumuzda vücut ağırlıkları ideal vücut ağırlığının üst sınırında bulunmuştur.

Hastaların AMI karşılaştırıldığında hafif preeklampsi+IUGG ve ağır preeklampsi+IUGG olan gruplarda hem kontrol grubundan hem de IUGG olmayan preeklamptik gruplardan düşük değerler izlenmiştir. Peipert ve ark. çalışmasında da İUGG ile oligohidramniyozun birlikteliği bizim çalışmamızla benzerdir(137). Oligohidramniyos nedeni olarak hipoksi ve azalmış fetal idrar üretimi düşünülmektedir(138).

Bu çalışmamızda doğum haftası ve doğum ağırlığı, ağır preeklampsi+İUGG, İUGG olmayan ağır preeklampsi ve hafif preeklampsi+IUGG gruplarında kontrol grubuna ve İUGG olmayan hafif preeklampsi grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Son GY ve ark. çalışmasında normotansif kontrol grubunda doğum haftası ortalama

değeri 38.1 hafta iken, ağır preeklampitik grupta 33.2 bulunmuştur(169). Bu istatistiksel olarak anlamlı azalma ağır preeklampsinin premature doğum riskini artırdığı yönündeki bulgularımızla uyumludur. Yang ve ark. yaptıkları çalışmada IUGG ve preeklampitik gebelikler kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve doğum ağırlığı bizim çalışmamızla benzer şekilde hem IUGG grubunda hem de preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Prematür doğumun yanısıra IUGG, düşük doğum ağırlığının en önemli nedenlerinden biri olarak nitelendirilmektedir (7). Cunningham ve ark. yaptığı çalışmada gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperimpoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmış olarak bulunmuştur(2).

Çalışmamızda sezaryen doğum oranları da yine ağır preeklampsi gruplarında ve hafif preeklampsi +IUGG grubunda yüksek bulunmuştur. Cunningham ve ark. çalışmasında da belirtildiği gibi IUGG’de sezaryen insidansı artmıştır(93). Bizim çalışmamızda bu bulguyu desteklemektedir. Sezaryen oranlarındaki bu artışın nedenleri arasında IUGG olan fetusun yüksek hipoksi, asidoz, mekonyum aspirasyonu riskiyle birlikte uteroplental kan akımındaki ani değişikliklere çok duyarlı olmaları sayılabilir. IUGG fetuslarda sık görülen oligohidramniyos varlığında da eylem sırasında kordon basısına bağlı ciddi ve sık deselerasyonlar ortaya çıkabilir ve bu durumlarda sezaryen doğum daha iyi bir seçenek olabilir(143).

Çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basınçları ağır preeklampitik gruplarda hafif preeklampitik gruplara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hafif preeklampitik gruplarda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Son ve ark. çalışması da bizim çalışmamızla benzer olarak sistolik ve diyastolik kan basınçları ağır preeklampitik grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. İdrar mikroprotein/kreatinin oranı da yine aynı çalışmayla benzer şekilde ağır preeklampsi+IUGG, IUGG olmayan ağır preeklampsi gruplarında hafif preeklampitik gruplar ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur(169).

24 saatlik idrarda protein ölçümü proteinuri için ana belirleyici testtir (168). Bizim çalışmamızda 24 saatlik idrarda protein miktarı ağır preeklampsi+IUGG, IUGG olmayan ağır preeklampsi gruplarında hafif preeklampitik gruplar ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Hafif preeklampitik gruplarda ise kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda gruplar arasında hemoglobin, hematokrit değerleri karşılaştırılmış ve gruplara arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Üstün YE ve ark. yaptıkları çalışmada hemoglobin değerleri hafif orta ve ağır preeklampitik olgularda karşılaştırılmış ve değerler arasında farklılık saptanmamıştır(174). Son ve ark. çalışmasında da benzer olarak ağır preeklampsisi ve kontrol grubu arasında hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında farklılık saptanmamıştır(169).

Platelet değerlerinin karşılaştırılmasında, ağır preeklampsisi gruplarında platelet değerleri diğer 3 gruptan düşük bulunmuştur. Hafif preeklampitik gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Preeklampside artmış trombosit agregasyonu ve küçük damarlarda koagülasyon sisteminin aktivasyonu görülmektedir. Preeklampside trombositopeninin patogenezi tam olarak anlaşılamasa da, endotelial hasara bağlı olarak, periferik kullanıma sekonder, trombosit sayısının düştüğü düşünülmektedir (175). Yine Üstün YE ve ark. çalışmasında bizim çalışmamızla benzer olarak ağır preeklampsisi hastalarında platelet sayıları kontrol grubuna ve hafif preeklampsisi grubuna göre düşük bulunmuştur(174). Son ve ark. yaptıkları çalışmada da yine ağır preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre platelet değerleri daha düşük bulunmuştur (169).

