T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

PLASENTAL GROWTH FAKTÖR VE UTERİN ARTER DOPPLER İNDEKSLERİNİN KOMBİNE TARAMA TESTİ İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN İSKEMİK PLASENTAL HASTALIKLARI ÖNGÖRME ETKİNLİĞİ

DR.GÜLNAR NURİYEVA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2016

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

PLASENTAL GROWTH FAKTÖR VE UTERİN ARTER DOPPLER İNDEKSLERİNİN KOMBİNE TARAMA TESTİ İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN İSKEMİK PLASENTAL HASTALIKLARI ÖNGÖRME ETKİNLİĞİ

DR.GÜLNAR NURİYEVA

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ö. E. Doğan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**

KISALTMALAR ..... **ii**

TABLO LİSTESİ ..... **iii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **iv**

GRAFİK LİSTESİ ..... **v**

ÖZET ..... **vi**

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) ..... **vii**

1.GİRİŞ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1 Gebeliğin hipertansif hastalıklarının sınıflandırması **3**

2.1.1 Preeklampsi – Eklampsi **3**

2.1.1.a Preeklampsi tanı kriterleri **3**

2.1.1.b Eklampsi **4**

2.1.2 Kronik Hipertansiyon **4**

2.1.3 Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Superempoze Preeklampsi-Eklampsi **5**

2.1.4 Gestasyonel Hipertansiyon **5**

2.2 Preeklampside Risk Faktörleri **5**

2.3 Preeklampsi patofizyolojisi **6**

2.3.1 Anormal plasentasyon **7**

2.3.2 Endotelial disfonksiyon **8**

2.3.3 Anjiyojenik faktörler **9**

2.3.3.1 Pregnancy - associated plasma protein A (PAPP-A) **9**

2.3.3.2 Fetal hemoglobin ve α_1 mikroglobulin **10**

2.3.3.3 Plasental büyüme faktörü (PlGF)..... 10

2.3.4 Genetik ve çevresel faktörler 11

2.4 Preeklampside Klinik Bulgular 13

2.4.1 HELLP sendromu..... 15

2.4.2 Preeklampside feto-maternal izlem..... 15

2.4.3 Umblikal arter Doppler Ultrasonografi incelemesi 15

2.5 Uterin arter Doppler incelemesi 17

2.6 İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı..... 20

2.7 Kombine Test 22

2.8 Preeklampsi Tedavisi 23

3.AMAÇ 25

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... 26

4.1 Araştırma Gruplarının Belirlenmesi..... 26

4.2 Uterin arter ölçüm tekniği 27

4.3 Arteryel Kan Basıncı Ölçüm Kriterleri 28

4.4 Serum örneklerinin Toplanması ve Çalışılması 28

4.5 İstatistiksel analiz..... 31

5. SONUÇLAR 32

6. TARTIŞMA 42

6. KAYNAKLAR 44

7. EKLER..... 51

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım: Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Yakup Erata, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattın Altunyurt, Prof. Dr. Ömer Erbil Doğan, Doç. Dr. Hasan Bahadır Saatli, Doç. Dr. Recep Emre Okyay, Yrd. Doç. Dr. Sefa Kurt, Uzm. Dr. T.Canbaxışov, Uzm. Dr. Erkan Çağlıyan, Uzm. Dr. Semir Köse, Uzm. Dr. Nuri Yıldırım ve 4 sene birlikte çalıştığım, uzmanlık eğitim sürecinin zorluluklarını paylatığım tüm asistan arkadaşlarıma derinden teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındakı katkılarından dolayı başta sayın hocalarım Prof. Dr. Ömer Erbil Doğan, Prof. Dr. Sabahattın Altunyurt, Tıbbi Biyokimya öğretim üyesi Prof. Dr. Huray İşlekel, biyoistatistik bölümünden Prof. Dr. Hülya Ellidokuz 'a teşekkür ederim. Ayrıca tezimin fikir aşaması dahil her aşamasında sonsuz katkıda bulunan, beni destekleyen ve tezin yürütülmesinde çok büyük özveri gösteren Uzm. Dr. Semir Köse ' ye teşekkür ederim.

Proje desteği için Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kuruluna teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında ve benim bugünlere ulaşmamda sonsuz emeği olan annem, babam ve kardeşime verdikleri destek, değer ve güç için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Gülnar Nuriyeva

KISALTMALAR

MmHg : Millimetre civa

MHC : majör histokompatibilite kompleksi

PE : Preeklampsi

KB : Kan Basıncı

NST : Non-stress test

VEGF : Vasküler endoteliyal büyüme faktörü

PlGF : Plasental büyüme faktörü

TNF – α : Tümör nekroz faktör - α

AT : Anjiotensin

PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein – A

IUGK : Intrauterin Gelişme Kısıtlılığı

ROC : Reactive Oxygen Species

GDM : Gestasyonel Diabetus Mellitus

AC : Abdomen Çevresi

TDA : Tahmini Doğum Ağırlığı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preeklampsi patogenezinin özeti..... 13

Tablo 2. Şiddetli preeklampsi kriterleri..... 14

Tablo 3. İUGK etiyolojisinde rol alan faktörler..... 21

Tablo 4. Bireysel preeklampsi risk profili belirlenmiş hastalarda önerilen tedavi..... 24

Tablo 5. Tüm gebelik sonuçları..... 33

Tablo 6. Sosyo-demografik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması..... 34

Tablo 7. Gestasyonel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması..... 35

Tablo 8. Sağ ve sol uterin arter çentiklenmesinin prognoza etkisi..... 36

Tablo 9. İskemik plasental hastalık gelişmiş grupun değişkenlerinin grup içi karşılaştırılması..... 37

Tablo 10. Nullipar ve multipar olguların değişkenlerinin karşılaştırılması..... 38

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Serum PLGF standart grafiği 31

Grafik 2: Boxplot eğrisi 39

Grafik 3: Roc eğrisi 40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Normal plasenta 6

Şekil 2: Spiral arter yeniden yapılanma bozuklukları. 8

Şekil 3: PI, RI ve S/D ölçülmesi..... 16

Şekil 4: Normal ve anormal umblikal arter trasesi..... 17

Şekil 5: Normal ve anormal uterin arter trasesi..... 18

Şekil 6: I trimester ense saydamlığı ölçümü..... 22

Şekil 7: PLGF standartlarının seri dilüsyon ile hazırlık şeması 29

ÖZET

PLASENTAL GROWTH FAKTÖR VE UTERİN ARTER DOPPLER İNDEKSLERİNİN KOMBİNE TARAMA TESTİ İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN İSKEMİK PLASENTAL HASTALIKLARI ÖNGÖRME ETKİNLİĞİ

Amaç: Rutin kombine tarama testine eklenecek uterin arter doppler indeks ve plasental growth faktör maternal serum düzey tayininin iskemik plasental hastalıkların öngörüsündeki etkinliğini araştırmak.

Yöntem: : Prospektif gözlemsel çalışmamız Eylül 2014 ile Eylül 2015 tarihleri arasında değerlendirilen 465 gebeye ait sonuçları içermektedir. Hastalar Grup I kontrol grubu (n:378) ve Grup II iskemik plasental hastalık saptanan hastalar (erken başlangıçlı preeklampsi (n:4), geç başlangıçlı preeklampsi (n:11) ve intrauterin gelişme geriliği (n:19)) olarak 2 grupta incelendi. Ayrıca Grup II kendi içinde **Grup II a** (erken başlangıçlı preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği olan olgular) ile **Grup II b** (geç başlangıçlı preeklampsi) olarak alt gruplara ayrılarak ileri değerlendirmeler yapıldı.

Bulgular: Çalışmamız 465 hastanın gebelik sonuçları ile tamamlanmıştır. Çalışma kriterlerine uymayan hastaların sonuçları çıkarıldıktan sonra 412 hastanın gebelik sonucuyla tez yazılmıştır.378 kontrol (%91.7) ve 34 hastalık grubu (%8.3) sonuçları karşılaştırılmıştır. VKİ, sistolik kan basıncının, sol uterin arter ve ortalama uterin arter PI değerlerinin, PAPP-A, plasental growth faktör değerleri ve fetal ağırlığın gruplararası anlamlı olarak farklı olduğu izlenmiştir.

Sonuç: Birinci trimester uterin arter doppler incelemesi ve maternal serum plasental growth faktör düzey tayini iskemik plasental hastalıkları öngörmede etkindir.

Anahtar kelimeler: preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, plasental growth faktör.

SUMMARY

MEASURING PLACENTAL GROWTH FACTOR AND UTERINE ARTERY DOPPLER INDICES FOR THE PREDICTION OF ISCHEMIC PLACENTAL DISEASES DURING THE FIRST TRIMESTER COMBINED TEST

Objective We aim to evaluate whether adding measurement of uterin artery indices and maternal serum placental growth factor levels could predict ischemic placental disease(IPD) cases, during the first trimester combined screening.

Methods: During this prospective observational study 465 patients were included between September 2014 and September 2015. Patients were categorized as 2 groups: **Group I** - control group (n:378) and **Group II** disease group [early preeclampsia (n:4), intrauterin growth restriction(n:19) and late preeclampsia(n:11)]. Group II was also divided as subgroups, **Group IIa (** early preeclampsia and intrauterin growth restriction) and **Group II b** (patients with late preeclampsia (11) according to the recent hypothetical IPD definitions.

Results: Our study were include obstetric results of 465 patients. After excluding the results of patients don't meet the study criteria thesis were written with the results of 412 patients. 378 (%91.3) of them were control group and 34 (%8.7) were disease group. BMI, systolic blood pressure, left uterin artery PI, mean uterin artery PI, placental growth factor, PAPP-A and fetal weight were significant differences between control and disease group.

Conclusion: Combining uterine artery doppler evaluation and maternal serum placental growth factor levels provide effective tools for prediction of ischemic placental diseases during first trimester combined screening.

Key words: preeclampsia, intrauterin growth restriction, placental growth factor.

1. GİRİŞ

Preeklampsi gebelikte rastlanan en önemli komplikasyondur. Rastlanma sıklığı %3-8 olup maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin major nedenlerindendir. Tüm dünyada maternal mortalitenin %18 ve fetal mortalitenin %40-dan sorumludur. Bu nedenle preeklampsi öngörüsü ve tedavisi obstetrinin en önemli sorunlarındandır. (1-5)

Preeklampsi 'teorilerin hastalığı' olarak bilinmekte ve ilk olarak 3000 yıl M.Ö Mısırlılar tarafından gebeliğe bağlı hastalık olarak belirtilmiştir. Hastalığın 2 aşamada geliştiği düşünülmektedir. Birinci aşama plasentasyon döneminde ekstravillöz trofoblastların uterus kas tabakasındakı spiral arteriollara invazyon defekti ile karakterize olunur. Bu aşamada gelişen oksidatif stress faktörleri plasental vasküler fonksiyonu bozmakta, enflamasyon, apoptosis gibi destruktif olayların sonucunda plasental kan perfüzyonu yeteri kadar olmamaktadır. Sonuç olarak utero-plasental kan akımı azalmakta ve intrauterin gelişme geriliği izlenmektedir. (6)

İkinci aşama gebeliğin 20. haftasından sonra klinik bulguların ortaya çıktığı, proteinuri ve hipertansiyonun geliştiği dönemdir. Bu aşamada hastalık ilerlerse, beyinde anjiospazm gelişmesi ve beyin ödeminin oluşması sonucunda hasta epileptik nöbet - eklampsi geçirebilir.

Preeklampsi 20 gebelik haftasından sonra *de novo* hastalık olarak proteinurinin eşlik ettiği hipertansiyonla kendini belirtmektedir. Hipertansiyon tanımı 4 saat aralıkla bakılmış 2 kez sistolik kan basıncı 140 mm Hg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncı 90 mm Hg ve üzeri olmasıdır. Proteinuri idrarla günlük 300 mg ve üzeri protein atılımıdır. Proteinurinin hastalığın tanımındaki prediktif değerinin yüksek olmasına rağmen hastalığın şiddetiyle korele değildir. (7)

Hastalığın daha ağır tezahürü Hemoliz, Karaciğer fonksyon testlerinin artması ve Platalet sayının azalmasıyla ortaya çıkan (HELLP sendromudur).

Preeklampsi kliniğini araştırdığımız zaman hastalık kendini erken başlangıçlı (< 34 hafta) ve geç başlangıçlı (> 34 hafta) olarak 2 aşamada belirtmektedir. Hastalığın kendini farklı klinik bulgular ve laboratuvar değerlerde göstermesi, ortaya çıktıktan sonra hem hasta hemde klinisyen için oluşturduğu sorunlar göz önünde bulundurularak preeklampsi öngörüsü, erken tanı ve tedavi, doğru klinik yaklaşım modeli oluşturmak, uzun süredir perinatoloji alanındakı çalışmaların ana konusu olmaya devam etmektedir.(1,8)

Plasentanın doğumundan sonra hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularının hızlıca gerilemesi, preeklampsi öngörü ve/veya tanısı amaçlı plasental kaynaklı belirteçlerin kullanımını ilgi alanına çevirmiştir. Bazı algoritmalar aynı anda klinik değerleri (uterin arter doppler, klinik risk faktörlerini) de plasental belirteçlerle birlikte değerlendirmeyi önermektedir.

Tez çalışmamızda ilk trimester kombine tarama testi amaçlı kliniğimize başvuran hastalarda bakılan uterin arter Doppler indeksleri ve plasental growth faktör değerlerinin kombine test sonuçlarıyla korele edilerek, bu sonuçların preeklampsi öngörü ve/veya tanısındakı rolü araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte ortaya çıkan hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %6-8 de görülmekle birlikte, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır.(9) Son 10 yılda yapılan çalışmalar sorunun başka bir tarafını da ortaya konmaktadır. Gebeliği sürecinde herhangi hipertansif hastalığı ortaya çıkmış olan hastaların hayatının ilerleyen dönemlerinde farklı kardiyo-vasküler hastalıklarla karşı-karşıya kalma ihtimalinin arttığı ortaya çıkmıştır. Preeklampsi dinamik bir süreçtir ve hafif preeklampsi tanısı yalnız tanı konulduğu anda geçerlidir. Hastalığın gidişatını öngörmek imkansızdır.(10)

2.1 Gebeliğin hipertansif hastalıklarının sınıflandırması

2000 yılında Ulusal Yüksek Kan basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) Çalışma Grubu tarafından oluşturulan modele göre gebeliğin hipertansif hastalıkları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

2.1.1. Preeklampsi - Eklampsi

Hipertansif hastalık öyküsü olmayan kadında gebeliğin 20 haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinuri veya son organ disfonksiyonu gelişmesi olarak tanımlanır.(11)

2.1.1.a Preeklampsi tanı kriterleri

Normotansif bir gebede 20.gestasyon haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg olması veya diastolik kan basınıcının ≥ 90 mmHg olması ve en az dört saat ara ile iki ölçümde kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi veya

- 20. gestasyon haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥160 mmHg olması veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması ve

- Yeni gelişmeye başlayan proteinuri varlığı

- Proteinuri ≥ 300 mg/24 saatlik idrar örneği veya

- protein (mg/dl)/creatinine (mg/dl) oranı ≥ 0.3 veya
- kantitatif ölçüm uygun olmadığında dipstick yöntemi ile ≥ 1 + protein saptanması

- 20. gestasyon haftasından sonra proteinurinin eşlik etmediği hipertansiyonu olan hasta grubunda aşağıdakı klinik tabloların herhangi birinin bulunması:

- Trombositopeni (platelet sayısı < 100.000/μL)
- Progresif seyreden renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin düzeyinin >1.1 mg/dl olması ya da serum kreatinin konsantrasyonunun renal hastalığın olmadığı durumlarda iki katına çıkması)
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu (karaciğer transaminaz değerlerinin normal konsantrasyonlarının iki katına çıkması)
- Pulmoner ödem
- Serebral ve vizüel semptomlar

2.1.1.b Eklampsi

Diğer nedenlere bağlanamayan, yeni başlanğıçlı, jeneralize, tonik - klonik konvülziyonların başlanması veya koma tablosunun preeklampsiye eşlik ettiği klinik tablo *eklampsi* olarak tanımlanır. Maternal morbidite ve ölümlerle yakından ilişkili ciddi bir durumdur.