Serum kreatinin değerleri hem İUGG olmayan ağır preeklampsisi grubunda hem de İUGG+ ağır preeklampsisi gruplarında diğer üç gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Renal tutulum ağır olduğu zaman renal damar vazospazmı ve glomerular filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak serum kreatinin seviyesi artar(19). Plazma kreatinin değerlerinin 1.2mg/dl'den yüksek olması ağır preeklampsinin tanı kriterlerinden biridir(33). Son ve ark. yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamızla benzer olarak serum kreatinin düzeyleri ağır preeklampitik grupta daha yüksek bulunmuştur(169).

Preeklampsideki proteinüri glomeruler endoteliozis (endotel proliferasyonu) ile ilişkilidir(33).Ancak bunun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. İdrarda protein kaçağı renal filtrasyon bariyerinin bozulmasının bir sonucudur. Podosit kaybı-kaçağı proteinüri gelişimine katkıda bulunur ve podositürinin preeklampside spesifik bir belirteç olduğuna inanılmaktadır.(33) Son ve ark. yaptığı bir çalışmada ağır preeklampsisi hastaları ve normotansif kontrol grubu karşılaştırılmış ve hem serum hem de idrar nefrin düzeyleri ağır preeklampsisi grubunda daha yüksek bulunmuştur(169).Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer olarak serum ve idrar

nefrin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki parametre için ağır preeklampsi+IUGG olan grup tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. IUGG olmayan ağır preeklampsi grubu ise IUGG olmayan hafif preeklampsi ve kontrol gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, hafif preeklampsi+IUGG grubuyla farklılık saptanmadı. Hafif preeklampsi + IUGG grubu kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunurken, IUGG olmayan hafif preeklampsi grubu kontrol grubundan değer olarak yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlı değildi. Son ve ark. çalışmasında hafif preeklampsi grubu ile ağır preeklampsi ayrı ayrı incelenmemiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları gösteriyorki preeklampsinin şiddeti arttıkça idrar ve serum nefrin düzeyleri de anlamlı düzeyde artıyor. Bu bilgiye dayanarak hastaların idrar ve serum nefrin düzeylerine bakılarak preeklampsinin şiddetinin öngörülebileceği söylenebilir. Ağır preeklampsiye geçiş, eklampsi, HELLP sendromu gibi önemli komplikasyonlar ortaya çıkmadan öngörülebilirse maternal ve fetal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan gebeliğin hipertansif hastalıklarının mortalite oranları azaltılabilir.

IUGG gelişiminde nefrin proteininin önemi henüz yerleşmemiştir. IUGG gebeliğin patofizyolojisi açık değildir, ancak preeklampsideki gibi bir endotelyal disfonksiyonla ilişkili olabileceği bilinmektedir. Yang ve ark. preeklampitik normal fetal gelişim gösteren ve normotansif IUGG olan hastaların idrar nefrin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında maternal idrar nefrin düzeylerini her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır(16). Hastalarda 3 trimesterde da ayrı ayrı nefrin düzeyleri ölçülmüş ve 1. trimesterde idrar nefrin düzeyinin IUGG gelişimini öngörmedeki sensitivitesi %67, spesifitesi %89, 2. trimesterde sırasıyla %60, %79, 3. trimesterde sırasıyla %80, %73 olarak bulunmuş. Preeklampsi gelişimini öngörmede sensitivite ve spesifite 1. trimesterde %67, %83, 3. trimesterde %73, %79 olarak bulunmuş. Bu çalışmaya dayanarak IUGG gebeliğin preeklampsi gelişiminden bağımsız olarak da idrar nefrin düzeylerinde yükseklikle beraber olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda IUGG ile birlikte olan ağır preeklampsi grubunda idrar nefrin düzeylerinin IUGG olmayan ağır preeklampsi grubundan istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olması da bu teoriyi desteklemektedir. Ek olarak çalışmamızda IUGG ile birlikte olan hafif preeklampsi gruplarında nefrin düzeyleri ağır preeklampsi grubundan farksız bulunması da bu bulgularla uyumludur.

Literatürde serum nefrin düzeyleri ile IUGG gelişimi arasındaki ilişkiye yönelik

yapılmış çalışma yoktur. Bu çalışmamız bu yönde yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Yaptığımız analizlerde serum nefrin düzeylerinin de idrar nefrin düzeyleriyle çok iyi bir korelasyon göstererek preeklampsinin şiddetiyle orantılı olarak hasta serumlarında arttığı, IUGG eşlik eden preeklampitik gruplarda IUGG olmayan aynı şiddetteki preeklampitik gruplardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Son ve ark. çalışmasında da idrar ve serum nefrin düzeyleri iyi bir korelasyon göstermiştir. Bu bulgular ışığında IUGG etyopatogenezinde de preeklampsile benzer olarak endotelial hasarın etkili olduğu söylenebilir.

Yine Son ve ark. çalışmasında idrar ve serum nefrin düzeyleri ile idrar mikroprotein/kreatinin oranının korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(169). Yine aynı çalışmada ağır preeklampsi hastalarında nefrin proteininin üriner kaybının proteinürinin şiddetiyle korele olduğu belirtilmiştir. Aita ve ark. çalışmalarında bu bulgulara benzer olarak preeklampside podositürinin proteinüri ile sıkı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.(170) Yine Wang ve ark. çalışmasında podosite özgü bir protein olan nefrin proteini kaybının preeklampside ortaya çıktığı ve seviyelerinin proteinüri ile ilişkili olduğu bulunmuştur(171).

Birçok çalışma yetişkin insanlarda nefrin proteininin pankreatik ve lenfoid dokularda da bulunduğunu bildirmiştir.(150,151,172) Ancak ekstrarenal dokulardaki nefrinin fizyolojik rolü henüz bilinmemektedir. Nefrin mutasyonu olan bireylerde nörolojik, testiküler veya pankreatik fonksiyonlarda bir bozulma görülmemiştir(173).Bu bulgular nefrinin majör bir ekstrarenal fonksiyonu olmadığını düşündürmektedir. Son ve ark. çalışmasında serum nefrin düzeyleri ağır preeklampitik hasta grubunda kontrol grubuna göre 5 kat artmış olarak bulunmuştur(169). Bizim çalışmamızda da yine serum nefrin düzeyleri preeklampsinin şiddetiyle orantılı olarak hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Buradan sistemik dolaşımdaki nefrin proteinin bir kaynağı olduğu tahmin edilebilir ya da diğer bir ihtimal nefrin proteininin nefrondan geçerken renal tübüler sistemde yeniden emilime uğramasıdır.

Yang ve ark. çalışmalarında idrar nefrin ölçümü ile preeklampsi ve IUGG gelişiminin erken gebelik döneminde öngörülebileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmaya göre maternal idrar nefrin düzeyi ölçümü, birinci ve üçüncü trimesterde IUGG için bağımsız bir belirteç olabilir.

Garovic ve ark.(163) yaptıkları çalışmaya göre nefrin atılımını da içeren podositürinin,

aşık proteinüri ortaya çıkmadan ve preeklampsinin klinik özellikleri başlamadan subklinik renal hasarlanmayı gösterebileceği belirtilmiş. Yine benzer şekilde IUGG gelişimi için de idrar nefrin düzeyinin birinci ve ikinci trimesterde bir belirteç olabileceği Yang ve ark çalışmasında belirtilmiştir(16).

Çalışmamızda nefrin düzeyleri ile doğum haftası ve doğum ağırlığı korelasyonları incelendiğinde serum-idrar nefrin düzeyleri yükseldikçe doğum ağırlığı azalmakta ve doğum haftası küçülmektedir. Buradan artmış nefrin düzeylerinin düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi istenmeyen neonatal komplikasyonlarla birlikte olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda idrar ve serum nefrin düzeyleri hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı değerleriyle iyi bir korelasyon göstermiştir. Son ve ark. çalışmasında ise nefrin düzeyleri diastolik kan basıncıyla korelasyon gösterirken, sistolik kan basıncıyla korelasyon göstermemiştir.

Bizim çalışmamızda idrar ve serum nefrin düzeyleri serum kreatinin düzeyleri ile korelasyon göstermiştir. Son ve ark. çalışmasında da benzer olarak serum kreatinin düzeylerinin, idrar nefrin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bulunmuş. Buradan hareketle idrar nefrin düzeylerinin ağır preeklampitik hastalarda renal hasarın bir göstergesi olabileceği söylenebilir.