2.1.2 Kronik Hipertansiyon

Gebelikten veya 20. gestasyon haftasından önce mevcut olup ve postpartum 12. haftadan sonrada devam eden hipertansiyon olarak tanımlanır.

2.1.3 Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Superempoze Preeklampsi - Eklampsi

Kronik hipertansiyon zemininde tansiyon değerlerinin anormal düzeylere yükselmesi ile birlikte yeni başlayan proteinüri veya preeklampsinin diğer bulgularının (karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük trombosit sayımı ≤100.000) gözlenmesi ile tanı konulur. Sıklıkla intrauterin gelişim kısıtlılığı eşlik etmektedir.(12)

2.1.4 Gestasyonel Hipertansiyon

20. gestasyon haftasından sonra ilk kez saptanan KB ≥ 140/90 mmHg olduğu, proteinüri veya preeklampsiye ait diğer tanısal özelliklerin olmadığı klinik tablodur. Ancak bazı gestasyonel hipertansiyon hastalarında preeklampsiye özgü proteinüri veya son-organ disfonksyonu gelişebilmektedir. Bu durumda *preeklamptik* olarak kabul edilir. Preeklampsinin gelişmediği olgularda postpartum 12. haftadan önce tansiyon değerlerinin normale dönmesi durumunda *geçici hipertansiyon* olarak tanımlanır.(12)

2.2 Preeklampside risk faktörleri

Genç hasta, nulliparite, ileri yaş, kronik hipertansiyonu mevcut olan hastalarda preeklampsi gelişme ihtimali artmıştır. (13) Obezite, preeklampsi için kesin risk faktörüdür ve vücut kitle indeksinin artmasıyla preeklampsi riski artmaktadır.(14) Birinci derece akrabalarında preeklampsi öyküsü mevcut olan hastalarda preeklampsi gelişme ihtimali 2-4 kat artmaktadır. Kronik hipertansiyon, preeklampsi öyküsü, pregestasyonel diabetus mellitus, trombofili zemininde gelişen hastalıklarda, çoğul gebeliklerde, önceki gebeliğinde gebeliğin hipertansif hastalığı öyküsü ve/veya önceki gebeliklerde kötü sonuç (ablatio placenta, intrauterin gelişme kısıtlılığı, intrauterin mort fetalis) mevcut olan hastalar preeklampsi gelişmesi açısından yüksek risk grubundalar. (15-18)

Son yıllar dikkat çeken bir konu daha - yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ve bu yolla oluşan gebeliklerin sayının artmasıdır. 40 yaş üstü kadınlar, ilk gebeliklerindeki infertil kadınlar ve gamet donasyonu ile (donör inseminasyon veya oosit donasyonu) hamile kalan kadınlarda

yardımcı üreme tekninklerinin maternal ümmun sistemi üzerindeki tartışmalı etkisinin preeklampsi riskini artırdığı gösterilmiştir.(15, 19, 20)

2.3. Preeklampsi patofizyolojisi

Preeklampsi öngörüsü ve tedavisi yönünde yapılan çoksayılı çalışmaya rağmen preeklampsi insidansı artmakta ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1988 yılında preeklampsi görülme sıklığı her 1.000 doğumda 23.6 iken, 2004 yılında bu rakam 1.000 doğumda 29.4 e yükselmiştir.(21) Dünya genelinde tüm doğumlar için preeklampsi insidansı %2-3 dür. (22)

Altta yatan neden net olarak belli olmamakla birlikte preeklampsinin bir plasental gelişim anomalisi sonucunda olduğuna inanılmaktadır. Özellikle erken gebelikte bozulmuş plasental fonksiyon üzerinde durulmaktadır. Bu kısımda preeklampsi patofizyolojisini açıklamakta en çok kabul görmüş teoriler üzerinde durulacaktır. (23)



Şekil 1. Normal plasenta

2.3.1 Anormal plasentasyon

Gebelik sırasında uterusa giden kan akımında artış olmasına rağmen intrauterin fetoplasental dokuların artmış oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterus muskuler tabakadakı uç vasküler yapıların uğradığı değişikliklere remodelling denir.

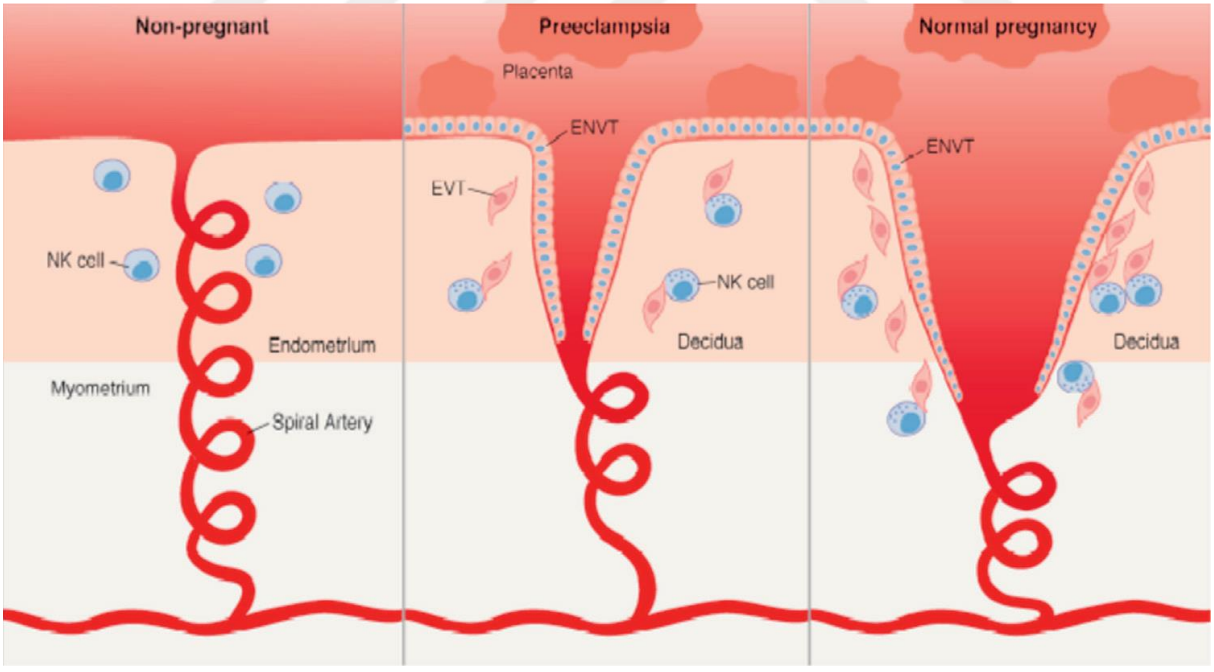
Spiral arterler ekstravillöz trofoblastlarca invaze edilip düşük dirençli, yüksek akımlı arterlere dönüştürülür. Preeklampsi patogenezinde suçlanan anormal plasentasyon ikibasamaklı bir teori olarak anılmaktadır ve ilk basamağı anormal remodelling süreci oluşturmaktadır. (24)

Remodelling implantasyonla aynı zamanda başlamaktadır. Normal gebelikte sitotrafoblastlar, implantasyon bölgesinden göç ederek maternal spiral arterlerin tunika mediasını invaze eder ve arterlerde endotel ile yer değiştirirler. Bu sürece pseüdovaskulrizasyon denir.(25) Bu süreçte trofoblastlarda adezyon molekülleri, ekstrasellüler matrix proteazları ve majör histokompatibilite kompleks (MHC) molekülleri gibi birçok molekülün ekspresyonunda değişiklikler olur. (26) Örneğin trofoblastlar epitelial hücreler için karakteristik olan adezyon moleküllerinin (integrin alfa 6/beta 1, integrin alfa V/beta 5 ve E-cadherin) ekspresiyonundan, endotel hücrelerde görülen (integrin alfa 1/beta 1, alfa V/beta 3 ve VE-cadherin) ekspresiyonuna geçerler. Preeklampside trofoblastlarda yüzey adezyon moleküllerinin yetersiz dönüşümü sayesinde yeterli arteryel invazyon ve pseüdovaskulrizasyon gerçekleşemez. (27) Remodelling plasentanın oksijen ihtiyacının aniden arttığı gebeliğin 10-12 haftasında gerçekleşmektedir. Daha derin myometrial segmentlerin remodellingi oksijen ihtiyacının ani artışından sonra yaklaşık 15-16 cı haftalarda gerçekleşir. (28) Bu aşamadaki kusurlu remodelling preeklampsi patofizyolojisndeki önemli aşamadır ve ileride utero-plasental kan akımının azalması, yetersiz plasental perfüzyon ve bunun klinik bulgularıyla ortaya çıkmaktadır. Bu hipoksi ve reoksijenizasyon atakları oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres sonucunda sinsityal yapıda nekrotik ve apoptik bozulma oluşmakta ve enflamatuvar sitokinlerin yapımını hızlandıran çeşitli maddelerin intravillöz alandan maternal sirkülasyona salınmasına neden olmaktadır. Bu maddelerin maternal sirkülasyona geçmesinden sonraki aşama preeklampsi patofizyolojisinin ikinci aşamasıdır ve preeklampsi hastalık olarak ele alındığında,bu aşama lokal hastalıktan sistemik hastalığa geçiş noktasıdır.(29)

2.3.2. Endotel Disfonksiyonu

Plasental hipoksi/iskemi sonucu maternal dolaşıma salınan bir çok mediatör, maternal vasküler endotel hücrelerini etkilemektedir. (30) Yapılmış olan çalışmalar, preeklamptik gebelerde maternal dolaşımda endotelial hücre aktivasyonuna bağlı olarak von Willebrand faktör, plazma hücresel fibronektin, trombomodulin ve endotelin - 1 gibi mediatörlerin seviyesinde artış olduğunu göstermektedir. (31)

Preeklampside endotelial hücrelerin bazı fonksiyonlarında da bozulma olmaktadır. Preeklamaptik ve normal gebelerin doku örneklerinde endotel bağımlı vazodilatasyonun in vitro karşılaştırıldığı çalışmalarda, preeklamptik gebelerin dokularında azalmış endotel bağımlı dilatasyon tespit edilmiştir. (32,33) Ayrıca endotelial hücrelerin disfonksiyonu sonucu antikoagülatör, anti-platelet ve fibronilitik görevleride etkilenir ve preeklamptik gebelerde koagulasyona yatkınlık izlenir. Obezite, trombotik hastalık, kronik hipertansiyon öyküsü ve kronik hastalıkların mevcut olması endotelial disfonksiyonu daha da artırmaktadır. (34)



Şekil 2. Spiral arter yeniden yapılanma bozuklukları.

Gebelik sırasında plasentanın alt kısmında yerleşen spiral arterler fizyolojik olarak yeniden yapılanırlar. Bu yeniden yapılanma dilatasyon, internal elastik laminanın ve düz kasın kaybından oluşmaktadır. Yeniden yapılanma myometirumun orta 1/3 ne yani myometrial desidual junctiona yakın vasküler düz kas kaybına kadar devam etmektedir. Bu alan normal menstrüel siklüs sırasında

menstrüel endometrial doku kaybının terminal noktasıdır. Preeklampside bu yeniden yapılanma sona kadar devam etmemektedir. Sonuç olarak terminal dilatasyon desidua boyunca devam etmemekte ve vasküler fonksiyonel sfinkter intakt kalmaktadır. (35)

2.3.3. Anjiyojenik faktörler

Plasental hipokside, hipoksiye yanıt olarak plasentadan salınan ve endotelial disfonksiyon ile hipertansiyon ve proteinuri gibi klinik durumların ortaya çıkmasına neden olan bazı patojenik faktörler maternal dolaşıma geçer. Bunlar arasında daha çok incelenmiş olanları vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörüdur (PlGF). VEGF ve PlGF her ikisi proanjiyojenik faktörlerdir ve aynı zamanda endoteliyal hücrelerin fonksiyon devamlılığından da sorumludurlar. Bu mediatörler, preeklamptik hastalarda dolaşımda çözünebilir fms-benzeri tirozinkinaz -1 (s-Flt1) artmış düzeylerinin keşfiyle daha bir önem kazanmışlar. sFlt -1 hem VEGF hemde PlGF nin dolaşımdakı çözünebilir reseptörü olup , maternal plazmada artmış VEGF ve PlGF nü bağlayarak plazmada bu mediatörlerin serbest formlarının artmasını önlemektedir. Bu da VEGF ve PlGF anjiojenik stimulasyonda ve endoteliyal hücre regülasyonundakı rolünü kısıtlamaktadır. (36)

Hücre kültürlerinde ve plasental dokularda yapılmış olan in vitro çalışmalar sFlt-1'in, azalmış oksijenizasyona yanıt olarak plasental villüs hücrelerinden ve trofoblastlardan salındığını göstermiştir. (35) sFlt-1 üretimi hipoksi uyarılabilir faktör -1 tarafından regüle edilir gibi görünse de tümör nekroz faktör - α (TNF - α) ve anjiotensin II tip 1 reseptörüne (AT I -AA) karşı gelişen agonistik otoantikorlarda bu işte görev almaktadırlar.(37)

Anjiojenik faktörlerin plasental iskemik hastalıklar ve preeklampsi patofizyolojisindeki rolü yapılan *in vivo* çalışmalarla da desteklenmektedir. Gebe ratlarda yapılan bir çalışmada, deneylere kronik olarak sFlt -1 enjeksiyonu yapılmış ve preeklamptik gebelerin plazma düzeyinde izlenen sFlt-1 düzeyleri sağlanmıştır. Bu ratlarda VEGF ve PlGF serbest formlarının azaldığı ve hipertansiyon ve proteinurinin geliştiği tespit edilmiştir.(37)

2.3.3.1 Pregnancy-associated protein A (PAPP-A)

PAPP-A plasentadan salgılanan ve preeklampsi patofizyolojisindeki rolü yaklaşık 30 yıldır araştırılan bir glikoproteindir. (38) Gebelerde maternal serum düzeyinin arttığı izlenmektedir. PAPP-A gebeliğin 11^0 - 13^6 haftaları arasında serum serbest β - human chorionic gonadotropin

(fβ-hCG) ve ense kalınlığı ile kombinasyonu, trizomi 21,18 ve 13 taramasında kullanılmaktadır.(39) Normal değeri 1.0 MoM. Normal kromozom yapısı olan fetüslerde birinci trimester düşük PAPP-A düzeyi preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (İUGR), SGA ve preterm doğum eylemi riskinin arttığını gösterdiği düşünülmektedir.(40-43)

PAPP-A preeklampsi öngörüsünde prediktif ve biyokimyasal diagnostik markır olarak tekbaşına kullanıldığında tarama performansı yaklaşık %10-20' dır.(44-46) Doppler usg ile kombinasyonu bu oranı %70-lere kadar artırmaktadır (%5 yalancı pozitif). Sonuç olarak plazma PAPP-A düzeyi preeklampsi ve HELLP gibi gebelik komplikasyonlarının risk artışını gösterse de, hastalığın şiddetini göstermede prediktif değildir. (47)