Yaptığımız bu çalışma preeklampsinin şiddetine göre hasta gruplaması yapıp nefrin düzeylerinin preeklampsinin şiddetiyle ilişkisinin incelendiği literatürdeki ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Ayrıca serum nefrin düzeyleri ile IUGG ilişkisi ilk kez çalışılmıştır.

6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Şubat 2013ve Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran 150 gebe kadının(30 hafif preeklampsi+IUGG, 30 ağır preeklampsi+IUGG, 30 normal fetal gelişimli hafif preeklampsi, 30 normal fetal gelişimli ağır preeklampsi, 30 normotansf normal fetal gelişimli kontrol grubu)dahil edildiği 'Preeklampsi ve İntrauterin gelişme geriliği olgularında kan ve idrar nefrin düzeylerinin karşılaştırılması) adlı çalışmamızın sonuçları şu şekilde sıralanabilir.

1. Doğumla ilgili parametrelerin karşılaştırılmasında doğumdaki gestasyonel hafta ve doğum ağırlığının IUGG olmayan ağır preeklampsi, hafif preeklampsi+IUGG ve ağır preeklampsi+IUGG gruplarında diğer iki gruba kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).
2. Sezeryan ile doğum oranlarında ise IUGG olmayan ağır preeklampsi, hafif preeklampsi+IUGG ve ağır preeklampsi+IUGG gruplarında diğer iki gruba kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olacak şekilde farklılık saptanmıştır.
3. Serum kreatinin değerleri IUGG olmayan ağır preeklampsi grubunda ve ağır preeklampsi+IUGG grubunda diğer 3 gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p<0,001$)

4. Serum ve idrar nefrin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki parametre için ağır preeklampsi+IUGG olan grup tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). IUGG olmayan ağır preeklampsi grubu ise IUGG olmayan hafif preeklampsi ve kontrol gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p<0,001$) hafif preeklampsi+IUGG grubuyla farklılık saptanmadı. Hafif preeklampsi + IUGG grubu kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu.
5. Serum nefrin düzeyi ve idrar nefrin düzeyi tüm deneklerin analizinde birbirleriyle çok iyi korelasyon göstermiştir. ($r=0,888$ $p<0,001$)
6. İdrar ve serum nefrin düzeyleri ile doğum haftası arasında negatif yönde iyi bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,621$ $p<0,001$) yine idrar ve serum nefrin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif yönde iyi bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,655$ $p<0,001$)
7. İdrar ve serum nefrin düzeyleri sistolik ve diastolik kan basınçlarıyla iyi korelasyon göstermiştir.
8. IUGG gebelikler için nefrin proteinin önemi yeni çalışmalarla desteklenmelidir. IUGG gebeliklerde nefrin yüksekliği etyopatogeneze ışık tutabilecek bir bulgudur. Bu bulgu IUGG ile preeklampsi gelişiminde aynı patofizyolojik mekanizmaların rol aldığı hipotezini destekler. IUGG gebelerin yönetiminde nefrin proteinin kullanımı için daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Magdy SM, Akolisa A, David G, Prabhudas RP, Jayasri B, Seymour LR. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, α -tocoferol and beta-carotene in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994; 171(1): 150- 7.
2. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS. Williams Obstetrics. 2005;22:761-70.
3. Eren N, Öztekin Z. Halk sağığının gelişimi, Bertan M, Güler Ç (eds):Halk sağığında temel bilgiler. Ankara Güneş Kitabevi 1999; 10-11.
4. T.C. Sağık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü: Ana Sağığı Ankara1992;37-39.
5. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy. 2004;23(2):171-89.
6. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterin growth restriction. Practise Bulletin No:134. May 2013.
7. Diderholm B. Perinatal energy metabolism with reference to IUGR & SGA: studies in pregnant women & newborn infants. Indian J Med Res 2009; 130:612-7.
8. Garite TJ, Clark R & Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004; 191 (2): 481–7.
9. Holmes RP, Holly JMP, Soothill PW. A prospective study of maternal serum insulin- like growth factor-I in pregnancies with appropriately grown or growth restricted fetuses. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:1273-8.
10. Nardoza LM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. Arch Gynecol Obstet 2012; 286 (1):1-13.
11. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. Am J Clin Nutr 2000; 7:1218–25.