2.3.3.2 Fetal hemoglabin ve α_1-mikroglobulin

Son çalışmalar ekstrasellülar serbest hemoglobinin (HbF) preeklampsi patogenezinde rolü ola bileceğini göstermektedir. Hem ve radikal markır α_1 - mikroglobulin (A1M) fizyolojik olarak HbFe karşı koruyucu agonistlerdir. Onların serum konsantrasyonları erken prediktif değer olarak kullanılabilir. Preeklampsi olgularında plasental dokuda HbF"ın mRNA düzeylerinin ve plasental vasküler lümende serbest HbF protein düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Hemoglobin hücre membranına hasar verecek düzeyde yüksek reaktif moleküldür ve nitrik oksit e bağlanıp onu etkisizleştirerek vazokonstriksiyon oluşturmaktadır. Onun metobolitleri hem ve demir lipid, protein ve DNA da direk oksidasyon ve /veya reaktif oksidatif metobolitleriyle hasar oluşturmaktadır. Heme aynı anda pro-enflamatuvar molekül olarak nötrofilleri aktive etmektedir. Plazma ve doku A1M protein, heme bağlanarak onu etkisizleştirerek doku ve hücreleri ekstrasellüler Hb, heme ve ROS (reactive oxygen species) etkisinden korumakatdır. Preeklampsi patofizyolojisinde Hb nin patojenik, A1M protektif rolü *ex vivo* çalışmalarla desteklenmektedir. 96 hastayı kapsayan kohort bir çalışmada preeklampsi gelişen hastalarda HbF ve A1M serum düzeylerinin gebeliğin 10-16 haftalarında arttığı gösterilmiştir. Yalancı pozitif oranı %5 olmakla prediktif değer %69 dır. Serum HbF ve yetişkin hemoglobin (HbA) düzeylerinin maternal tansiyon ile korele olduğu izlenmiştir. (48)

2.3.3.3 Plasental büyüme faktörü (PlGF).

Plasental büyüme faktörü ilk kez Maglione ve ark.tarafından 1991 yılında keşfedilmiştir ve 143 aminoasit içermektedir. PGF geni tarafından kodlanmaktadır. Plasental büyüme faktörü

(PlGF) trofoblastların villöz ve ekstravillöz trofoblastlar dahil tüm popülyasyonundan salgılanır.(49) 2002 yılında Luttun ve ark. plasental büyüme faktörü ve onun reseptörü sFlt-1 in anjiyojenez ve vaskülogenezisde rol aldığını belirtmişler. (50) PlGF sağlıklı erişkinlerin endotelyal hücreleri ve düz kas hücrelerinden de salgılanmaktadır. Luttun ve ark.iskemik kalp ve ekstremite hastalıklarında PlGF tarafından stimüle edilen anjiyojenezisi araştırmışlar. İskemik retina hastalıkları ve tümörlerde FLT-1 karşı gelişmiş olan antikorların neovaskülarizasyonu, eklem destruksiyonuna neden olan otoimmun artritlerde enflamasyon ve anjiyojenezisi baskıladığını saptamışlar. Anti-FLT aterosklerotik plağın büyümesinide engelleye bilir ama plağın neovaskularizasyonuna etkili değildir. VEGF reseptörlerinin inhibisyonu artrit veya ateroskleroz patojenezinde tekbaşına etkili değildir. Anti-FLT1 antienflamatuvar etkisi, kemik iliğinden myeloid kaynaklı progeniratörlerin periferik kana geçmesini engellemek ve infiltre olmuş dokuda FLT-1 salgılayan beyaz hücre hasarını oluşturmaktır.(51)

Hamile kadının kanında bakılan PlGF düzeyi plasental kaynaklı maternal sorunları göstermektedir. 2003 yılında Maynard ve ark. preeklamptik gebelerde VEGF ve PlGF çözünebilir reseptörlerinin (sFlt-1) plasental büyüme faktörünün bir kısmını bağlayarak dolaşımdakı serbest PlGF düzeyini azalttığını saptamışlardır. (52)

Levine ve ark.2004 yılında yaptıkları bir çalışmada 120 preeklamptik ve 120 normal kontrol grubunda gebelik süresince serum PlGF, VEGF ve sFlt-1 düzeyleri bakılmıştır. 13-16 gebelik haftaları arasında bakılan serum PlGF düzeyleri ileride preeklampsi gelişecek hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (p= 0.01). Preeklampsi tanısı konulmuş gebelik haftalarında bakılan sFlt-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak Levine ve ark. artmış sFlt-1 ve azalmış PlGF düzeylerinin preeklampsi öngörüsünde markır olarak kullanabilineceği sonucuna varmışlar. (53)

2.3.4. Genetik ve çevresel faktörler.

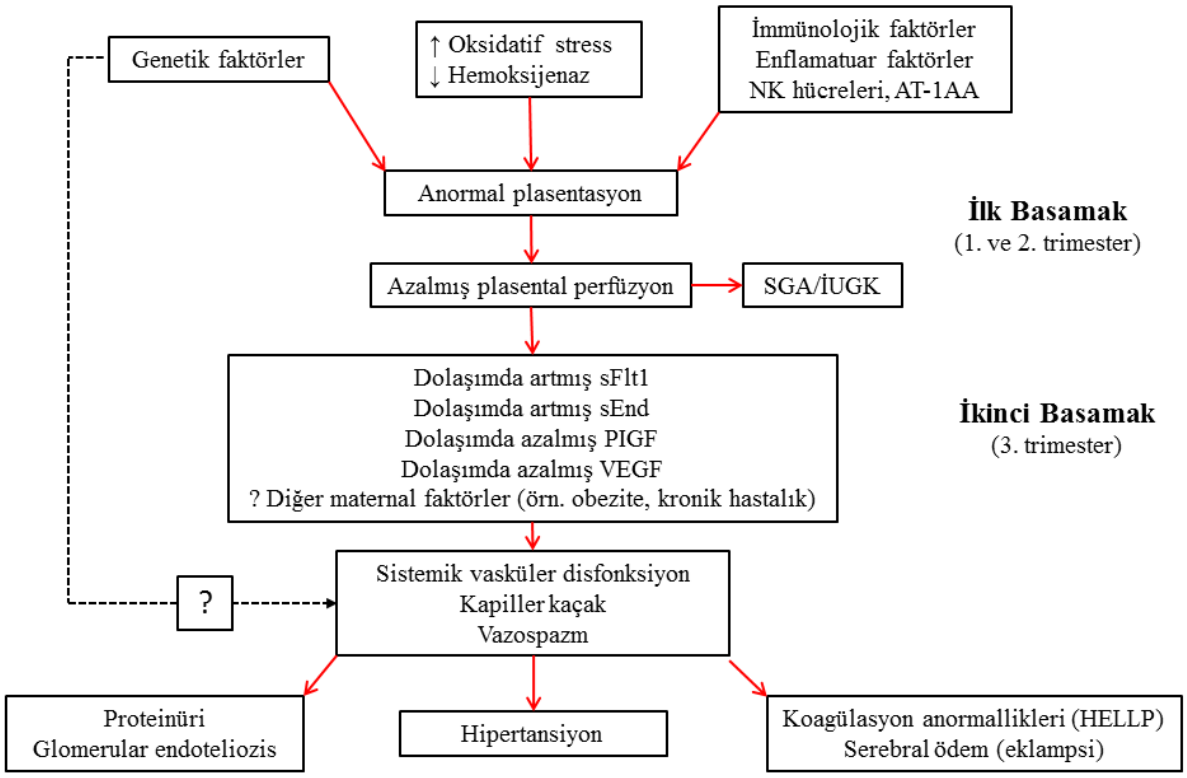
Preeklampsinin patogenezinde oldukça multifaktöriyel ve kompleks genetik süreçlerin yer aldığı da düşünülmektedir. Altta yatan patolojide genetik yatkınlık gibi kalıtsal mekanizmalar olduğu kadar hipometilasyon, histon formasyonları ve mikroRNA gibi karmaşık epigenetik süreçlerde sorumlu tutulmaktadır.

Preeklampsi olgularının çoğu nullipar, aile öyküsü olmayan kadınlar olmasına rağmen, birinci derece akrabalarında preeklampsi gelişmiş olan kadınlarda bu hastalığın gelişme ihtimali 2-4 kat artmıştır.(54) Bu veriler hastalığın genetik geçişli genetik altyapısının olduğunu düşündürse de, bu süreçte tek bir gen değil genler dizisinin etkileşimde olduğu düşünülmektedir.(55)

Genetik predispozisyonda güncel olan bir başka konu ise paternal orijindir. Preeklamptik gebeliklerden doğan erkeklerin paternal rol aldığı gebeliklerde preeklampsi gelişme ihtimalinin yüksek olduğuda gösterilmiştir.(56) Ayrıca daha önce preeklamptik gebelikte paternal olan erkeklerin yeni partnerlerinde de preeklampsi gelişme riskinin arttığı tesbit edilmiştir.(57) Başka bir çalışma preeklamptik gebelik geçirmiş kadınların partner değiştirmeleri halinde preeklampsi gelişme riskinde azalma olduğu saptanmıştır.(58) Preeklampsi patogenezinde paternal genetik faktörler kadar, konsepsiyonla maternal immunite ile temasa geçen erkek reproduktif proteinlerin immunolojik etkisi de suçlanmaktadır. (59)

Preeklampsi patogenezinin anlaşılmasında son zamanlarda ortaya çıkan diğer mekanizma epigenetik değişikliklerdir. Epigenetik, DNA zincirinde gen bazlı değişiklik olmaksızın genin kendisinde ya da gen tarafından kodlanmış olan proteinde hipo ve/veya hipermetilasyon gibi mekanizmalarla, genin olması gerekenden daha farklı okunması gibi özetlenebilir. Bu durumda proteinin genetik şifresi normal olmasına rağmen, gen tarafından oluşturulan protein normal işlevini yerine getirememektedir. Bu konseptte öne çıkan çalışmalar, histon proteinlerinin konfigurasyonunda sorumlu olan serin proteaz ailesinde yapılmaktadır. Chelebi ve ark., preeklamptik gebelerin plasentalarında, serin proteaz inhibitör promotoru olan *SERPİNA3*'ün hipometile olduğunu göstermişlerdir.(60) Bu hipometilasyonun, hipoksik çevreye sekonder gelişen mediatörler aracılığıyla gerçekleştiği ve hipometilasyon nedeniyle histonların kromatinlerden ayrılamadığı, bunun da trofoblastik invazyon için gerekli olan proteaz enzimlerinin transkripsiyon faktörlerinin kromatine ulaşamamasına neden olduğu ileri sürülmektedir.(61)

Tablo 1. Preeklampsi patogenezinin özeti.



* sFlt-1, soluble fms-like tirozin kinaz-1; sEng, soluble endoglin; AT-1AA, anjjiyotensin tip II reseptörü; HELLP, hemoliz, eleve karaciğer enzimleri ve düşük platelet sendromu; PIGF, plasental büyüme faktörü; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü; NK, natural killer hücreler; SGA, haftasına göre küçük fetus; IUGK, intrauterin gelişme kısıtlılığı

2.4. Preeklampside Klinik Bulgular.

Preeklampsi heterojen bir hastalıktır ve farklı risk faktörlerine sahip olan kadınlarda patogenez farklı olabilir. Nullipar hastalarda preeklampsi patogenezi, önceden varolan vasküler hastalık, çoğul gebelik, diyabet veya preeklampsi öyküsü olan olgulara göre faklılık gösterebilir. Preeklampsi kliniği kendini maternal sendrom (sistemik hastalıkların eşlik ettiği veya etmediği proteinuri ve hipertansiyon) ya da fetal sendrom (fetal büyüme kısıtlılığı, amniyon sıvısında azalma ve anormal oksijenizasyon) olarak belli eder.(62)

Pratikte preeklampsinin maternal sendromu 2 tür sonuçlanmaktadır: fetal etkilenmenin olmadığı terme yakın doğan preeklampsi ile düşük doğum ağırlığı ve preterm doğuma neden olan preeklampsi. Birçok nullipar kadında bulgular 34 hafta sonrasında meydana çıkar ve bu geç başlangıçlı preeklampsi adlanır. %10'luk grupta bulgular 34 haftadan önce ortaya çıkmaktadır ve

bu erken başlangıçlı preeklampsi olarak bilinmektedir. %5lik grupta ise preeklampsi postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır ve buna postpartum preeklampsi denir.(63)

Hastaların büyük kısmında tansiyon aralığı 140/90 - 160/110 mmHg olup genellikle periferik ödem eşlik etmektedir. Tablo - 2'de gösterilen %25 lik grupta ise bir veya daha fazla nonspesifik bulgu varlığında ağır preeklampsi ön planda düşünülerek acil doğum planlanmaktadır.

Tablo 2. Şiddetli preeklampsi kriterleri

Şiddetli preeklampsi kriterleri
1.Sistolik KB ≥160 mmHg veya Diastolik KB≥110 mmHg (en az 2 seferde 4 kez arayla yapılan ölçümler ya da tedavi için 1 kez) 2.Persistan ve/veya şiddetli baş ağrısı 3.Vizüel anormallikler (skotom,fotofobi,bulanık görme veya geçici körlük) 4.Üst abdominal veya epigastrik ağrı 5.Bulantı,kusma 6.Dispne,retrosternal göğüs ağrısı 7.Mental durumda değişiklik 8.Laboratuar anormallikler: -Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (anormal periferik yayma,bilirubin artışı veya düşük serum haptoglobulin U/L) -Trombositopeni (< 100.000 mikroL) -Serum kreatinin düzeyinde artış (>1.1 mg/dL) -Karaciğer enzimlerinde normalın üst limitinden 2 kat artmış olması

Bazen preeklampsi atipik olarak seyredebilir (64) :

- Semptom ve bulguların 20.gebelik haftasından önce ortaya çıkması

- Hipertansiyon veya proteinürinin birlikte olmadığı tabloda şiddetli preeklampsi bulgu ve semptomlarının eşlik etmesi veya etmemesi

- Geç postpartum dönemde görülmesi ya da postartum 2. günden sonra hastalığın alevlenmesi.

2.4.1. HELLP Sendromu

Periferik yaymada mikroanjiopatik hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayımını ifade eden bir sendromdur. İlk kez Weinstein ve ark. tarafından preeklampsinin değişik bir formu olarak belirtilmiş ve HELLP sendromu termini bulunmuştur. En sık görülen histopatolojik bulgusu periportal nekroz ve kanamadır. Bununla birlikte trombosit sayımı ve karaciğer enzimlerinde artış görülen HELLP sendromunda laboratuar anormalliklerin şiddeti, hepatik histopatolojik bulgularla ilişkili bulunmamıştır. İnsidansı %0,1 - 0,8 arasında değişmektedir ve şiddetli preeklampsi/eklampsi olgularında %10-20 oranında görülür. Ani başlangıçlı, hızlı ilerleyen ve bazen anne ile bebek hayatını tehdit eden klinik seyir gösterebilmektedir.(65)

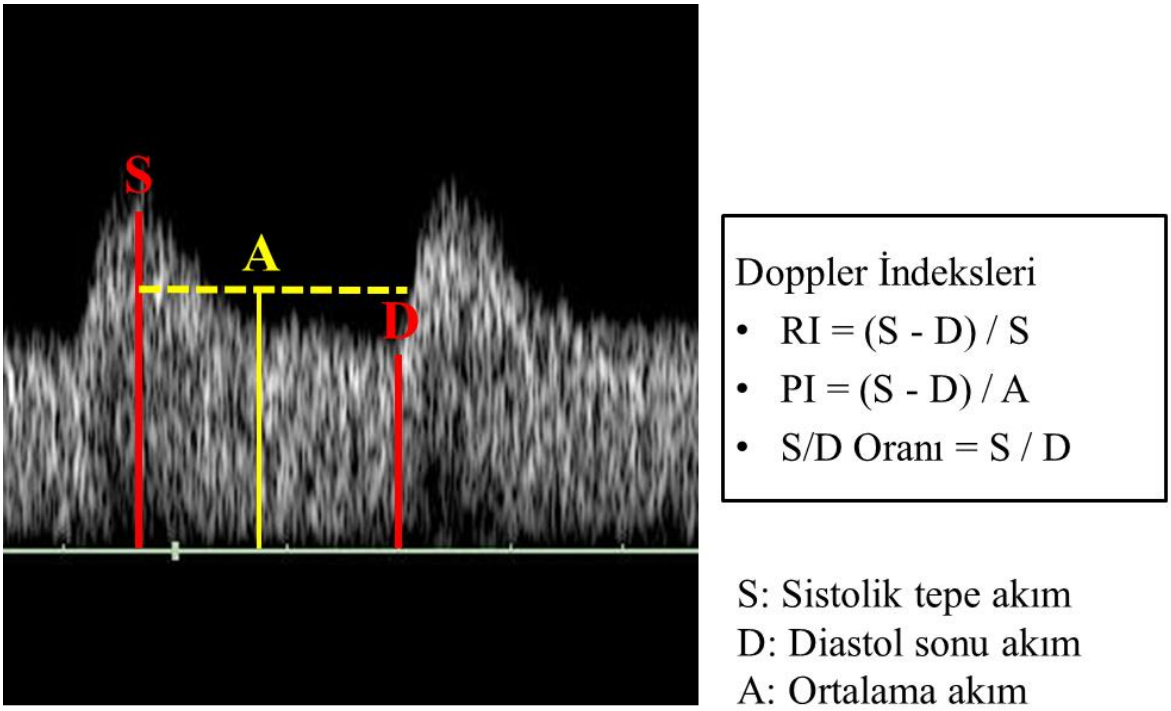
2.4.2. Preeklampside feto-maternal izlem.

Klinik çalışmalar gebelikte hipertansiyon tanısı almış hastaların bu teşhisin konulduğu gebelik haftasından sonra haftalık izlemini uygun görmektedir.(66) Takip sırasında fetal gelişme geriliği saptanması durumunda bu takip haftada 2 kez değerlendirmeyle sıklaştırılmalıdır. 32 haftadan önce saptanmış olgularda şiddetli preeklampsi tanısını erken koymak ve son organ disfonksiyonunu önleme amaçlı günlük değerlendirilme önerilmektedir. Fetal iyilik hali değerlendirilmesi için, günlük fetal hareket takibi, non-stress test (NST) ve seri ultrasonlar ile fetal gelişimin ve amniotik sıvının değerlendirilmesi yapılır. Annenin ayrıntılı fizik muayenesi, kan basıncı ölçümü, spot idrar ve 24 saatlik idrarda proteinüri bakılması, hipertansiyon şiddetine göre laboratuar testlerin sıklığının belirlenmesi önemlidir.(67)

2.4.3 Umblikal arter Doppler ultrasonografi incelemesi.

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi, plasental yetmezliğe fetusun erken ve geç cevapları arasındakı farkın tespiti, olası risklerin tahmininde ve özellikle intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUGR) olan fetüslerin yönetiminde önemli bir yer tutar.

Umblikal arter kan akım dirençindeki değişikliklerin saptanması preeklamptik gebeliğin erken takibe alınması ve sonlandırılma zamanının belirlenmesi açısından çok önemlidir. (68)



* Doppler in Obstetrics (64)'ten uyarlanmıştır.

Şekil 3. PI, RI ve S/D ölçülmesi

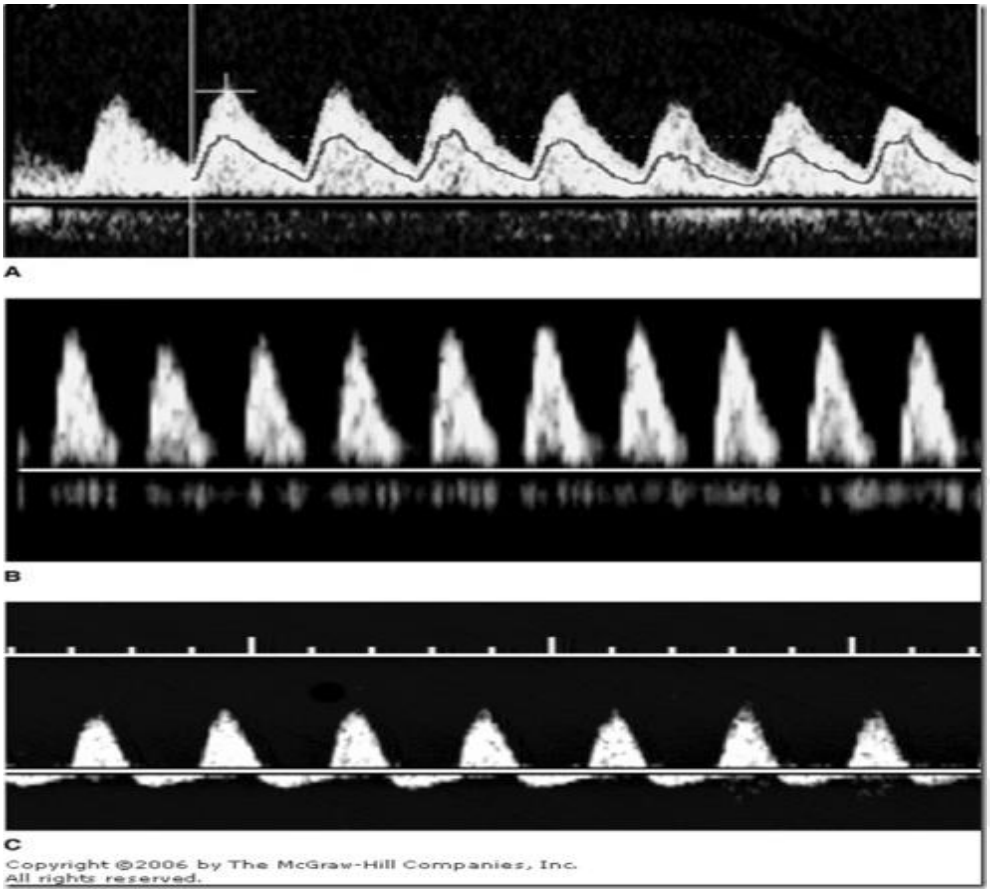
Umblikal arter doppleri fetal değil, plasental vasküler direnci temsil eder. Bu nedenle başlıca feto-plasental yatağın direnç göstergesi olarak ele alınmalıdır.

Umblikal arter akımında üç major patoloji mevcuttur:

1. Yüksek direnç (Pulsatilite indeksi(PI) veya rezistan indeksi(RI) >95. persantil)

2. Diyastol sonu akım kaybı (DSAK)

3. Ters diyastolik akım.



Şekil 4 A. Normal umblikal arter trasesi. B. End-diastolik akım kaybı. C. Ters diastolik akım

Diyastolik akımda azalma, PI-da artış, akım kaybı ve ters akım fetoplasental direnç artışının kronik seyrini yansıtır. Diyastol sonu akım kaybı plasental perfüzyonun %40-50 azaldığını, ters akım ise %70 azaldığı anlamına gelir. Bu nedenle umblikar arter doppler incelemesinde diyastol sonu akım kaybı veya ters diyastolik akım saptanması durumunda hastanın prematüre yoğun bakım ünitesi olan tersiyer bir merkezde hospitaslizasyon ve biyofizik profil ile takibi gerekmektedir.(68)

2.5 Uterin arter doppler incelemesi.

Uterin arter internal iliak arterin bir dalıdır ve uterusta fundusa yükselirken sırasıyla arkuat, radyal, bazal ve spiral arterlere dallanır. Spiral arterler plasentayla temasdadır ve kan spiral arterlerden yüksek hızla atılarak kotelidonları perfüze eder. Gebe olmayanlarda bir uterin arterdeki kan akımı kabaca 40 mL/dak iken gebeliğin ilerleyen dönemlerinde 8-10 kat artarak 400 mL/dak ulaşır (term gebelikte kan akımı ortalama 600 mL/dak).(68)

Transabdominal yolla incelenen uterin arter genellikle eksternal iliak arterle çaprazlaştığı yerde örneklenir. Bu çaprazlaşma puls Doppler ölçümlerinin tekrarlanmasına olanak sağlar. İncelenen damarın uterin arter olduğundan emin olmak gerekir, çünki arkuat dalların örneklenmesi direncin yanlış düşük saptanmasına yol açа bilir. Uterin arter ne kadar distalden örneklenirse, rezistans o kadar düşük ölçülür. Uterin arteri kolayca bulabilmek için ultrason probu anneye paralel ve yere dik tutularak inguinal bölgeye koyulmalı ve sağa-sola yelpaze gibi açılandırılmalıdır. Hala bulunmazsa mesane ile uterus arasındakı sınır araştırılmalıdır. Eğer uterin arter transvaginal ultrasonla değerlendirilecekse, internal os hizasında örneklenir.(68)

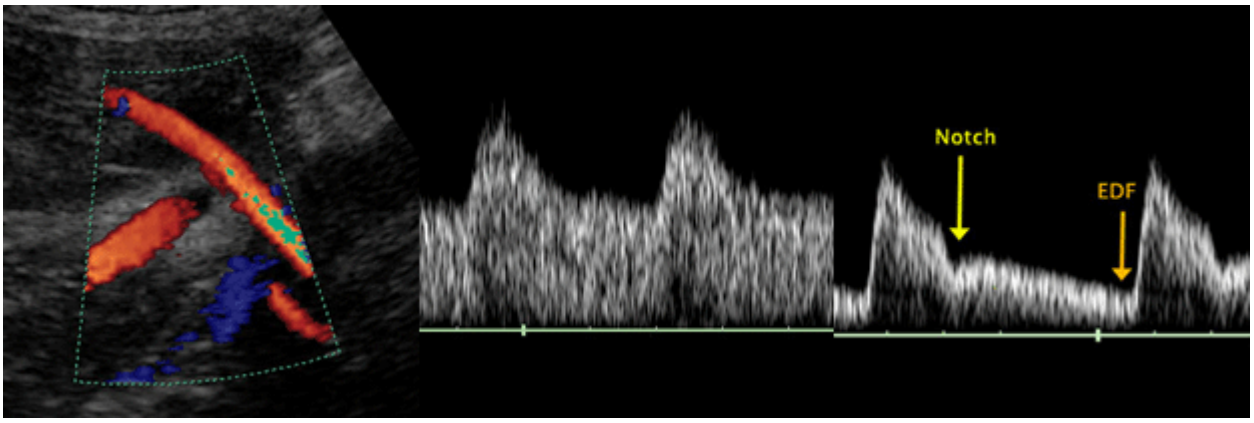
Bu noktada kesik akım " puls doppler" uygulanır ve üç ardışık birbirine benzeyen dalga akım şekli (sonogram-spektrum) elde edildiğinde dondurularak indeksler ölçülür.

Uterin arter akımlarında üç tip patoloji tanımlanmıştır.

1. Yüksek ortalama direnç (sağ ve sol uterin arter ortalaması): rezistans (RI) ya da pulsatilite (PI) indeksinin 95 persantilin üzerinde olması.

2. Tek taraflı diastolik çentiklenme.(notch)

3. Çift taraflı diastolik çentiklenme.



Şekil 5. Normal ve anormal uterin arter trasesi

Uterin arter doppler ölçümü gebelerde ikinci trimesterde malformasyon taraması sırasında uygulanır. Uterin arter dopplerinde çentiklenme konsepsiyon sırasında gebelerin hemen hepsinde,

erken gebelikte ise çoğunda izlenmektedir. Bazen çentiklenme çok net olmaz ve bu durumda diğer direnç göstergeler (PI,RI) yol gösterici olur. Çentikleme bariz değil ama PI ve RI yüksek bulunursa " var", düşük bulunursa " yok" olarak değerlendirilmelidir.

Aslında subjektif olan çentiklenme tanımı yerine doğrudan PI ve RI değerlerinin kullanılması daha iyi bir seçenektir. Pek çok araştırma da bu şekilde yapılmaktadır. Gebelikte plasentasyonun oluşması ve intervillöz dolaşımın başlamasıyla uterin arterlerde direnç düşmeye başlar. Asıl değişiklik ikinci trimesterde ortaya çıkar. Gebeliğin başında gebelerin hemen hepsinde diastolik çentiklenme varken, 12.haftda %25 de, 24-26 haftalarda % 5 de görülür, çoğunda kayb olur. İkinci trimester itibariyle uterin arterde direnç artışının olması plasentasyonun iyi bi şekilde gerçekleşmediğini düşündürür ve bu gebeler preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve ablatio plasenta gibi utero-plasental yetersizlik sonucu ortaya çıkan komplikasyonlara adaydır. (69)

Uterin arter dopplerinde yüksek direnç (yüksek PI vey RI) ve/veya erken diastolik çentik saptanmasında yönelik tarama "yüksek riskli " grubun belirlenmesine ve bu grubun uygun bir şekilde takip edilmesine olanak sağlar.(69)

Uterin arter taraması birinci trimester taraması sırasında (11-14 hafta arasında) veya daha sık olarak ikinci trimester 20-24. gestasyonel hafta arasında yapılmaktadır. Bu taramalarda uterin arter dopplerinde direnç artışını tanımlarken çentik varlığı veya PI 95 persantilin üzerinde olması sınır kabul edilir. RI ile yapılan çalışmalarda üst sınır değer tanımı 0.65-0.85 arasında değişmektedir ancak diyastolik akım kaybında RI hesaplanamadığı için bu indeks daha az kullanılmaktadır. Diyastolik akım kayıplarında bile PI her zaman hesaplanabilir. Her iki uterin arterin ortalaması olarak PI 95. persantilin sınırı 11-14 haftalarda 1.45 civarındadır. Doppler ile yapılan preeklampsi tarama çalışmalarına göre %10 yalancı pozitiflikle preeklampsi olgularının 12. haftada %40 ı belirlenebilmektedir. Ancak 34 haftadan önce doğurtulmak zorunda kalınan şiddetli preeklampsi olguları dikkate alındığında bu oran 12.hafta için %80 lere ulaşabilmektedir. Uterin arter taramasının daha az olsada intrauterin gelişme kısıtlılığı ve ablatio plasenta açısındanda değeri vardır. Düşük riskli gebelerde kullanılabilirliği henüz kanıtlanmamış olsada, yüksek riskli gebelerde uterin arter doppleri yapılarak bu gebeliklerin takibi planlanabilir. Uterin arterde bilateral çentiklenme saptanmış veya yüksek direnç saptanmış (her iki uterin arter ortalama PI > 95 persantil) gebeler uteroplasental yetersizlik sonucu gelişecek sorunlar açısından takibe

alınmalıdır. Tek taraflı çentiklenme 24. haftaya kadar sık izlenir ve sıkı takip gerektirecek kadar yüksek riskli bir grup oluşturmaz.(69)

2.6 İntrauterin gelişme kısıtlılığı.

İntrauterin gelişme kısıtlılığı fetüsün sahip olması gereken ağırlığa ulaşamaması durumudur. Fetüsün ağırlığının gestasyonel yaşa göre %10 persantilin altında olması, yenidoğan ponderal indeksin (fetal ağırlık(gr) x 100/fetal uzunluk(cm)) %10 persantilin altında olması ve fetal abdomen çevre ölçümünün gestasyonel yaşa göre 2 standart deviasyonun altında olması İUGK tanımlamakta kullanılan kriterlerdir. (70) 2013 yılında ACOG tarafından yayınlanan kılavuzda ise İUGK, tahmini fetüs ağırlığının gestasyonel yaşa göre %10'un altında olması olarak tanımlanmıştır.(71) Ancak bu tanımlama ile gerçek gelişme kısıtlılığı olan fetüsler ile konstitüsyonel olarak küçük olan fetüslerin ayırımı yapılamamaktadır.