12. Dessì A, Ottonello G, Fanos V. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (5):13-8.
13. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83(2):253-307.
14. Hauser PV, Collino F, Bussolati B, Camussi G. Nephrin and endothelial injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009 ;18(1):3-8.
15. Zhao S, Gu X, Groome LJ, Wang Y. Decreased nephrin and GLEPP-1, but increased VEGF, Flt-1, and nitrotyrosine, expressions in kidney tissue sections from women with preeclampsia. *Reprod Sci* 2009;16(10):970-9.
16. Yang GY, Lee AK, Park MH, Park HS, Ha EH, Chun SH, et al. Urinary nephrin: A new predictive marker for pregnancies with preeclampsia and small for gestational age infants. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56(1):22-8.
17. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Preeclampsia and the kidney: footprints in the urine. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):287-8.
18. Özeren S, Çorakçı A, Mercan R, Yücesoy İ. Preeklampsi Patogenezi ve Profilaksisi. *MN DOKTOR* 1996; 4(6): 365-9.
19. Scott R: Danforth Obstetrics and Gynecology. Hypertensive Disorders of Pregnancy J.B.Lippincott company. 9th ed. Philadelphia 2003, 257-71.
20. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States 1991–1997. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):289-96.
21. 7. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1-22.
22. Çiçek M.N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Gebelikte hipertansiyon, preeklampsi-eklampsi. Güneş Kitabevi, Ankara 2006, 451-65.
23. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL: Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; 567-609.
24. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(6):181-92.
25. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jackues DL, Sibai BM. Mild gestational

hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):979-83.

26. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, Vandorsten P, Klebanoff M, et al: Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339(10):667-71.
27. Krugner-Higby L, Luck M, Hartley D, Crispen HM, Lubach GR, Coe CL. High-risk pregnancy in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): a case of ectopic, abdominal pregnancy with birth of a live, term infant, and a case of gestational diabetes complicated by pre-eclampsia. *J Med Primatol* 2009;38(4):252-6.
28. Villar MA, Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(2):419-23.
29. Parrish MR, Wallace K, Tam Tam KB, Herse F, Weimer A, Wenzel K et al. Hypertension in response to AT1-AA: role of reactive oxygen species in pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24(7):835-40.
30. Albayrak M, Ozer A, Demir OF, Ozer S, Erkaya S. Complete mole coexistent with a twin fetus. *Arch Gynecol Obstet* 2010 ;281(1):119-22.
31. Chesley LC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995;65(3):423-5.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Practise Bulletin* No:33, Jan 2002.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Technical Bulletins. Hypertension in pregnancy. *ACOG Technical bulletin*. 1996;2(19):1-8.
34. Geijin HP, Dekker GA. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992;4(1):10-28.
35. Reubinooff BE, Schenker JG. Hellp syndrome: A syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1991;36(2):95-102.
36. Hallak M, James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy Management Options Hypertension in pregnancy. W.B.Saunders, second edition. Philadelphia 2006, 772-97.
37. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*. 1994;309:1395- 1400.

38. Morales-Vidal S, Schneck MJ, Flaster MS, Biller J. Stroke- and pregnancy-induced hypertensive syndromes. *Womens Health* 2011;7(3):283-92.
39. Valenzuela FJ, Pérez-Sepúlveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *J Pregnancy* 2012;10:1-8.
40. Roberts JM, Lan KY. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
41. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(5): 309-16.
42. Redman CW, Sargent IL, Roberts JM. Immunology of abnormal pregnancy and preeclampsia. *Chesleys Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed New York: Academic Press; 2009, p 129.
43. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and Pathogenesis of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-75.
44. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-4.
45. Redman CW. The placenta, pre-eclampsia and chronic villitis. In Redman CW, Sargent IL, Starkey PM (eds): *The Human Placenta*. Oxford: Blackwell Scientific, 1993: p 433–67
46. Karumanchi SA, Stillman IE, Lindheimer MD. Angiogenesis and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesleys Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York,: Academic Press, 2009, p 87.
47. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. in Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds.). *Obstetrics Normal And Problem Pregnancies* 3rd ed. New York, Churchill Livingston. 1996: 935-987.
48. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115(2):134-47.
49. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1177-84.
50. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FE, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int* 2005;67:2101-13.

51. Kong TY, DeWolf F, Robertson WB, Brosens 1. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;93(3):1049-59.
52. Koopmans CM, Blaauw J, van Pampus MG, Rakhorst G, Aarnoudse JG. Abnormal endothelium dependent microvascular dilator reactivity in pregnancies complicated by normotensive intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):66e1-6
53. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin immunopathol* 2007.;29: 151-62.
54. Roberts JM, Redman CW. Preeclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51.
55. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16(1):5-15.
56. Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara L. Increased concentration of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: A mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 1994;84(6):937-40.
57. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CW. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and preeclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100(10):943-9.
58. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(4):1025-34.
59. Serin İS, Özçelik B, Başbuğ M, Kılıç H, Okur D, Erez R. Predictive value of Tumor Necrosis Factor alpha in preeclampsia. *Eur J Obstet Gyn R B* 2002;104(1):86
60. Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, Tutuş A, Kaya E, Öktem O. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin-1 in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):551-5
61. Butterworth BH, Greer IA, Liston WA, Haddad NG, Johnston TA. Immunohistochemical localization of neutrophil elastase in term placenta decidua

and myometrium in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98(2):929-33.

62. Agarwal R, Loganath A, Roy AC, Wong YC, Ng SC. Expression profiles of interleukin-15 in early and late gestational human placenta and in preeclamptic Placenta. *Mol Hum Reprod* 2001;7(1):97-101.
63. Adams KM, Mandel Ls, Guthrie Ka, Atkinson MW. Interleukin 18 in the placenta of women with preeclampsia. *Am J Obst Gynecol.* 2003.;188(6):1234-7.
64. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J reprod Immunol* 2006; 70(1):83-91.
65. Rovere-Querini P, Castiglioni MT, Sabbadini MG, Manfredi AA. Signals of cell death and tissue turnover during physiological pregnancy, pre-eclampsia, and autoimmunity. *Autoimmunity.* 2007 ;40(4):290-4.
66. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004;122(4):369-82.
67. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111(5):649-58.
68. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992-1005.
69. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-9.
70. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest.* 1992;89(2):210-22.
71. Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Gueritore T, Miranda L, Biondi A et al. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):507-13.

72. Tayyar A, Tayyar AT, Abdülrezzak Ü, Kula M, Taş M, Tayyar M. Midtrimester amniyotik sıvı leptin ve endotelin-1 düzeylerinin preeklampsisi gelişimi ve öngörüsündeki rolü. J Turk Soc Obstet Gynecol 2012;9(1):37-41
73. Sağsöz N, Küçüközkan T. The effect of treatment on endothelin-1 concentration and mean arterial pressure in preeclampsia and eclampsia. Hypertens Pregnancy. 2003;22(2):185-91.
74. Chavarria ME, Lara-González L, González-Gleason A, García-Paleta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A. Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2003 ;188(4):986-92.
75. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. N Engl J Med.1990;323:478-80.
76. Meekins JW, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. Placental bed and uterine boundary vessels. Am J Obstet Gynecol. 1989;161:735-41.
77. Hayashi M. Aetiology of preeclampsia and thrombophilic genetic mutations. Clin Sci . 2003;105(3):269-71.
78. Carr DB, Epplein M, Johnson CO. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(3):965-72.
79. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK. Obstetric complications with GDM: Effects of maternal weight. Diabetes 1991;40(2):79-82.
80. Suhonen L, Teramo K: Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance. Acta Obstet Gynecol Scand. 1993;72(4):269-72.
81. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 2000; 95:1–12.
82. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83:801–7.
83. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet. 1993; 341:938–41.
84. Manning FA. Intrauterine growth retardation. Fetal Medicine. Principles and Practice. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317.
85. Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, Trumble A, Klebanoff MA. Birthweight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. Obstet Gynecol. 1999; 93(6):943-7.

86. Owen P, Harrold AJ, Farrell T. Fetal size and growth velocity in the prediction of intrapartum cesarean section for fetal distress. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(4):445-9.
87. Owen P, Khan KS. Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth restriction in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(5):536-40.
88. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(6):1044-9.
89. Potter EL & Craig J . Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. *Am J Clin Pathol* 1960;34(1):247-53
90. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23 (6):751-64.
91. Nardoza LM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286 (1):1-13.
92. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75(1):59-63.
93. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 847
94. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroiti R, Capel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: The effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176 (5):976-80.
95. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M, Norton HJ, Anderson WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn.* 1997; 17 (2):155-9.
96. Droste S. Fetal growth in aneuploid conditions. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35(1):119-25.
97. Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, Miller RC, Devers P, Watson WJ. Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol.* 2009; 26 (2):135-7
98. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, et al. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet.* 1993; 52(1):8-16.
99. Towner DR, Shaffer LG, Yang SP, Walgenbach DD. Confined placental