- Simetrik İUGK, erken fetal selüler hiperplazi aşamasındaki (16-32 hafta arası) global bozukluk nedeniyle tüm fetal organlarda oransal olarak gerilik görülmesidir. Bu grup İUGK olgularının %20-30'unu oluşturur.

- Asimetrik İUGK, baş çevresine göre abdominal çevrede geriliğin rölatif olarak daha fazla görülmesi ile karakterizedir (32 haftadan sonra) ve İUGK olgularının %70-80'ini oluşturur. Patogenezindeki mekanizmanın, fetüsün yeni gelişen kötü çevresel faktörler nedeni ile adaptasyon amacıyla kan akımını vital organlar lehine yeniden yönlendirmesi olduğu düşünülmektedir. (72)

Tablo 3. İUGK etiyolojisinde rol alan faktörler

1. Maternal medikal durumlar a. Pregestasyonel diabetes mellitus b. Renal yetmezlik c. Otoimmün hastalıklar (örn. sistemik lupus eritematozus) d. Siyanotik kalp hastalıkları e. Hipertansif hastalıklar (örn. kronik hipertansiyon, preeklampsi)
2. Madde kullanımı/suistimali (örn. sigara, alkol, narkotik ilaçlar, uyuşturucu maddeler)
3. Teratojen maruziyeti (örn. siklofosfamid, valproik asit)
4. Enfeksiyöz hastalıklar (örn. malarya, sitomegalovirüs, rubella, toksoplazmozis)
5. Genetik ve yapısal anomaliler (örn. trizomi 13, trizomi 18, konjenital kalp hastalıkları)
6.Plasental bozukluklar ve umbilikal kord anomalileri (tek umblikal arter, vasa previa, nukkal kord, ablatio plasenta, plasental mezenşimal displazi)

İUGK'nın intrauterin ölüm, neonatal mortalite ve morbidite riskini arttırdığı bilinmektedir. (73) Fetüs ne kadar etkilenmişse riskler de o oranda artmaktadır. Örneğin İUGK olan olgularda ölü doğum riski, normal intrauterin gelişim gösteren fetüslere göre yaklaşık 2 kat artarak ortalama %1,5 olmaktadır. (74) Ayrıca gelişme kısıtlılığı olan fetüslerin çocukluk çağında kognitif fonksiyonlarında gecikme görülebildiği ve yetişkinlik döneminde bazı hastalıklara (örn. obezite, tip-2 diabetes mellitus, koroner arter hastalığı) yatkınlık gösterdikleri de bilinmektedir.(75,76)

İUGK'nın kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkisi bilinmesine rağmen hastalığın erken tanı ve tedavisi amacıyla yapılan çok sayıdaki çalışma sonuçsuz kalmıştır. Günümüzde, yeterli ve güvenilir verilerle desteklenmiş, İUGG gelişmeden hastalığı öngörebilecek bir tetkik ya da hastalık oluştuktan sonra kötü obstetrik sonuçları tamamen engelleyebilecek bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır.(71)



Şekil 6. I trimester ense saydamlığı ölçümü

2.7 Kombine test.

İlk trimester taraması gebeliğin 11-14 haftaları arasında fetal nukal translusensi, serum PAPP-A ve HCG değerlerinin birarada bakıldığı ve olası kromozom anomalilerinin öngörülmesi ve gebeliğin sağlıklı devamının planlanması amaçlı yapılan testtir. Bu taramanın ilk amacı kromozom anomalilerinin taraması olsada son yıllarda yapılan çalışmalarda ilk trimesterde bakılan değerlerin gebeliğin ilerleyen haftalarında plasental iskemik hastalıkların öngörülmesinde de kullanabileceğini göstermektedir. Birinci trimester maternal serumda bakılan PAPP-A değeri preeklampsi öngörüsünde kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar son yılllar literatürde yer almaya başlamıştır. PAPP-A değerlerinin normal kromozom yapısı taşıyan gebelikte düşük seyretmesi gebeliğin ilerleyen haftalarında plasental iskemik hastalıklar açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Uterin arter dopler ultrason değerleriyle birlikte bu öngörünün prediktiv değeri %70 lere ulaşmaktadır. Bugün birinci tirmester preeklampsi taraması yapılmasının bir sürü avantajları mevcuttur. Birinci trimester preeklampsi taraması negatif saptanmış olan obstetrik populasyonun, bireyselleştirilmiş risk değeri, nulliparlar dahil %97.5-99.8 o hastalarda preeklampsi gelişmeyeceğini göstermektedir. Bu taramanın en önemli dezavantajı %6-10 arası değişen düşük pozitiv prediktif değerinin olması, iskemik plasental hastalık ve preeklampsi önlenmesinde yeterli tedavi seçeneklerinin olmamasıdır. (72)

2.8 Preeklampsi tedavisi

Preeklampsi önlenmesinde tedavi seçenekleri arasında son yıllarda en çok dikkat çeken tedaviler - aspirin, antioksidan vitaminler ve kalsiyum desteğidir. Düşük doz aspirin tedavisi 16 cı gebelik haftasından önce başlandığında fetal gelişim geriliğini ve preeklampsi gelişmesini %50 önlemektedir. Bu durum doz bağımlıdır ve erken başlangıclı preeklampsi için geçerlidir. Aspirin tedavisinin daha geç başlamasının bir yararı olmayacağı gibi, ablasyo plasenta, fetal abdominal duvar defektleri gibi komplikasyon risklerini de artırmaktadır. The United States Preventive Services Task Force kontrendikasyonu olmayan hastalara 12 gebelik haftasından sonra 81 mg aspirin başlanmasını uygun görmekteler. Aspirin kullanmasına rağmen preeklampsi gelişen hasta kontenjanında aspirin bağımsız ek risk faktörlerinin olduğu saptanmıştır. Bu alanda yapılan son 2 çalışma aspirin tedavisinin başarısız olduğu hasta grupunda kronik hipertansyon, mevcut diyabet ve vücut kitle indeksinin yüksek olması tedavi başarısızlığını açıklamaktadır.

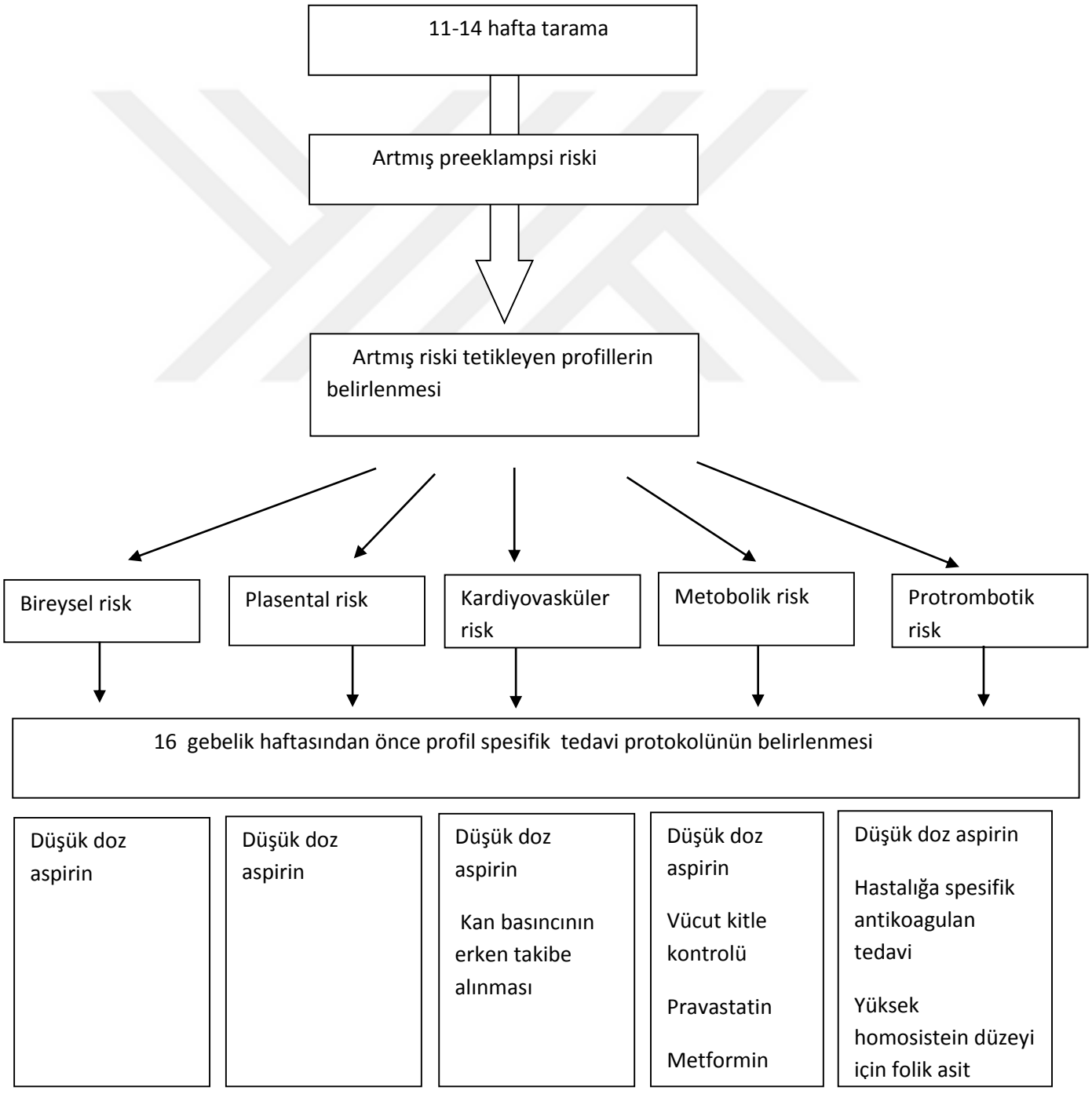
L- arginin, E ve C gibi antioksidan vitaminler, aile öyküsü veya bir önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü mevcut hastalarda 24 gebelik haftasından önce başlarsa etkili olabileceği düşünülmektedir. Kalsiyum desteği - oral kalsiyum alımı düşük (< 600 mg/gün) olan hastalarda %64, preeklampsi risk faktörleri yüksek olan hastalarda %78 preeklampsi gelişmesini önlemektedir.(72)

Yapılan çalışmalar preeklampsi tedavisinde bir kaç önemli noktaya değinmektedir. Birinci tedavinin sağlayabileceği maksimal yarar ve minimal komplikasyon riski için tedavinin trofoblastların migrasyon ve invazyonundan önceki yani geç birinci ve erken ikinci trimesterde başlaması şarttır. İkinci, önleyici tedavi belli risk grupu hastalarda etkili olacaktır, belirsiz risk grupu hastalar tedaviden yarar görmeyecektir. Sonuncu grup hastalarda kalp-damar (hiperhomosisteinemi, trombofili) ve metabolik risk faktörleri dikkat edilecek noktalardır.

Scholton ve ark. önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan hastalarda kardiyovasküler, metobolik ve protrombotik risk faktörlerini araştırırken %77 hastada bu risk profillerinden birinin mevcut olduğunu saptamışlar. Daha sık kardiyovasküler risk profili (%66.1) olmakla, hiperhomosisteinemi (%18.7), metobolik sendrom (%15.4) ve trombofili (%10.8) olarak belirlenmiştir. Normal gebelik sürecinde paritenin artmasıyla birinci trimester kan basıncının düşük olması beklendiği halde, bu risk faktörleri taşıyıcılarında erken gebelik haftalarında hasta

prehipertansiv olarak seyretmekte ve bu grup hastalarda preeklampsi gelişme riski 6 kat artmaktadır. Bu grup hastaların belirlenmesi ve preeklampsi öngörüsünde hastanın öyküsü, fiziksel karakteristik özellikleri, birinci trimester uterin arter Dopler incelemesi ve biyokimyasal markırların bakılması, bireysel preeklampsi risk skoru belirlenmesi ve uygun tedavi seçeneklerinin uygulanması önerilmektedir.(72)

Tablo 4 . Bireysel preeklampsi risk profili belirlenmiş hastalarda önerilen tedavi seçenekleri (72)



3.AMAÇ

Çalışmanın primer amacı kombine test yaptırma amaçlı kliniğimize 11^0 – 13^6 gestasyonel haftalarda başvuran hastalarda nukal translusensi bakılmasının yanısıra uterin arter Doppleri uygulanarak, kombine test için kan verme aşamasında ekstra bir tüp kan alarak, bu haftalarda PlGF ölçümü yaparak plasental iskemik hastalıkları öngörmeye çalışmaktır.

Sekonder amaç, plasental iskemik hastalıkların tanısını ne kadar daha erken haftalara çekilmesinin mümkünlüğünü araştırmaktır. Kombine test yapılması sırasında pratikte kolay uygulanabilecek uterin arter PI değerinin ve laboratuvar şartlarının elverdiği yerlerde PlGF değerinin bakılmasını günlük pratiğe sokulabilmesini önermektir.

Çalışmaya toplam 800 hasta dahil edilmiştir. Tez yazım aşamasında 465 hastanın gebelik sonuçlarına ulaşılmış ve tez'in konusu gereği plasental iskemik hastalık öngörüsüne odaklanılmıştır. Çalışmanın uzak hedeflerinde bu hastalarının tümünün gebelik sonuçlarına ulaşıldıktan sonra plasental iskemik hastalık öngörüsünün yanısıra, gestasyonel diabet öngörüsünü de birinci trimestere çekile bileceği araştırılacaktır.

4. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

4.1 Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamız prospektif gözlemsel türde bir araştırma olup Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2014/25-26 tarihli, 1643 – GOA protokol numaralı ve 2014/253 Bilimsel Araştırmalar Proje No - kararı doğrultusunda Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından planlanarak uygulandı.

Eylül 2014 ile Eylül 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine gebeliğin 11^0 - 13^6 haftasında başvuran hastalardan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış çalışmaya dahil olma yazılı izni alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışmaya dahil olma kriterleri, aneüploidi taraması amacıyla başvuran, tekil gebeliği olan ve 24. gebelik haftasından sonra canlı doğum yapmış olma, dışlama kriterleri çoğul gebelik, aneuplöidi ve major fetal anomalilerin olması, < 24.gebelik haftasından önce terminasyon, fetal ölüm ve abort yapmış olma olarak belirlendi. Araştırmaya toplam 465 hasta dahil edildi. Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplandı. Sonografik degerlendirmede CRL ile SAT'a gore hesaplanan gebelik yaşı arasında 5 gunden fazla fark oldugunda CRL ölçümüne göre gebelik yaşı doğru kabul edildi. Nukal translusensi ölçümü sonrası her hastaya bilateral uterin arter Doppler ölçümü yapıldı. Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, gravida, parite, ek hastalık, önceki gebelik sonucu, ilaç kullanımı, abortus hikayesi, vücut kitle indeksi, kan basıncı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların kombine test sonuçlarına hastanenin probel sisteminden ulaşıldı. Hastanemizde doğum yapmayan olguların gebelik sonuçları telefonla ulaşılarak kaydedildi. Hastaların hangi haftada doğum yaptıkları, bebeğin doğum kilosu, bebeğin cinsiyeti, doğum şekli, preterm doğum, gebelik sırasında oluşmuş komplikasyonlar, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi gelişmişse gebeliğin hangi haftasında başladığı, gestasyonel diabetus mellitus (diyet veya insülinle regüle) gelişmesi, abortus ve fetal anomali varlığı kötü obstetrik sonuçlar olarak kaydedildi.