- mosaicism for trisomy 14 and maternal uniparental disomy in association with elevated second trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin and third trimester fetal growth restriction. *Prenat Diag.* 2001; 21(5): 395-8.
100. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(4):1452-8.
 101. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 2003; 349(23):2211–22.
 102. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.* 1995; 22(2):375–85.
 103. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol.* 1993; 82(4):481-6.
 104. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35(1):99-107.
 105. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia. Saunders. 1995, p 1-24.
 106. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18(4):613–23.
 107. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191 (3):700-7.
 108. Galan HL, Rigano S, Radaelli T, Cetin I, Bozzo M, Chyu J et al. Reduction subcutaneous mass, but not lean mass, in normal fetuses in Denver, Colorado. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(4): 839–44.
 109. Gainer J, Alexander J, McIntire D . Fetal growth velocity in women who develop superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(6):p170.
 110. Infant-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Ge´nin E, Guiguet M, Weinberg C et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth

restriction. *N Engl J Med.* 2002; 347(2):19–25.

111. McCowan LM, Craige S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in “idiopathic” small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(4):981–5.
112. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: General principles. *Am J Perinatol.* 2008; 25(7):385-97.
113. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104 (3):206-8.
114. Rode L, Hegaard HK, Kjoergaard H, Lars F, Tabor A, Ottesen B. Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(6):1309-15.
115. Stellato TA, Danziegr LH, Burkans D. Fetal salvage with maternal TPN: the pregnant mother as her own control. *J Parenteral Enteral Nutr* 1988; 12(4):412–3.
116. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health.* 1994; 84(2):1127–31.
117. Simpson JW, Lawless RW, Mitchell AC. Responsibility of the obstetrician to the fetus, 2. Influence of prepregnancy weight and pregnancy weight gain on birth weight. *Obstet Gynecol.* 1975; 45(5):481-7.
118. Zhu JL, Obel C, Bech BH, Hammer B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(6):1326-34.
119. Stonek F, Hafner E, Philipp K, Heffler LA, Bentz EK, Tempfer CB. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(2):363-8.
120. Khong TY, Pearce JM. The placenta in perinatal pathology. In: *Clinical perspectives.* Aspen, Rockville, 1987; pp 25–45
121. Regnault TL, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies—a review. *Placenta* 2002;23(3):119–29.
122. Fleisher A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 154(2): 806–13.

123. Robertson WB, Brosens I, Pijnenborg R, De Wolf F. The making of placental bed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1984; 18(2):255–66.
124. Kotini A, Avgidou K, Koutlaki N, Sigalas J, Anninos P, Anastasladis P. Correlation between biomagnetic and Doppler findings of umbilical artery in fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2003; 23(4):325-30.
125. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(1):40-9.
126. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84(3): 165-74.
127. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Impact of asymmetric versus symmetric fetal growth restriction on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(3):321-7.
128. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(1):295–307.
129. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customized antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106(4):309-17.
130. Jensen OH, Larsen S. Evaluation of symphysis fundus measurements and weighing during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991; 70(1):13-6.
131. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch J. Clinical measurements of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1983; 61(4):438-43.
132. Harding K, Evans S, Newnham J. Screening for the small fetus: a study of the relative efficacies of ultrasound biometry and symphysiofundal height. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995; 35(1):160–4.
133. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4(1):34–48.
134. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol.* 1992; 80(2):1030–8.
135. Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M. Predictive value of the femur length

to abdominal circumference ratio in diagnosis of intrauterine growth retardation. *Isr J Med.* 1991; 27(2):131–3.

136. Verburg BO, Steegers EAP, Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hoffman A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: Longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(4):388-96.
137. Peipert JF, Donnenfeld AE. Oligohydramnios: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991; 46(6):325-39.
138. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162(2):387-91.
139. Botosis D, Vrachnis N, Christodoulakos G. Doppler assessment of the intrauterine growth-restricted fetus. *Ann N Y Acad.* 2006; 1092(4):297–303.
140. American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion No. 316, October 2005.
141. Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(4):499-504.
142. American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal macrosomia. Practice Bulletin No. 22, November 2000.
143. Butt FT, Ahmed B. The role of antepartum transabdominal amnioinfusion in the management of oligohydramnios in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(2):453–7.
144. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208 (2):130.e1-6.
145. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1): 501-14.
146. Morrison JL, Duffield JA, Muhlhausler BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(2):669–77.

147. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol*. 2010; 34(2):207–10.
148. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83(2):253-307.
149. Obeidova H, Merta M, Reiterova J, Maixnerova D, Stekrova J, Rysava R, et al. Genetic basis of nephrotic syndrome: review. *Praque med Rep* 2006; 107(1):5-16.
150. Palmen T, Ahola H, Palgi J, Aaltanen P, Luimula P, Wang S, et al. Nephlin is expressed in the pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2001; 44(10):1274-80.
151. Zanone MM, Favaro E, Doublier S, Lozanoska-Ochser B, Deregibus MC. Expression of nephlin by human pancreatic islet endothelial cells. *Diabetologia* 2005;48(2):1789-97.
152. Camussi G, Mariano F, Biancone L, Montrucchio G, Vercellone A. Effect of cytokines of the cytoskeleton of resident glomerular cells. *Kidney Int Suppl* 1993; 39:32-6.
153. Garg P, Verma R, Holzman LB,. Slit diaphragm junctional complex and regulation of the cytoskeleton. *Nephron exp Nephrol* 2007;106(2):67-72.
154. Inchimura K, Kurihara H, Sakai T. Actin filament organization of foot processes in vertebrate glomerular podocytes. *Cells Tissue Res* 2007;329(2):541-57.
155. Schlondorff J. Nephlin AKT's on actin: The slit diaphragm-actin cytoskeleton signaling network expands. *Kidney Int* 2008;73(3):524-6.
156. Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G, Lupia E, Biancone L, Coanldi PG, et al. Nephlin redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 2001; 158(5):1723-31.
157. Zhu J, Sun N, Aoudjit L, Li H, Kawachi H, Lemay S, et al. Nephlin mediates actin reorganization via phosphoinositide 3-kinase in podocytes. *Kidney Int* 2008; 73(5):556-66.
158. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5):649-58.

159. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, Lucinda J, Yu KF, et al. Circulating antiangiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
160. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, et al. Neutralisation of circulating vascular endothelial growth factor by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003; 278:12605-8.
161. Collino F, Bussolati B, Gerbaudo E, Marozio L, Pelissetto S, Benedetto C, et al. Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(5):F1185-94.
162. Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, Gray CE, Hall P, Sugimoto H, et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1136-43.
163. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):320.e1-e7.
164. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz SG, Averbach M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1994;83(3):357-61.
165. Atrash HK, Konin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1055-60.
166. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2):642-8.
167. Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in pre-eclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(2):1695-1700.
168. Report of the National High Blood Pressure education program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1-22.
169. Son GH, Kwon JY, Lee S, Park J, Kim YJ, Yun B, et al. Comparison of serum and urinary nephrin levels between normal pregnancies and severe preeclampsia.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;166(2):139-44.
170. Aita K, Etoh M, Hamada H, Yokoyama C, Takahashi A, Suzuki T, et al. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia. *Nephron clinical practice* 2009;112(2):65-70.
 171. Wang Y, Zhao S, Loyd S, Groome LJ. Increased urinary excretion of nephrin, podocalyxin and betaig-h3 in women with preeclampsia. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2012;302:1084-9.
 172. Astrom E, Rinta-Valkama J, Gylling M, Ahola H, Miettinen A, Timonen T, et al. Nephrin in human lymphoid tissues. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2006;63(6):498-504.
 173. Kuusniemi AM, Kestila M, Patrakka J, Lahdenkari AT, Ruotsalainen V, Holmberg C, et al. Tissue expression of nephrin in human and pig. *Pediatric Research* 2004;55(1):774-81.
 174. Üstün YE, Doğan K, Türkçüoğlu I, Üstün Y, Meydanlı MM, Kafkaslı A. Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi olgularında hemoglobin ve trombosit düzeylerinin karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2007;15(3):93-8.
 175. Moran P, Davison JM. Clinical management of established pre-eclampsia. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999; 13: 77-93.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Fatma ÖZDEMİR'e ait “**Preeklampsi ve İntrauterin Gelişme Geriliği Olgularında Kan ve İdrar Nefrin Düzeylerinin Karşılaştırılması**” adlı çalışma, jürimiz tarafından **Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih
...../...../2014

Başkan :.....

Üye :.....

Üye :.....