Preeklampsi tanısı ' İnternational Society for the Study of Hypertansion in Pregnancy' kriterlerine göre belirlendi. Buna göre preeklampsi tanısı daha önce normatensif olduğu bilinen bir

gebenin 20. gebelik haftasından sonra, en az 4 saat arayla iki kan basıncı ölçümünde değerlerin ≥ 140/90 mm Hg olması ve buna ≥ 0.3 gr/gün proteinürinin eşlik etmesi olarak tanımlandı.

GDM tanısı, gebeliğin 24. haftasından sonra yapılmış olan 75 gr şeker yükleme testine göre (0 saat 92, 1 saat 180, 2 saat 153) konuldu. IUGK (AC<10% veya TDA<10%) krıterlerıne bakılarak konuldu.

Nukal translusensi bakılması Fetal Medicine Foundation (FMF) kılavuzlarına uygun olarak Uzm. Dr. S. Köse ve Dr. G. Nuriyeva tarafından yapıldı.

4.2 Uterin arter ölçüm tekniği.

Ölçümler DEÜ-TF Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalım polikliniğinde GE Voluson 730 Expert cihazıyla gerçekleştirilmiştir. Cihaz yüksek görüntü kaliteli, Coded Harmonic İmaging (CRI), Compound Resolution İmaging (CRİ), Speckle Reduction İmaging (SRİ), Volume Contrast İmaging (VCİ) ve Advanced Ob/Gyn ölçüm ve hesaplama paketi özelliklerine sahiptir. Gelişmiş arşivleme, raporlama, otomatik doku ve Doppler optimizasyonuna sahiptir.

Uterin arter Doppler ölçümleri standartizasyonu açısından, çalışma öncesinde Uzm.Dr.Semir Köse uterin arter Doppler değerlendirilmesi konusunda Fetal Medicine Foundation (FMF) tarafından sertifikalandırılmıştır.

Ölçümler Uzm.Dr.S.Köse ve Dr.G.Nuriyeva tarafından yapılmıştır. Transabdominal 5 Mhz konveks transabdominal ultrasonografi probu kullanılmış, transduser abdomen ön duvarına yerleştirilerek uterus ve servikal kanal bulunduktan sonra transduser paraservikal damarlar görüntüleninceye kadar hareket ettirilmiştir. Renkli Doppler uygulanmıştır. Uterin arterler serviksin her iki tarafında aliasing olarak görülmektedir. Uterin arterin internal iliak arterden ayrılma noktasında Doppler örnekleme kapısı 2 mm olarak ayarlandıktan sonra ölçüm yapılmıştır. Yüksek sistolik ve diastolik hız elde etmek için insonasyon açısı - en küçük < 30^{0} olarak ayarlanmıştır . Benzer üç ardışık dalga elde edildikten sonra PI ölçülmüştür. Mean PI bilateral uterin arter PI değerlerinin ortası olarak kabul edilmiştir.

4.3 Arteryel Basınç Ölçüm Kriterleri

Kan basıncının doğru ölçümü için Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) esas alındı.

Her olgunun kan basıncı standart ölçüm tekniği ile klinikte ölçüldü. Tansiyon ölçümü, otururken 5 dakika dinlenme sonrası, kolluk kalp seviyesindeyken brakiyal erter kan basıncı ile değerlendirildi. Ölçümler, eğitimli sağlık ekibi üyesi tarafından ideal olarak uygun kolluk boyutuna sahip standart OMRON 705 IT marka elektronik, test edilmiş tansiyon cihazı ile yapıldı. Ölçümlerde en az iki kez sistolik veya diastolik kan basınçları tekrarlarından birinde > 5 mmHg üzerinde oynama olursa iki ilave ölçümle birlikte tekrarlanması uygun görüldü. Her tekrar uygun bir dinlenme arası verilerek yapıldı. Tüm geçerli ölçümler olgu rapor formuna kaydedildi. İstatistik analizde ortalama arteryel basınç (OAB=(2xdiastolik)+sistolik/3) kullanılmıştır.

4.4 Serum örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Birinci trimester tarama testi amaçlı başvuran hastalardan ikili test için kan alınma sırasında, eşzamanlı olarak EDTA'lı tüplere periferik ön kol venlerinden 10 ml kan örneği alınıp 1 saat içerisinde santrafuj edilmiş ve ayrıştırılmış serum örnekleri 1.5 ml olacak şekilde eppendorf tüpüne aktarılıp - 80 ^{0} C bekletilmiştir. Saklanan serum örnekleri tum olgu kabulleri tamamlandıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuarında çalışılmıştır. Serum örneklerinde PLGF düzeyinin ölçümü ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) (R&D Systems, Quantikine®, Katalog No: DPG00) kiti ile gerçekleştirildi.

Test prensibi: Bu ölçüm yöntemi, kantitatif bir sandviç enzim immunoassay tekniğidir. Bu teknikte kuyucuklar PLGF'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlarla kaplanmıştır. Standartlar ve örneklerde bulunan PLGF kuyucuklara kaplanmış olan antikorlar tarafından tutulur. Yıkama ile bağlanmamış komponentler uzaklaştırıldıktan sonra PLGF'e spesifik horseradish peroksidaz (HRP) enzimine bağlı poliklonal antikor eklenir. İnkubasyon sürecinde, bu antikor standart ya da örnekteki PLGF'e bağlanır. Bağlanmayan sekonder antikorların uzaklaştırılması amacıyla yapılan yıkama işleminden sonra substrat solusyonu ilave edilir ve ışıktan korunarak inkübe edilir. Enzim-substrat reaksiyonu sonucu oluşan mavi rengin yoğunluğu, örnekte bulunan PLGF miktarı ile doğru orantılıdır. Reaksiyon, ortama asit ilavesi ile sonlandırılır ve oluşan sarı rengin yoğunluğu

450 nm'de ölçülür. Örneklerdeki PLGF konsantrasyonu çizilen standart grafikten yararlanılarak pg/mL olarak hesaplanır.

Kontrol Örnekleri: Her bir çalışmada 3 farklı seviye kontrol örneği (Quantikine Immunassay Control Group 7, Quantikine®, Katalog No: QC22) çalışıldı.

1. Düşük seviye kontrol aralığı: 87-150 pg/mL

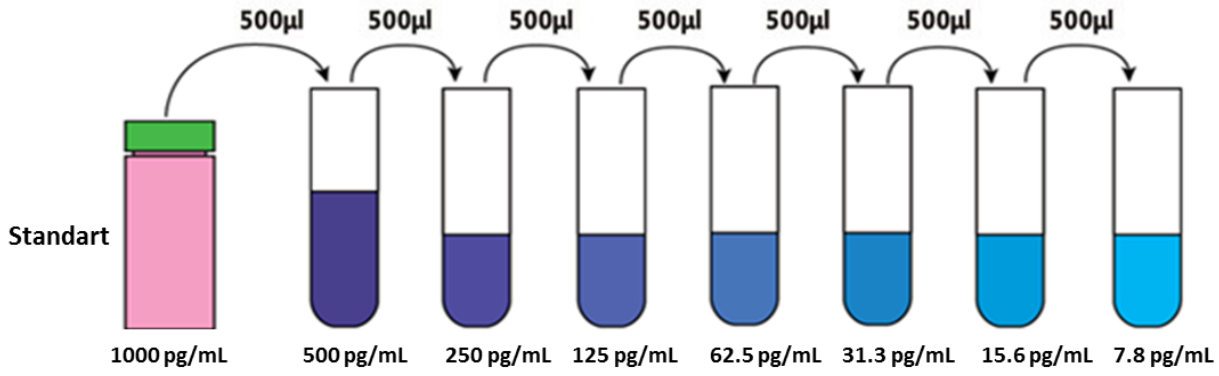
2. Orta seviye kontrol aralığı: 253-398 pg/mL

3. Yüksek seviye kontrol aralığı: 382-612 pg/mL

Aynı zamanda orta seviye kontrol örneği kullanılarak gün içi ve günler arası %CV değerleri hesaplandı. Gün içi % CV değeri kontrol örneğinin aynı gün içerisinde 10 kez çalışılması ile elde edilen sonuçlar üzerinden hesaplandı. Günler arası % CV değeri kontrol örneğinin 10 farklı günde birer kez çalışılması ile elde edilen sonuçlar üzerinden hesaplandı.

Standartların Hazırlığı:

Liyofilize haldeki stok standart 1 mL "Calibrator Diluent RD6-11" ile çözdürüldü. 1000 pg/mL stok standart çözeltisi elde edildi. 7 adet tüpün her birine 500 µL "Calibrator Diluent RD6-11" pipetlendi. Stok standart çözeltisinden 500 µL diğer tüpe pipetlendi ve sonrasında seri dilüsyon yapılarak (Şekil 7) diğer seviye standart örnekleri hazırlandı. Standart örnekleri 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8 pg/mL olacak şekilde hazırlandı. Kör numunesi olarak "Calibrator Diluent RD6-11" kullanıldı.



Şekil 7. PLGF standartlarının seri dilüsyon ile hazırlık şeması

Uygulama Basamakları

• 96'lık ELISA mikroplağının her bir kuyucuğuna 100 µL "Assay Diluent RD1-22" reaktifi eklendi.

• Standartlar, kör, 3 farklı seviye kontrol örnekleri ve serum örnekleri kuyucuklara 100'er µL olarak pipetlendi. Kör olarak kalibratör dilüenti kullanıldı.

• Plağın üstü yapışkan band ile kapatılarak 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.

• İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki çözelti döküldü ve 4 kez yıkama tamponu ile yıkama yapıldı.

• Her bir kuyucuğa 200 µL HRP-konjuge poliklonal antikor (PLGF konjugatı) eklendi. Yeni bir yapışkanlı band ile kapatılıp 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

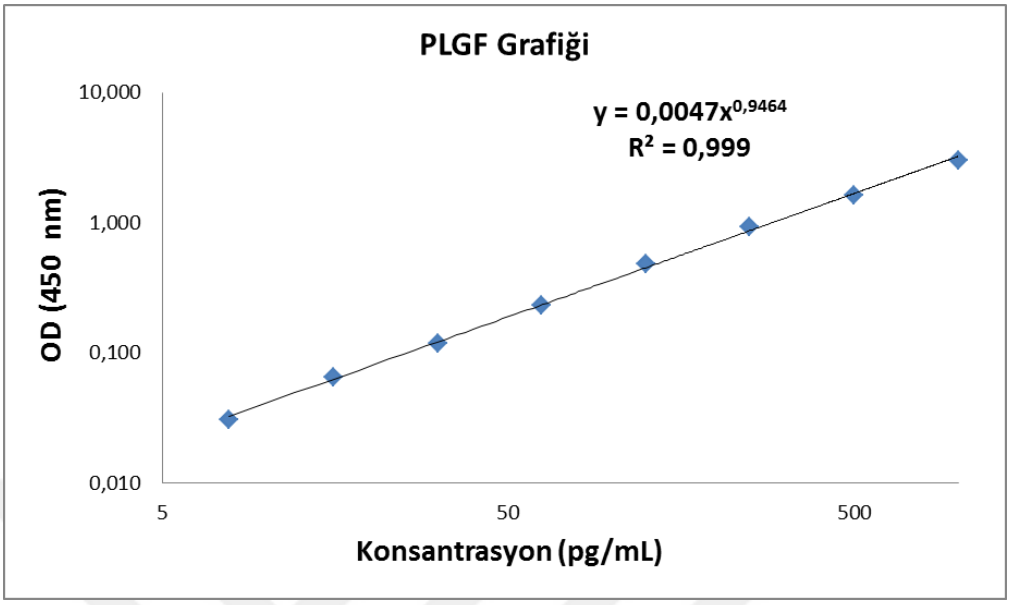
• Kuyucuklardaki çözelti döküldü ve yıkama tamponu ile 4 kere yıkama yapıldı.

• Tüm kuyucuklara 200 µL substrat solüsyonu eklendi. Işıktan korunarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.

• Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.

• Mikroplak okuyucu kullanılarak 450 nm'de ölçüm yapıldı. Tüm örneklere ait absorbanslar elde edildi.

• Serum PLGF konsantrasyonları hazırlanan logaritmik skalada standart grafiğin denkleminden yararlanılarak hesaplandı (Grafik 1). Tüm sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.



Grafik 1. Serum PLGF standart grafiği

4.5 İstatistiksel analiz.

Verilen tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, mean en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde non-parametrik Mann-Whitney test, Boxplot ve Roc analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı kullanılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. SONUÇLAR

Çalışmamıza 465 hasta dahil edildi. Hastaların sosyo demografik ve gestasyonel değişiklikleri aşağıda belirtildiği gibi değişmektedir. Tüm grupların sosyo-demografik değişiklikleri – hastaların yaş ortalaması - 28.44 ± 5.68 (16.00-46.00), VKİ - 25.33 ± 4.73 (16.15-49.13), ortalama kan basıncı - 87.32 ±10.09 (60.00-122.33) (mmHg), gravidite - 2.18 ± 1.24 (1.00-11.00), parite - 0.81 ± 0.93 (0.00 – 10.00).

Tüm grupların gestasyonel değişiklikleri – crl - 58.56 ± 8.56 (41.20 – 83.30) (mm), ortalama uterin arter PI – 1.87 ± 1.92 (0.74 – 4.00), PAPP-A – 0.94 ± 0.53 (0.16 – 3.63)(MoM), βHCG – 1.26 ± 0.85 (0.25 – 5.94)(MoM), AFP – 1.14 ± 0.46 (0.42 – 3.75)(MoM), PlGF – 38.57 ± 16.47 (9.20 – 126.70)(pg/ml), fetal ağırlık – 3206.26 ± 586.47 (336.00 – 4470.00)(gr).

Çalışmaya dahil edilmiş 465 hastadan 200 hasta normal spontan vajinal doğum, 178 hasta sezaryenle doğum yapmıştır. 465 hastanın 4-de (%0.86) erken başlangıçlı preeklampsi (< 32 gebelik haftasından önce), 11-de (% 2.4) geç başlangıçlı preeklampsi ve 19-da (%4.08) intrauterin gelişme kısıtlılığı saptanmıştır Abortus yapmış olan (2), erken doğum yapmış olan (11), fetal anomali (3) ve gestasyonel diabet (37) gelişmiş hastalar istatistiksel analiz sırasında çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya 412 hastanın sonuçlarıyla devam edilmiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. Tüm gebelik sonuçları

	Sıklık	Yüzde (%)
Normal doğum	200	43.0
Sezaryen	178	38.3
Erken başlangıçlı preek.	4	0.9
İskemik plasental hastalık - iugk	19	4.1
Gestasyonel diabet	37	8.0
Abortus	2	0.4
Erken doğum	11	2.4
Geç başlangıçlı preek.	11	2.4
Fetal anomali	3	0.6
Toplam	465	100.0

Fetal anomaliler – cerebellar hipoplazi + ventrikulomegali, trikuspit atrezisi + tek ventrikül, varicella zostere teratojenitesine bağlı bilateral ellerde displazi. Her üç gebelik termine edilmiştir.

Hastalar 2 grupta: normal (Grup I) ve plasental hastalıklar gelişmiş (Grup II) olarak incelendi.

İntrauterin gelişme kısıtlılığı (19 hasta) , erken başlanğıçlı preeklampsi (4 hasta) ve geç başlangıçlı preeklampsi (11) olguları çalışmanın hedef olguları olarak birlikte değerlendirilmiştir. Bu 2 hasta grupunun sosyo-demografik ve gestasyonel özellikleri tablo 6 ve 7 de gösterilmiştir.

Tablo 6. Sosyo-demografik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup I (normal) n = 378	Grup II (pl.hst.geliş.) n = 34	
	Ortalama	Ortalama	P
Yaş	28±5.46 (16-42)	27±4.36 (21-38)	**< 0.05**
Boy (cm)	162.40±6.28 (148-180)	160.21±5.99 (148-169)	> 0.05
Kilo (kg)	65.85±12.10 (39.00-121.80)	67.09±18.69 (47.00-120.00)	**0.05**
VKI	24.94±4.37 (16.15-43.67)	26.02±6.53 (18.36-45.17)	**< 0.05**
Sistolik k.b (mmHg)	116.47±13.63 (80.00-177.00)	118.86±14.09 (95.00-150.00)	**< 0.05**
Diastolik k.b (mmHg)	72.11±9.16 (40.00-102.00)	72.69±10.39 (47.00-100.00)	> 0.05
Ortalama k.b	86.90±9.57 (60.00-122.33)	88.08±10.89 (65.33-116.67)	> 0.05
Gravidite	2.12 ±1.13 (1-7)	1.73±1.09 (1-4)	> 0.05
Parite	0.78±0.80 (0-3)	0.56±0.89 (0-3)	> 0.05
Abortus	0.34±0.71 (0-4)	0.17±0.49 (0-2)	> 0.05
Crl (mm)	58.61±8.49 (41.20-81.90)	55.22±8.55 (41.20-70.40)	> 0.05
Gebelik (gün)	86.66±4.47 (76-99)	84.73±4.52 (77-92)	> 0.05

Tablo 7. Gestasyonel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması.

	Grup I (normal) n = 378	Grup II (pl.hst.geliş.) n = 34	P
	Ortalama	Ortalama	
Sağ ut.art. PI	1.86±0.62 (0.47-4.65)	2.21±0.5 (0.96-3.19)	> 0.05
Sol ut.art. PI	1.97±0.73 (0.40-5.21)	2.43±0.75 (0.81-3.87)	< **0.05**
Ort.ut.art. PI	1.91±0.55 (0.74-4.0)	2.30±0.5 (0.88-3.53)	< **0.05**
PAPP-A(MoM)	0.98±0.54 (0.18-3.63)	0.6±0.29 (0.16-1.21)	< **0.05**
βHcg(MoM)	1.29±0.90 (0.27-5.94)	1.11±0.69 (0.25-2.49)	> 0.05
AFP(MoM)	1.12±1.12 (0.42-3.22)	1.30±0.74 (0.54-3.75)	> 0.05
PlGF(pg/ml)	38.82±15.81 (12.50-114.10)	29.06±24.48 (9.20-126.70)	< **0.001**
PlGF(MoM)	1.06±0.41 (0.37-2.57)	0.85±0.69 (0.30-3.43)	< **0.001**
Fetal ağırlık(gr)	3319.79±412.7 (2270.00-4440.00)	1970.73±531.51 (580.00-2560.00)	< **0.001**

Non-parametric test Mann-Whitney Testi

Grup I – normal sonuçlanmış gebelikler

Grup II – iskemik plasental hastalıkla sonuçlanmış gebelikler.

Grup I ve Grup II arasındakı istatiksel analiz sonuçlarında parite, ortalama arteryel basınç, VKİ indeksi, gravidite, parite, gebelik günü ve bHcg sonuçlarının arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup II 'de anlamlı olarak sol uterin arter PI ve ortalama uterin arter PI değerleri grup I den anlamlı ($p < 0.05$) olarak yüksek, fetal ağırlık, PAPP-A ve PlGF grup I den anlamlı ($p < 0.05$) olarak düşük saptanmıştır. (Tablo 7)

Her iki grup için istatistik analizine uterin arter çentiklenmesi dahil edilerek Ki-Kare testi uygulandı. Çalışmaya dahil edilen 465 hastanın 184 de her iki uterin arterlerde çentiklenme izlenmemiştir. Normal ve Plasental iskemik hastalıklar gelişmiş gruplarda sağ ve sol uterin arter çentiklenmesinin analiz sonucunu çok etkilemediği saptandı. (Tablo 8.)

Tablo 8. Sağ ve sol uterin arter çentiklenmesinin prognoza etkisi.

Uterin arter çentiklenmesi mevcut	Normal grup (N = 247)	İskemik plasental hastalık grubu (N = 34)	P değeri
Sağ	160	31	0.42
Sol	175	33	0.90

Plasental iskemik hastalıklar gelişmiş grupu kendi içinde erken başlangıçlı preeklampsi (4) + intrauterin gelişme kısıtlılığı olan (19) hastalarla (Grup IIa), geç başlangıçlı preeklampsi (11) (Grup IIb) gelişmiş grup karşılaştırıldı.(Tablo 9)

Tablo 9. İskemik plasental hastalık gelişmiş grupun değişkenlerinin qrup içi karşılaştırılması.

	Grup IIa (Erk. baş. preeklamp.+ İUGG)		Grup IIb(Geç baş. Preeklampsi)		P
	ortalama	st.sapma	ortalama	st.sapma	
PlGF	34.66	23.40	42.18	16.99	> 0.05
Sağ ut. PI	2.09	0.62	2.04	0.60	> 0.05
Sol ut. PI	2.21	0.76	1.74	0.57	> 0.05

Sonuç olarak Grup IIa ve Grup IIb arasında Plasental Growth Faktör ve Bilateral uterin arter PI değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

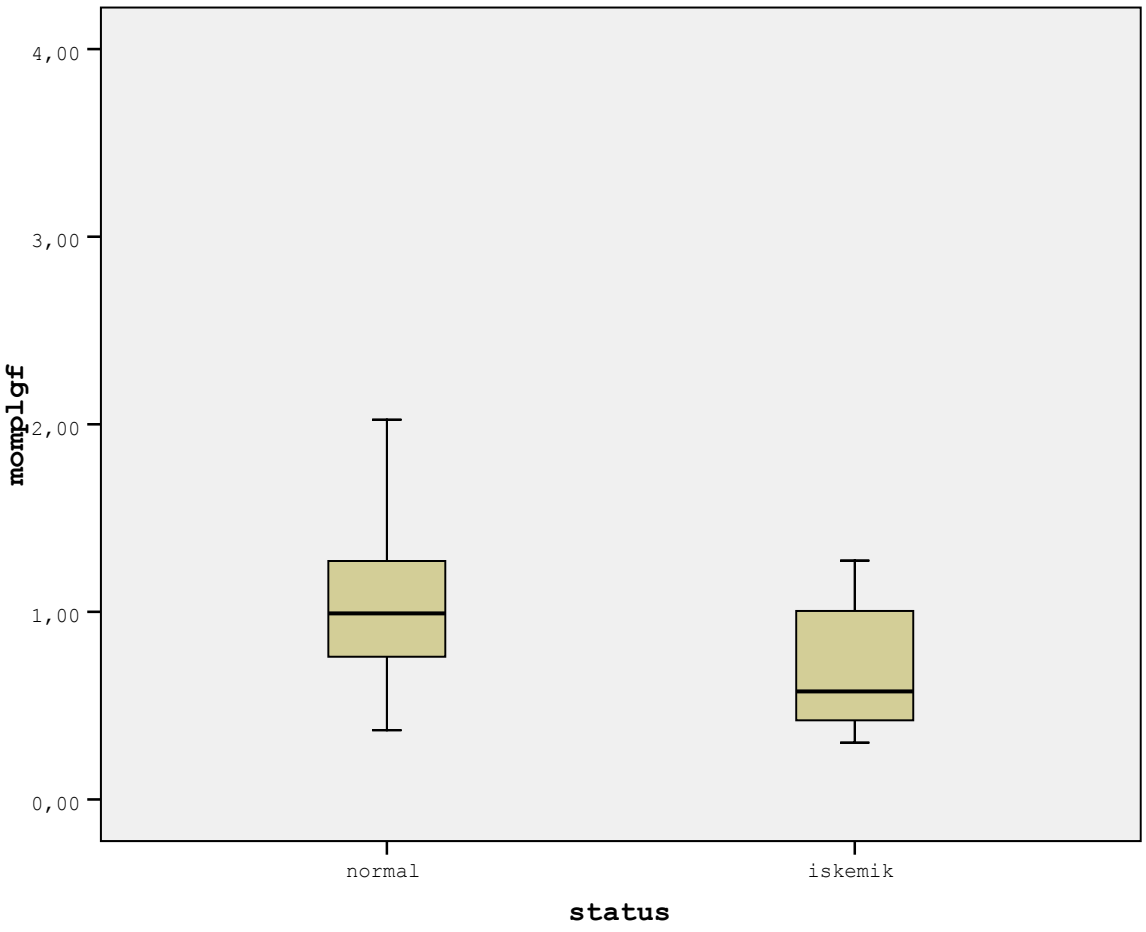
Plasental iskemik hastalıkların daha sık nullipar olgularda geliştiği gözönünde bulundurularak çalışmaya dahil edilmiş olan hastalar nullipar ve multiparlar olmakla iki grupta karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10. Nullipar ve multipar olguların değişkenlerinin karşılaştırılması.

	Nullipar		Multipar		P
	ortalama	st.sapma	ortalama	st.sapma	
PlGF(pg/ml)	35.99	16.69	40.49	16.07	**0.004**
Fetal ağırlık(gr)	3127.14	658.10	3264.69	520.98	**0.013**
Sağ ut. ar. PI	1.91	0.62	1.85	0.62	0.3
Sol ut. ar. PI	2.01	0.72	1.94	0.73	0.3
BHcg	1.30	0.85	1.23	0.85	0.3
Sistolik k.b.	117.32	13.03	117.00	14.83	0.8
Diastolik k.b.	71.87	9.15	72.84	10.07	0.2
Ortalama k.b.	87.02	9.22	87.56	10.72	0.5
Boy	162.34	6.63	162.00	6.12	0.5
Kilo	64.72	12.86	68.10	12.95	**0.005**
VKİ	24.57	4.61	25.90	4.75	**0.003**
PAPP-A	1.10	0.55	0.90	0.51	**0.03**
AFP	1.14	0.49	1.14	0.43	0.9

Sonuç olarak nullipar grubunda multipar grupdan, birinci trimester PlGF değeri ve fetal ağırlık anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Nullipar olguların kiloları ve vücut kitle indeksleri multipar olgulardan anlamlı düşük saptanmıştır. PAPP-A değeri nulliparlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

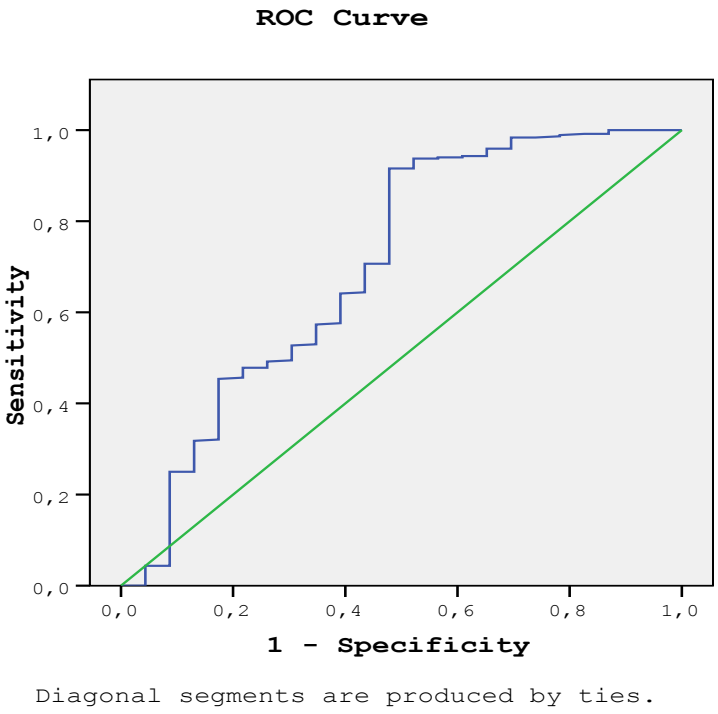
Grafik 2. Boxplot eğrisi



Plasental iskemik hastalıklar gelişmiş olan ve normal gebelik sonuçları olan hastaların PlGF değerlerini analiz ettiğimiz zaman normal gebelik sonuçları olan hastalardan farklı olarak plasental hastalık gelişmiş grupta PlGF değerinin anlamlı düşük olduğu saptandı. Grup I 'in boxplottakı yeri 1 olarak belirlendiğinde, Grup II deki sonuçların 1-den düşük olması anlamlı olarak değerlendirildi. (Grafik 2)

ROC analizi yapılarak bu çalışma için PlGF nin duyarlılığının ve özgüllüğünün en yüksek olduğu düzey belirlenerek bir cutt-off değeri belirlenmeye çalışıldı.

Grafik 3. ROC eğrisi



Analiz sonuçunda PlGF için en yüksek duyarlılık % 80.2 ve en yüksek özgüllük %52.2 olarak belirlendi. Bu değerlerde iskemik plasental hastalıkları predikte etmek için PlGF cut-off değeri 0.71 MoM olarak saptandı.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda birinci trimester uterin arter doppler incelemesi ve maternal serum plasental growth faktör düzey tayininin iskemik plasental hastalıkları öngörmede etkin olduğı saptandı. Bu prospektif gözlemsel çalışmanın konsepti daha önce G.Di Lorenzo ve ark(2012)(78), U.D.Anderson ve ark.(2012) (48), Ahmed A.Baschat ve ark. (2014) (77), Kypros H Nicolaides ve ark. (2014) (79) yapmış oldukları birinci trimesterde preeklampsi öngörüsünde plasental markırların rolüne odaklanmış çalışmalar, François Audibert ve ark (2010) (80) plasental markırların yanısıra uterin arter doppler bakılmasının önemini belirttikleri çalışmalardan yola çıkılarak düzenlenmiştir. Adı geçen çalışmaların hepsinde hedef olarak preeklampsi öngörüsü ön planda olmuştur. Birinci trimester plasental markırlar kendi aralarında, hastaların sosyo-demografik özellikleriyle, uterin arter Doppler PI değeri ve/veya uterin arter Dopplerinde çentiklenmenin olup-olmaması durumuyla kombine edilerek preeklampsi gelişip-gelişmeyeceği öngörülmeye çalışılmıştır. Fetal medicine foundation sitesinde preeklampsi öngörüsünde kullanılabilecek, anketteki sorulara cevaplar dahil edildiği halde preeklampsi gelişebilme yüzdesini ortaya çıkaracak model yaratılmıştır. Bizim çalışmanın sonuçunda daha önceki bu konuda yapılmış çalışmalarda olduğu gibi birinci trimester plasental markırlar, uterin arter Doppler PI indeksi ve annenin klinik karakteristiklerinin kombine bakılmasının preeklampsi öngörüsünde prediktif olduğu saptandı. Bunun yanısıra plasental markırların plasental iskemik hastalıkları öngörmede de etkin olduğu onaylandı. Literatürde kullanılmış olan istatistiksel analizler ışığında çalışmamıza dahil edilmiş hastaların sosyo-demografik ve gestasyonel bilgileri kombine test amaçlı polikliniğimize başvurdukları zaman rapor edildi. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda olduğu gibi nullipar olgularda preeklampsi ve plasental iskemik hastalıkların gelişme ihtimalinin yüksek olması gözönünde bulundurularak istatistiksel analizle nullipar ve multipar olgular karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonucunda nullipar olguların PlGF, PAPP-A değerlerinin ve doğumda fetal ağırlığın daha düşük olduğu saptandı. PlGF ve PAPP-A değerlerinin nulliparlarda daha düşük saptanması bu olgularda preeklampsi ve iskemik plasental hastalıkların gelişme riskinin yüksek olduğunu bir daha desteklemektedir. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen nullipar olguların VKİ ve kiloları multipar olgulardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. İskemik plasental hastalıkların patofizyolojisinde maternal karakteristiklerin, yandaş hastalıkların da önplanda olduğunu kabul ettiğimiz zaman daha yüksek VKİ ve kilonun da iskemik plasental hastalıkların gelişmesinde önemli rölü olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmaya toplamda 465 hasta dahil edildi, sonuçları çalışmaya uygun olmayan hastaları dışladıktan sonra 412 hastanın sonucuyla tez yazıldı. İstatistiksel analiz sırasında gebelik sonuçlarına göre kontrol ve iskemik plasental hastalık gelişen grup olarak 2 grup belirlendi. Nicolaides ve ark.2014 te (79) yapmış oldukları ve 11-13 hafta arasında preeklampsi öngörüsünde model oluşturan çalışmalarındakı çalışmadan dışlama kriterleri örnek alınmış ve bunun yanısıra gebeliği sırasında iskemik plasental hastalık gelişmeyen ama gestasyonel diabetus mellitus gelişmiş olan hastalar da çalışmadan çıkarılmıştır. Bu hastaların normal gebelik sonuçları olan hastalarla aynı grupta incelenmesinin doğru olmadığı tarafımızca düşünülmüştür. Daha önceki çalışmalarda böyle bir ayrıntıya girilmediği izlenmiştir.

Ahmet A.Baschat ve ark. (2014) (77) ve François Audibert ve ark. (2010) (80) bu konuda yaptıkları çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmanın sonucunda da iskemik plasental hastalıklar gelişmiş grupta PlGF, PAPP-A kan düzeyleri ve fetüsün doğum ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca sol uterin arter PI ve ortalama uterin arter PI değerinin iskemik plasental hastalıklar gelişen grupta yüksek olduğu saptanmıştır. İskemik plasental hastalıklar grubundakı hastaların VKİ, ortalama arteryel kan basıncı ve kilolarının kontrol grubuna göre yüksek olması daha önceki çalışmalarda olduğı gibi bizim çalışmada da anlamlı olduğu saptanmıştır.

Uterin arter Doppler bakılması sırasında uterin arter PI sonuçları yanısıra uterin arter çentiklenmesi de değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilerek Ki – kare testi ile uterin arter çentiklenmesinin iskemik plasental hastalıkları öngörmesindeki rolünün anlamlı olmadığı izlendi. Ahmet A.Baschat ve ark.(2014) (77) çalışmasında da aynı sonuça varılmıştır.

Çalışmanın önemli sonuçlarından biri de iskemik plasental hastalıklar gelişmiş hastaların sonuçlarının 2 grupta incelenmesi ve karşılaştırılması oldu. Erken başlanğıçlı PE (n = 4) ve İntrauterin gelişme geriliği (n = 19) olan hastalarla, geç başlangıçlı PE (n = 11) gelişmiş grubun karşılaştırılması sırasında her iki grupta PlGF, PAPP-A değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Yinede erken başlangıçlı PE (n = 4) ve İUGG (n = 19) gelişmiş hastaları ayrıca incelediğimiz zaman PAPP-A değerinin 13 (%52) hastada < 0.54 MoM, PlGF değerinin 18 (%78.26) hastada < 1 MoM olması bu iki markırın kandaki değerinin düşük saptanması iskemik plasental hastalıkları öngörmede prediktif değerinin yüksek olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR.

1. Andrea G.Kattah, MD and Vesna D.Garoviç. The Managment of Hypertansion in Pregnancy Adv Chronic Kidney Dis.2013;20(3):229-239.
2. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(2): 161.e1-11.
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. Clinical Guideline. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence.RCOG Press: London, UK. 2008;218-227
4. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer.2003- 2005;296:18
5. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). United Kingdom. CMACE: London; 2010;144 :52-4
6. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for preventation of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007:369:1791-8.
7. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P et al. The pre-eclampsia community guidline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community.BMJ 2005;330(7491):576-80.
8. Sibai, B.M. and Stella, C.L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200: e481–e487.
9. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol.2009;33(3):130-7.
10. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanoviç JP, Hassan SS. Supplementation with vitamin C and E during preeclampsia for prevention of preeclampsia and other adverse maternal outcomes. A systemic review and metanalysis. Am J Obstet Gynecol 2011; 204:503 e1-12.
11. Hypertasion in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists'Task Force on Hypertansion in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122.

12. Chappell LC,Enye S,Seed P, Briley AL ve ark.Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in woman with chronic hypertension: Hypertansion 2008;51:1002-9.
13. Sibai BM, Cunnigham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. Chesley's Hypertansive Disorders in Pregnancy, (Third Edition).2009:215.
14. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS :Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systemic overview. Epidemiology 2003;14:368.
15. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher- order multiple pregnancies. Am J Obstet Gynecol.2004;191(1):254-8.
16. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J. ve ark Perinatal outcome in woman with recurrent preeclampsia compared with woman who develop preeclampsia as nulliparas. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186(3):422-6.
17. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD ve ark. Low – dose aspirin to prevent preeclampsia in woman at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med .1998 12;338(11):701-5.
18. Mello G, Paretti E, Marozio L, Pizzi C ve ark. Thrombophilia is significantly associated with sever preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. Hypertansion.2005;46(6):1270-4.
19. Sibai BM, Dekker G, Kupfermine M: Pre-eclampsia. Lancet;2005:365:785.
20. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G ve ark.Surgically obtained sperm and ris of gestational hypertansion and pre-eclampsia. Lancet 2002;359:673
21. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. Am J Hypertens. 2008;21(5):521–6.
22. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG. 2014;121 Suppl 14–24.
23. Cunningham FG, Veno KJ, Bloom SL. Pregnancy Hypertension. Williams Obstetrics.

23rd d. 2010. p. 706–57.

24. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. Hypertension. 2005;46(6):1243–9.
25. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest. 1997;99(9):2152–64.
26. 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. 1993;91(3):950–60.
27. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. Am J Pathol. 2000;157(6):2111–22.
28. Steegers E a P, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376(9741):631–44.
29. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. Hypertension. 2008;51(4):970–5.
30. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(2 Pt 1):499–506.
31. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. Pharmacol Rep. 2006;58:69–74.
32. Knock GA, Poston L. Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1996;175(6):1668–74.
33. Ashworth JR, Warren AY, Baker PN, Johnson IR. Loss of endothelium-dependent relaxation in myometrial resistance arteries in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104(10):1152–8.
34. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(2):H541–50.
35. Parham P.NK cells and trophoblasts:partners in pregnancy. J ExpMed. 2004;200(8):951–955.
36. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its

pathogenesis. Physiology (Bethesda). 2009;24:147–58.

37. Maynard SE, Min J, Merchan J, Lim K, 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 1;111(5):649–58.
38. Westergaard JG,Teisner B, Grudzinskas JG.Serum PAPP-A in normal pregnancy:relationship to fetal and maternal characteristics. Arch Gynecol 1983:233(3):211-5.
39. Kagan KO, Wright D,Valencia C,Maiz N, Nicolaides KH.Screening for trisomies 21,18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta- Hcg and pregnancy associated plasma protein-A. Hum Reprod 2008:23(9):1968-75.
40. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;157(1):48-52.
41. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, et al. First trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. Placenta 2011;32(4):333-8.
42. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first trimester maternal serum PAPP-A and free beta-Hcg and with second trimester uterine artery Doppler. Prenat Diagn 2005;25(10):949-53.
43. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossly JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy – associated plasma protein a and the risk of intaruterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(4):1762-7.
44. Goetzinger KR,Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks gestation by combining maternal characteristics and serum analytes. PAPP-A and f-Bhcg. Prenat Diagn 2010 ;30(12-13):1138-42.
45. Poon I.C, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First trimester maternal serum pregnancy – associated plasma protein-A and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33(1):23-33.

46. Spencer K, Cowans N, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat Diagn 2008;28(1):7-10.
47. Atis A, Tandogan T, Aydin Y, Sen C, Turgay F, Eren N, et al. Late pregnancy associated plasma protein A levels decrease in preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24(7):923-7.
48. Anderson U.D, Olsson M.G, Kristensen K.H, Akerstrom B, Hansson S.R. Reviw: Biochemical markers to predict preeclampsia. Placenta 2012 ;(26): 42-47.
49. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta c DNA coding for a protein related to the vascular premaibility factor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(20):9267-71.
50. Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P.Ann N Y Acad Sci. Review. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. 2002;979:80-93.
51. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. Nat Med. 2002 ;8(8):831-40.
52. Maynard SE1, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA 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
53. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2004 ;89(2):770-5.
54. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(3 Pt 2):965–72.
55. Plunkett J, Borecki I, Morgan T, Stamilio D, Muglia LJ. Population-based estimate of sibling risk for preterm birth, preterm premature rupture of membranes, placental abruption and pre-eclampsia. BMC Genet. 2008;9:44.
56. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. N Engl J Med. 2001 22;344(12):867–72.

57. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? J Reprod Immunol. 1999;45(1):81–8.
58. Wikström A-K, Gunnarsdóttir J, Cnattingius S. The paternal role in pre-eclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study. BMJ Open. 2012;2(4).
59. Ness RB, Grainger DA. Male reproductive proteins and reproductive outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(6):620.e1–4.
60. Chelbi ST, Mondon F, Jammes H, Buffat C, Mignot T-M, Tost J, et al. Expressional and epigenetic alterations of placental serine protease inhibitors: SERPINA3 is a potential marker of preeclampsia. Hypertension. 2007;49(1):76–83.
61. Choudhury M, Friedman JE. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia. Clin Exp Hypertens. 2012 ;34(5):334–41.
62. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertansion in pregnancy. N Engl J Med 1992; 326:927.
63. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. J Emerg Med 2011; 40:380.
64. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2009;200:481
65. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome – a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count-complicating preeclampsia-eclampsia. Int J Gynecol Obstet 1991;36:95.
66. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. Obstet Gynecol 2002;99:159.
67. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol.2003;102:181.
68. Christoph Lees,Colin Deane,Gerard Albaiges. Making Sense of Obstetric Doppler Ultrasound: A Hands-On Guide. Publisher: Hodder Arnold, 2002;247-9.
69. Kypros Nicolaides, Giuseppe Rizzo, Kurt Hecker and Renato Ximenes. Doppler in Obstetrics. Diploma in Fetal Medicine Series, 2002;350-61.
70. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: traditional biometry. Semin Perinatol.

2008;32(3): 140–7.

71. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no.134: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2013;121(5):1122–33.
72. Nardozza LMM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano ACR, Lee DJR, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(1):1–13.
73. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 2002;99(3):490–6.
74. Getahun D, Ananth C V, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(6):499–507.
75. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):257–69.
76. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):270–83.
77. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(2):119-29.
78. Di Lorenzo G. Ceccarello M. First trimester maternal serum PIGF, free β-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. Placenta J.33(6): 495-501.
79. Leona C. Poon and Kypros H. Nicolaides. First trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. Prenatal Diagnosis.2014,34;618-27.
80. François Audibert et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. Am J Obstet Gynecol 2010;203:383.e1-8.

EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Gebeliğin 11-13.haftalarında uygulanan kombine (ikili) tarama testi ülkemizde ve dünyada halen bebeğin sağlığını değerlendirmede kullanılan temel testtir. Bu test sırasında gebeye yüksek çözünürlüklü cihazlarla Gebelik haftasının belirlenmesi için bebeğin Baş-Popo Mesafesi(CRL) ölçülür ve sonrasında yine test için Ense Kalınlığı(NT) ölçümü yapılır. Bu işlem bazen 3-5 dakika sürer, bazen bebeğin pozisyonundan dolayı tekrarlı muayeneler gerektirebilir. Gebelikte yüksek tansiyon ve bebekte gelişme geriliğine neden olan plasenta (bebek eşi) gelişim hastalıklarının erken tanısı için rahimden bebek eşine doğru geçen kan damarlarının iki taraflı (sol ve sağ) olarak Doppler yöntemi ile değerlendirilmesi gerekir. Bu muayene ikili test için gereken ultrason muayene süresine ilave 1-2 dakika gerektirir ve gebelik takibinde uzmanlaşmış tüm merkezlerde rutin olarak bu ölçümler yapılmaktadır. Normal ultrason muayenesinden hiçbir farkı yoktur. Anne ve bebek sağlığına yönelik hiçbir risk taşımaz.

Ultrason ölçümleri tamamlandıktan sonra elde edilen bulgular bilgisayar işletim sistemi ile Merkez Laboratuvara aktarılır ve test isteği yapılır. Gebe Merkez Laboratuarına giderek önkoldan venöz(toplardamar) kan örneği (yaklaşık 5 cc-standart 1 tüp) verir. İkili test için alınan kan örneğinden normalde testin adından da anlaşılacağı gibi iki maddenin düzeyine bakılır. Bunlar PAPP-A ve Beta-HCG maddeleridir. Çalışma kapsamında sizden alınan kan örneğinden ek olarak PLGF proteininin düzeyine de bakılacaktır. Bu inceleme kendi testinizin yapılabilmesini ve doğruluğunu hiçbir şekilde etkilemez, tamamen bağımsızdır.

Çalışmamızın yapılabilmesi için sizden ayrıca kan alınmayacaktır. İkili testin yapılması için verdiğiniz kandan ikili testiniz Merkez Laboratuarda tamamlandıktan sonra 1 cc kadar serum ayrılarak PLGF isimli proteinin ölçümü için Araştırma Laboratuarında saklanacaktır. İkili test için verdiğiniz kandan ayrılan bu 1 cc serumdan PLGF proteini dışında başka hiçbir çalışma yapılmayacaktır.

Yapılacak ilave Ultrason değerlendirmeleri ve ilave kan tahlilleri ne size ne de bağlı bulunduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumunuza ek bir maliyet getirmeyecektir. Bu incelemeler için sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir.

Bu araştırmada yer almanız gereken süre standart ikili test süresidir.

Bu araştırmada elde edilecek bulgular; PLGF proteininin düzeyi ve rahimden geçen kan akımı Doppler değerlendirme bulguları gebe ile paylaşılmayacaktır. Bu durumun iki nedeni vardır. Birincisi; Merkez Laboratuarında çalışılan kan örnekleri rutin incelemedeki tahlilleri kapsamaktadır ve en geç bir haftada sonucunuz size verilebilir. Ancak çalışmada toplanacak serumlar her 88 olgunun birikimini takiben çalışılacağından bu durumda gebeliğiniz zaten ileri bir haftaya gelmiş olacaktır. İkincisi; Dünyada Preeklampsi açısından yüksek riskli kabul edilen gebe grubunda verilebilecek koruyucu ilaçların etkinliği halen araştırılmakta olduğundan size Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin standart gebe bakım rehberleri doğrultusunda verilen eğitim, bakım ve destek dışında hiçbir ek tedavi verilmeyecek ve önerilmeyecek olmasıdır. Bu araştırma daha ziyade önümüzdeki 2-3 yılda rutin uygulamalara girmesi beklenen koruyucu tedavilere bir hazırlık aşamasıdır.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı yaklaşık 1000 (bin) ‘ dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, tanısal testlerin yapılması (kan alımı, ikili test) ve araştırıcının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için beklenen bir risk ya da rahatsızlık söz konusu değildir.

Bu aşamada sizin için beklenen bir yarar bulunmamaktadır. Preeklampsinin erken tanı ve tedavisinde PLGF ile ilişkili olarak uygulanabilecek alternatif tedaviler önümüzdeki yıllarda beklenmektedir. Bunların olası yararları; preeklampsinin erken tanısı ve tedavisinde mevcut yöntemlere katkı sağlayarak bu hastalığa bağlı kayıp ve risklerin en aza indirilmesidir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05071923515 numaralı telefondan Dr. Gülnar NURİYEVA ’ya başvurabilirsiniz.

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi bünyesinde uzmanlık tezi olarak ilgili bölümlerin öğretim görevlileri ile birlikte yürütülmektedir.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki tetkik ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: