

T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**İKİNCİ TRİMESTER GEBELERDE UTERİN ARTER DOPPLER,  
İMMÜN PROFİL VE HIGH SENSITIVE C-REACTIVE PROTEİN  
DÜZEYLERİNİN GEBELİK SONUÇLARI VE YENİDOĞAN  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fethi HANAY

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

ELAZIĞ  
2008

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr.....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..... \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarıma öncelikle şükranlarımı sunuyorum.

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürede deneyim ve bilgilerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH başta olmak üzere, tezimin kontrol ve baskı aşamasında göstermiş olduğu yoğun ve özverili katkılarından dolayı, Tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e ve her konuda desteklerini hiçbir zaman eksiltmeyen Sayın Doç. Dr. Selahattin KUMRU ve Sayın Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'e, tezimin tüm aşamalarında isabetli yönlendirmelerde bulunan Sayın Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN'a, tez yazım sürecindeki katkılarından dolayı Sayın Uzm. Dr. Hakan ARTAŞ'a ve hasta takibinde yardımlarından dolayı bölüm hemşiremiz Sayın Aysel SAYLA'ya teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesi için FÜBAP-1661 nolu proje kapsamında maddi destek sağlayan FÜBAP Birimine teşekkür ederim.

Fırat Üniversitesi bünyesindeki Araştırma Görevliliğim süresince hastane içinde ve dışında destek ve dostluk gördüğüm tüm arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşire/ebe ve personel ekibine ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim ve yaşamımın her sürecinde hep yanımda olan sevgi, ilgi ve desteklerini eksiltmeyen sevgili eşime, anneme ve babama teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>TABLO LİSTESİ</b>	viii
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	ix
<b>KISALTMALAR</b>	x
<b>1.GİRİŞ</b>	1
<b>1.1. Genel Bilgiler</b>	2
<b>1.1.1. Preeklampsi</b>	2
<b>1.1.2. İntrauterin Gelişme Geriliği</b>	6
<b>1.1.2.1. Gelişme Geriliğinde Tarama Seçenekleri</b>	8
<b>1.1.3. Erken Doğum Tehdidi</b>	9
<b>1.1.4. Erken Membran Ruptürü</b>	10
<b>1.2. Gebelik Komplikasyonlarını Öngörmeye Potansiyel Testler</b>	12
<b>1.2.1. Uterin Arter Doppler</b>	12
<b>1.2.1.1. Preeklampsi ve Uterin Arter Doppler</b>	14
<b>1.2.1.2. IUGR ve Uterin Arter Doppler</b>	16
<b>1.2.1.3. Erken Doğum Tehdidi ve Uterin Arter Doppler</b>	16
<b>1.3. Sitokinler</b>	16
<b>1.3.1. Preeklampsi ve Sitokin İlişkisi</b>	19
<b>1.3.2. Erken Doğum Tehdidi ve Sitokin İlişkisi</b>	20
<b>1.3.3. Erken Membran Ruptürü ve Sitokin</b>	20
<b>1.4. Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein (High Sensitive C-Reactive Protein= hs-CRP)</b>	21
<b>3.4.1. Preeklampsi-IUGG ve CRP</b>	21
<b>3.4.2. Erken Doğum Tehdidi ve CRP</b>	22
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	23

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	23
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	23
2.3. Sitokin Ölçümleri	24
2.4. Doppler İncelemesi	24
2.5. İstatiksel Analizler	25
<b>3. BULGULAR</b>	26
3.1. Sitokin ve Hs-CRP Değerleri	28
3.2. Normal ve Komplike Gebeliklerde Uterin Arter Doppler İlişkisi	30
<b>4. TARTIŞMA</b>	33
<b>5. KAYNAKLAR</b>	39
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	51

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri.	34
<b>Tablo 2.</b> Normal gebeliklerdeki IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$ ve hs-CRP düzeylerinin komplikasyonlu gebelikler ile karşılaştırılması.	36
<b>Tablo 3.</b> Normal gebeler ile komplikasyonlu gebeliklerde Doppler incelemeleri.	38
<b>Tablo 4.</b> Preeklampsi ve IUGR gelişiminde notch'un değerlendirilmesi.	40

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Kompartmanlara göre gelişme geriliği sebepleri.	9
<b>Şekil 2.</b> Doppler indeksleri.	17
<b>Şekil 3.</b> Gebeliğin ilk yarısında uterin arter Doppler akım spektrumları.	20
<b>Şekil 4.</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan komplikasyon ve bulgular.	34
<b>Şekil 5.</b> Grupların doğum yaptıkları gebelik haftaları.	34
<b>Şekil 6.</b> Grupların yenidoğan ağırlıkları.	35
<b>Şekil 7.</b> Grupların 5. ve 10. dk. ortalama apgar skorları.	35
<b>Şekil 8.</b> Normal gebelikler ile PE grubu arasında IL-4, IL-10, TGF- $\beta_1$ ve IFN- $\gamma$ arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.	37
<b>Şekil 9.</b> Normal gebeler, PE ve IUGR gruplarında notch pozitifliğinin dağılımı.	40

## KISALTMALAR LİSTESİ

- PE:** Preeklampsi  
**IUGR:** İntrauterin gelişme geriliği  
**EMR:** Erken membran rüprürü  
**EDT:** Erken doğum tehdidi, Preterm eylem  
**IL:** İnterlökin  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroze edici faktör-alfa  
**TGF- $\beta$ :** Tümör gelişme faktörü-beta  
**CRH:** Kortizon salgılatıcı hormon  
**Hs-CRP:** Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein  
**SLE:** Sistemik lupus eritamatozis  
**PI:** Pulsatil indeks  
**RI:** Rezistans indeks  
**S/D:** Sistol /Diyastol  
**NG:** Normal gebelik  
**SD:** Standart deviasyon  
**IUMF:** Rahim içi ölü fetus



## 1. GİRİŞ

Gebelik, kadın hayatının fizyolojik olarak normal ve eşsiz bir dönemi olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte annenin ya da fetusun önceden var olan veya beklenmeyen bir hastalığı gebeliği komplike edebilir.

Komplike gebelikler içerisinde yer alan gebeliğin hipertansif bozuklukları maternal ve perinatal morbidite nedeni olup, emboli sonrası en sık görülen ikinci maternal mortalite nedenidir (1).

Gebeliğin hipertansif bozuklukları tüm gebeliklerin % 12-22'sinde komplikasyon yaratır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde anne ölümlerinin % 17,6'sından sorumludur (2). Farklı çalışmalar ile birçok klinik ve laboratuvar parametreleri preeklampsiyi (PE) tahmin etmek için kullanılmıştır. İdeal öngörü testi; basit, noninvazif, hızlı, ucuz, gebeliğin erken döneminde kolayca uygulanabilen ve tekrarlanabilir olan, yüksek sensitivite ve prediktif değere sahip olmalıdır. Preeklampsi için bugün itibarıyla hiçbir tarama testi güvenilir ve maliyet-yarar bakımından uygun görünmemektedir (3).

Fetal gelişme, birçok seviyede düzenlenmektedir ve maternal, plasental ve fatal kompartmanlar arasındaki anahtar bileşenlerin koordinasyonu, başarılı bir plasantasyon için gereklidir. Belli durumlar normal plasantasyonu etkileyebilir ve gebelik kaybı veya intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ile sonuçlanabilir. Bu durumlar; maternal, uterin, plasental veya fetal bozukluklar olarak sınıflandırılabilir ve plasentaya besin ve oksijen taşınmasını, plasentadan besin ve oksijen taşınmasını, fetal alımı veya büyüme mekanizmalarının regülasyonunu etkileyebilir. Gelişme geriliğinin başta gelen maternal sebepleri arasında hipertansiyon bulunmaktadır (4). Uterin arter Dopplerde rezistans yüksekliliği veya devamlı fetal büyümenin izlenmesi, preeklampsi ve IUGR açısından yüksek riskli kadınları saptayabilir. 22 ve 23. gestasyonel haftalarda yapılan ölçümlerde uterin arter Dopplerinin sensitivitesi % 85 kadardır (5).

Yine riskli gebelikler içerisinde yer alan erken doğum tehditi (EDT), gebeliğin 20. haftasından sonra ve 37. haftadan daha önce eylemin başlaması demektir. Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, erken doğum insidansının % 10 olduğu söylenebilir. Neonatal mortalitenin % 83'ü 37. haftadan

önce doğan bebeklerde ve bu kayıpların % 66'sı 29. haftadan önceki doğumlarda görülmektedir (6).

Özellikle 30. gebelik haftasından önce erken prematüre eylemin başlamasında ve erken membran rüptürü (EMR) etyolojisinde sitokin kaskadının rolü açıklanmıştır. Koryodesidual aralığa bakteri invazyonu halinde, endotoksin, eksotoksin desidua ve fetal membranlardan bir dizi sitokin sentezlenir. Bu olaylar nötrofil kemotaksisi, infiltrasyon ve aktivasyonuna yol açar ve sonuçta erken doğum eylemi ve/veya preterm eylem ile sonuçlanır (7).

Sitokinler ve akut faz reaktanları konusunda son 15 yılda büyük gelişmeler sağlanmıştır. Sitokinlerin etkileri ve işlevleri hakkındaki bilgiler sürekli yenilenerek, her geçen gün farklı bir boyut kazanmaktadır. Yapılan çalışmalar çok sayıda hastalığın patogenezi veya tedavisinde sitokinlerin rolü bulunduğunu ortaya koymaktadır (8).

Tüm bilgiler ışığında, bu tez çalışması 2. trimesterde bakılan maternal serum sitokin düzeyleri ve uterin arter Doppler kan akımı incelemelerinin riskli gebeliklerin ve buna bağlı olarak fetal morbidite ve mortalitenin daha gebelik komplikasyonları ortaya çıkmadan, erken dönemde öngörülebilmesinde etkinliklerinin araştırılması amacıyla planlandı.

## **1.1. Genel Bilgiler**

Gebelik, kadın hayatının fizyolojik olarak normal ve eşsiz bir dönemi olarak değerlendirilmekte fakat annenin ya da fetusun önceden var olan veya beklenmeyen bir hastalığı gebeliği komplike edebilir. Gebelik komplikasyonları içerisinde yer alan preeklampsi, IUGR, EDT ve EMR maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olan en yaygın problemlerdendir.

### **1.1.1. Preeklampsi**

Hipertansiyon gebelik sırasında görülen en yaygın rahatsızlıktır (9). Gebelik sırasında hipertansiyon tanısı konulan bayanların yaklaşık % 70'i gebeliğe bağlı hipertansiyon-preeklampsi tanısı almaktadır. Gebelikte görülen hipertansiyon ile ilgili olarak değişik terminoloji ve sınıflandırmalar kullanılmıştır. 2000 yılında Amerikan National High Blood Pressure Education Program Working Group

tarafından kabul edilen sınıflamaya göre gebelikteki hipertansif hastalıklar beş grup altında toplanmıştır:

1. Preeklampsi
2. Eklampsi
3. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi
4. Kronik hipertansiyon
5. Geçici (transiyent) hipertansiyon

Gestasyonel Hipertansiyon terimi geniş spektrumda kullanılan bir tanımdır. Bu spektrum kan basıncında orta düzeyde yükselmeden, çeşitli organ bozukluklarına sebep olan akut gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, trombosit düşüklüğü (HELLP) ile seyreden tabloları da kapsayacak derecede ciddi durumları içermektedir. Gebelik sırasında oluşan hipertansiyon, tüm gebeliklerin % 6 ile % 8'inde görülmektedir (9).

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Nadiren trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. haftadan önce ortaya çıkar. Gebelikte görülen hipertansiyon gebelik öncesinde var olan bir hadise olabileceği gibi gebeliğe sekonder gelişen bir durum da olabilir veya geçici bir olay olarak karşımıza çıkabilir. Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona proteinüri eklenirse bu duruma "preeklampsi" adı verilir. Tabloya konvülzyonların eklenmesi ile eklampsi adını alır. Anne mortalitesinin başta gelen nedenlerinden biri olup, toplam perinatal mortalitenin % 20 ile % 25'inin gebelikle ilişkili hipertansiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca fetal büyüme kısıtlılığı, erken doğum ve maternal ölüm nedeniyle maternal-perinatal morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (10).

Gebelerde hipertansiyon insidansı tüm dünyada farklı toplumlarda farklı oranlarda görülmektedir. Genel insidans % 6-20' dir. Ağır preeklampsiye % 1'den az, eklampsiye ise % 0,1 oranında rastlanmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1/2000, gelişmekte olan ülkelere 1/100-1/1700 olarak bildirilmiştir (11, 12).

Her ne kadar insidansda coğrafi ve ırksal farklılıklar bildirilse de, farklı populasyonlardaki preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Gebeliğe bağlı hipertansiyonun öncelikle nulliparların hastalığı olduğu belirtilmiştir.

Preeklampsi ve eklampside ailesel yatkınlık da mevcut olabilir. Bu nedenle ailede preeklampsi hikayesi oluşu önemlidir ve riski 6 kat artırdığı ifade edilmektedir. Resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu ya da parsiyel penetrasyon gösteren dominant bir gene bağlı olabileceği gibi multifaktöryel de olabilir (13). Preeklampsi riskini artıran faktörler aşağıda sıralanmıştır;

- Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü
- Ailesinde preeklampsi-eklampsi hikayesi
- Nulliparite
- Siyah ırk
- Çoğul gebelik
- Obezite
- Polihidramnios
- Molar gebelik
- Diabetes mellitus
- Kronik hipertansiyon
- Renal hastalık
- Genç yaş
- Düşük sosyoekonomik yapı
- Non immun fetal hidrops
- Bağ dokusu hastalıkları

Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ama trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıkan bir sendromdur. Kesin tedavisinin gebeliğin sonlanması olması da bunu açıkça göstermektedir. Yine plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsi riski artmakta ve koryonik villusların bu olgularda normal gebeden fazla olması sorumlu tutulmaktadır (13).

Gestasyonel yaştan bağımsız olarak preeklampsinin tedavisi gebeliğin sonlandırılmasını gerektirdiği için çoğunlukla erken doğum gerekli olmaktadır. Preeklampsi olgularında ortaya çıkan vazospazm nedeniyle, uteroplantal yatakta vasküler direnç düşürülemez ve bunun sonucu olarak uteroplantal perfüzyon azalır. Perfüzyondaki bu azalma fetal büyüme kısıtlamasına, amniyotik sıvı hacim azalmasına ve intrauterin ortama uyumda azalmaya neden olur (14).

Preeklampsi etyolojisi hakkında yapılan yoğun araştırmalar sonucu kabul gören birçok hipotez bulunmaktadır. Bu hipotezlerden bir kısmı aşağıdaki gibidir (15).

- Anormal trofoblast invazyonu
- Koagülasyon anormallikleri
- Vasküler endotelyal hasar
- Kardiyovasküler maladaptasyon
- İmmünolojik Fenomen
- Genetik Yatkınlık
- Besinsel eksiklik veya fazlalıklar

Desidual lökositler ile sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için gereklidir. Bu immün maladaptasyon spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücrelerinin invazyonunun yüzeyel olmasına ve artmış desidual sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerinin sebep olduğu endotelyal hücre disfonksiyonuna yol açar. Bu invazyon kısıtlılığına ilave olarak preeklampside görülen lezyonların nedeninin immünolojik olduğu da ileri sürülmüştür (16).

Preeklampsinin semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Preeklampsi geç ikinci trimester ve üçüncü trimesterde gelişmesine rağmen özellikle renal ve plasental organlara yönelik patofizyolojik bulgulara gebeliğın çok erken dönemiminde rastlanılmıştır. Bu nedenle hastalığı belirleme ve önleme yalnızca patofizyolojinin bilinmesini değil, erken tarama metodlarının varlığını da gerektirir. İdeal tarama testi, erken gebelik döneminde tüm gebelere kolayca uygulanabilir, basit, yüksek sensitivite ve yüksek pozitif prediktif değerlikli ve non-invazif olmalıdır.

Preeklampsinin patolojik ve patofizyoloji konusunda eldeki verilere dayandırılarak çeşitli biyokimyasal ve biyofiziksel belirteçler üzerinde çalışılmıştır. Araştırmacılar hatalı plasental implantasyon, azalmış plasental perfüzyon, endotelyal disfonksiyon ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yönelik erken dönemde ortaya çıkabilen belirteçler üzerinde çalışmışlardır (3). Preeklampsinin önceden belirlenmesine yönelik yapılan bu girişimlerin hemen hepsi düşük sensitivitelidir.

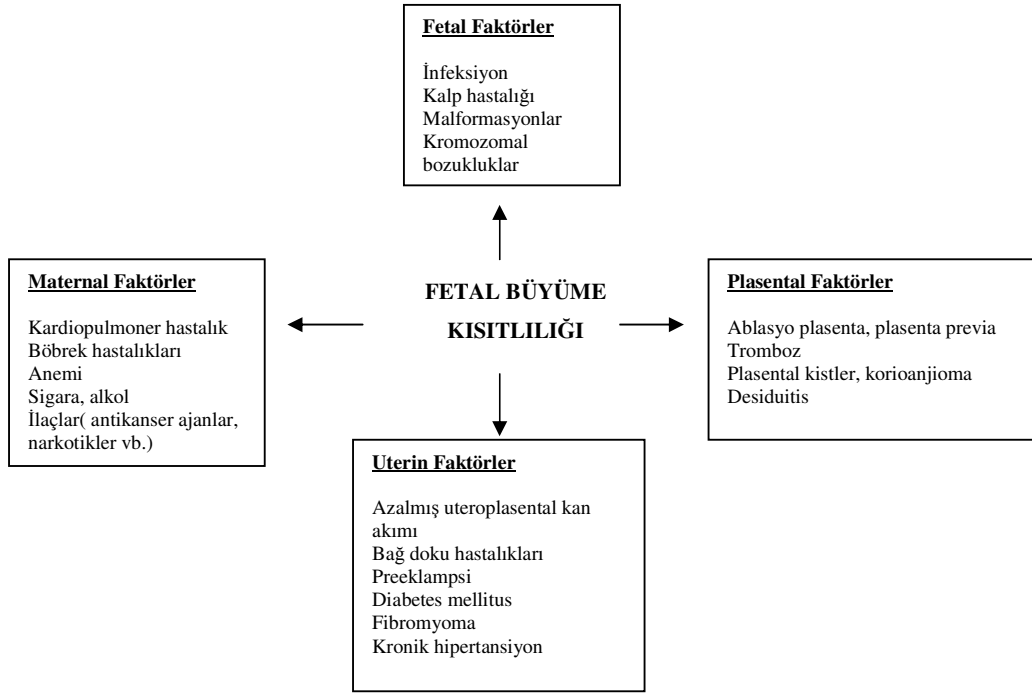
Preeklampsi birçok organ sistemini etkilemektedir. Dolayısıyla bu belirteçler de değişik organ gruplarını içermektedir. Renal fonksiyonu gösteren belirteçler (kallikrein, kreatinin); koagülasyon, fibrinolitik sistem, trombosit aktivasyonu (trombosit volümü); vasküler fonksiyonu gösteren belirteçler (fibronektin, prostasiklin, tromboksan); oksidatif stres (lipid peroksidaz, antioksidant, antikardiyolipin antikor, albumin vs.); plasental peptid hormonlar (CRH, CRHbp, aktivin, inhibin, hCG); vasküler rezistans (uteroplasental akım incelemeleri); insülin rezistansı ve glukoz intoleransı preeklampsi taraması için potansiyel belirteçlerdir (17).

### **1.1.2. İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)**

İntrauterin gelişme geriliği klinisyen için problemlili ve karmaşık bir durumdur. Fetusun gelişme potansiyelini yakalayamaması, perinatal morbidite ve mortalitede önemli derecede risk oluşturur. Büyümede bozukluk anöploidili ve multifaktöryal konjenital malformasyonlar veya fetal enfeksiyonlar gibi intrinsik faktörler sonucu olabilir. Eğer IUGR plasental anomaliler veya maternal hastalıklar sonucu oluşmuşsa, büyümedeki bozukluk sıklıkla fetal metabolizma için yetersiz substrat ve şiddetli veya hafif derecede oksijen yetersizliği sonucu oluşur. Fetal büyümenin dikkatli takibi ile birlikte doğum şekli ve zamanının uygun bir biçimde belirlenmesi elde edilebilecek en iyi sonucu sağlayacaktır (18).

Yenidoğanlar, doğum ağırlığına göre gestasyonel yaşa göre çok düşük (%3 persentil altı), gestasyonel yaş için küçük (%10 persentilin altı), gestasyonel yaş için uygun (%10-90. persentil), gestasyonel yaşa göre büyük (%90 persentilin üstü) olarak sınıflandırılmaktadır (19).

Bazı durumlar normal plasantasyonu etkileyebilir ve IUGR ile sonuçlanabilir. Bu durumlar maternal, uterin, plasental veya fetal bozukluklar olarak sınıflandırılabilir ve plasentaya besin ve oksijen transportunu, plasentadan besin ve oksijen transferini, fetal alımı veya büyüme mekanizmalarının düzenlenmesini etkileyebilir. Yeterince etkin olduklarında, fetal hücre boyutunda azalmaya yol açarak fetal gelişimi kısıtlarlar, erken dönemde ciddi düzeyde etkiyle hücre sayısını da azaltabilirler (Şekil 1).



**Şekil 1.** Kompartmanlara göre gelişme geriliği sebepleri.

Birçok maternal hastalık plasental gelişimi etkileyebildiği için, maternal medikal ve obstetrik öyküler ayrıntılı olarak alınmalıdır. Ailede tromboembolik olay öyküsü, daha önceki gebeliklerde erken başlangıçlı IUGR sorgulanmalıdır. Bu öyküye sahip hastalarda, antifosfolipit antikor ve trombofilik tetkikleri tanısal değere sahip olabilir (20).

Günümüzde ultrasonografi, IUGR tanısı için standart bir tanı yöntemidir. Bu tanı yöntemi; güvenilir bir fetal kilo tahmini, büyümenin takibi ve paternini (simetrik-asimetrik) belirlememizi sağlar. Fundus-pubis mesafesinin aynı araştırmacı tarafından takip edilmesi fetal büyümeyi değerlendirmek için yardımcı olabilir, ancak maternal fizik durumundaki değişikliklerden dolayı klinik fetal kilo tahmini güvenilir değildir.

Ultrasonografide standart ölçümler;

- Fetal karın çevresi,
- Fetal baş çevresi,
- Biparietal uzunluk,
- Fetal femur uzunluğunu içerir.

Her bir parametre ölçüldükten ve fetal kilo tahmin edildikten sonra, fetal kilo büyüme eğrisi üzerinde işaretlenir ve o gestasyonel haftada 10. persentilden daha küçük olup olmadığı konusunda klinisyene bilgi verir. En az 14 gün aralarla yapılan seri ultrasonografik incelemeler, büyüme paternini ortaya koyabilir ve ek tanısal ipucu sağlayabilir. Yapısal olarak küçük olan fetuslar, normal büyüme paternine sahiptirler. Aksine anöploidi veya plasental disfonksiyon bulunan fetüsler, progresif gelişme geriliği ve büyüme eğrisinden sapma gösterirler (21).

Büyüme kısıtlılığının iki tipi vardır ve bunlar arasında önemli klinik farklılıklar mevcuttur. Simetrik büyüme kısıtlılığı; baş çevresi, iskelet ölçümleri ve abdominal çevrenin küçük olmasıyla karakterizedir. Bu durum, kromozomal anomali, konjenital malformasyon, ilaç veya diğer kimyasal ajanlar ve enfeksiyonlar gibi, fetal gelişimin erken evrelerinde büyümeyi etkileyen intrinsek nedenlerin varlığını düşündürür. Büyüme simetrik etkilenir çünkü fetal büyüme, hücre bölünmesi aşamasında etkilenmiştir. Bunun tersine asimetric büyüme kısıtlılığı, ekstrinsek nedenlere bağlıdır ve genellikle fetal metabolizma için gereken substratların yetersizliğinden kaynaklanır (22).

### **1.1.2.1. İntra Uterin Gelişme Geriliğinde Tarama Seçenekleri**

#### **a. Klinik**

Her antenatal vizit sırasında, uterus fundusu ile simfizis pubis arasındaki mesafe ölçülüp not edilmelidir. Uygun maternal boy fetal duruş varlığında, 20. gestasyonel haftadan itibaren, santimetre olarak normal simfizis-fundus uzunluğu, gestasyonel haftanın sayısına eşittir. Simfizis-fundus uzunluğu ölçümü, IUGR taramasında zayıf bir araç olsa da klinik şüphe sonrası yapılan ultrasonografik ölçümlerle tanı oranı yükselir (23).

#### **b. Biyokimyasal**

İkinci trimesterin erken dönemlerinde, maternal alanda saptanan alfa-fetoprotein, sonradan gelişebilecek IUGR ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda 2. trimesterde saptanan 2,5 MoM ve daha yüksek maternal serum alfa-fetoprotein değerlerinin çoğul gebelik ve fetal anomali dışında preeklampsi, IUGR, preterm doğum, plasenta dekolmanı ve fetal kayıp risklerindeki artışla birlikte olduğu tespit edilmiştir. Maternal serum alfa-fetoprotein düzeylerinin 2,5 MoM ve daha



yukarı olması durumunda preeklampsi ve IUGR gibi gebelik komplikasyonlarının 2-11 kat arttığı bildirilmiştir (24).

### **1.1.3. Erken Doğum Tehidi (EDT)**

Erken eylem; doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın, son adeti kesin olarak bilinen bir gebenin son adetinin ilk gününden itibaren 20-37. haftalar (140 ve 259 gün) arasında uterus kontraksiyonlarının başlaması ve bu kontraksiyonlar ile servikal açıklık ve silinmede değişiklik olması halidir (25).

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, erken doğum insidansının % 10 olduğu söylenebilir. Neonatal mortalitenin % 83'ü 37. haftadan önce doğan bebeklerde ve bu kayıpların % 66'sı 29. haftadan önceki doğumlarda görülmektedir (26). Uzun yıllar süren çabalara karşın, insanlarda doğum eylemini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Genellikle erken doğumun birden fazla nedeni olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilir (27).

Erken doğum sıklıkla çok etkenli bir olaydır. Çok sayıda ve değişik sistemlerle ilgili maternal hastalıklar erken doğuma eşlik edebilir. Ortaya çıkarılan risk faktörlerinin nasıl erken doğum eylemine yol açtıkları halen tartışma konusudur.

Erken doğum eylemi sebeplerine göre iki grupta incelenir (28).

1. Anne ve/veya fetüs hayatını riske atan medikal ve/veya obstetrik patolojilerde iatrojenik olarak doğumun gerçekleştirilmesi ile meydana gelen erken doğumlar (zorunlu erken doğumlar) (% 25).
2. Anne veya fetusla medikal ve/veya obstetrik bir sorun olmaksızın doğum eyleminin kendiliğinden başlaması ile meydana gelen erken doğumlar (spontan erken doğumlar) (% 75).

Zorunlu erken doğum sebepleri arasında maternal hipertansiyon, maternal diyabet, plasenta previa, ablasyo plasenta, müllerian kanal anomalileri ve IUGR gibi durumlar yer almaktadır. Zorunlu erken doğumlar 37. gebelik haftasından önce olan doğumların % 25'ini, bütün doğumların % 1- 4'ünü oluşturmaktadır (29).

Spontan erken doğumların nedeni olarak, düşük sosyoekonomik düzey, vücut kitle indeksinin küçük olması, anne yaşının 18'den küçük, 35'den büyük olması, sigara kullanımı, önceden erken doğum yapmış olmak ve çoğul gebelik gibi durumlar sayılabilir (30).

Erken doğum birçok faktörün etkileşimi sonucu meydana gelir. Bundan dolayı erken eylem tanımı için kullanılan kriterler, erken doğumu öngörmeye yetersizdir. Yüksek risk gruplarının saptanması için değişik risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Creasy risk skorlama sistemi, en çok bilinenidir. Bu sistemde gebenin demografik özellikleri, öyküsü, günlük alışkanlıkları, sosyoekonomik durumu ve güncel gebelik komplikasyonları dikkate alınarak 1-10 arası puanlama yapılır. 10 ve daha yüksek skorlar, erken doğum için yüksek riskli kabul edilir. Servikal değişiklikler de değerlendirilerek sonraki kontrollerde skorlama yenilenir. Ancak, skorlama sistemleri başarılı bulunmamıştır (25). Geçmişte ve günümüzde erken doğum eyleminin önlenmesine yönelik çalışmalar daha ziyade erken doğum eyleminin erken tanısına yönelik olmuştur. Erken tanıda halen kullanılmakta olan ölçütler genellikle demografik ve klinik verilere dayanır. Bunlar arasında en önemlileri;

- 1- Daha önceden var olan ya da gebelikte gelişen risk etkenlerinin belirlenmesi,
2. Rahim ağzındaki değişikliklerin elle ya da ultrasonografi yardımıyla belirlenmesi,
3. Kontraksiyon sıklık ve şiddetinin giderek arttığı belirlenmesi,
4. Vajinal kanamanın varlığı,
5. Eylemle birlikte fetusta izlenen değişikliklerin saptanması sayılabilir.

#### **1.1.4. Erken Membran Ruptürü (EMR)**

Amnion ve korion membranları ile çevrelenmiş olan amnion sıvısı, fetüsün normal fonksiyonları, büyümesi, gelişimi ve hareketleri için uygun ortam yaratır. Fetal kas gelişimini ve somatik büyümeyi sağlar. Amniotik sıvı ayrıca fetüsün solunum sisteminin gelişmesini, ısı transferini, umbilikal kordonun serbest hareketliliğini ve fetüsün travmadan korunmasını sağlar. Amniotik sıvı ve membranlar vajina ve serviksten gelebilecek mikroorganizmalara karşı fetüsü korurlar. Membranlar aynı zamanda prostoglandin gibi önemli maddelerin oluşması için gerekli fosfolipitler için depodur.

EMR, etyolojisi belirsiz ve tanısı zor, ciddi maternal, fetal ve neonatal risklerle ilişkili, yaklaşım stratejileri çok çeşitli ve tartışmalı olan bir obstetrik sorundur.

EMR, spontan uterin aktivitenin başlamasından önce bir latent dönemle birlikte fetal membranların rüptürü olarak tanımlanabilir. Olguların çoğu 37. haftadan sonra görülmekle beraber EMR'nin genellikle tüm gebeliklerin % 10'unda olduğu kabul edilir. Eğer 37. gestasyonel haftadan önce EMR gelişirse bu durum preterm erken membran rüptürü (PEMR) olarak adlandırılır. PEMR tüm gebeliklerin yaklaşık % 2'sinde görülür (31). EMR'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Birçok hipotezler ileriye sürülmüştür. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda EMR'ye neden olabilecek bazı etkenler belirtilmiştir. Bunlar genital yol enfeksiyonları, mekanik zarar, sigara, bazı vitamin ve besin eksiklikleri, koitus, düşük sosyoekonomik durum, gebelikte kanama ve plazminojen aktivasyonudur (32).

Özellikle PEMR ve EMR ciddi maternal riskler ile ilişkili olup bu problemler antepartum, intrapartum ve postpartum gelişebilir. PEMR'ünde subklinik koryoamniyonit insidansı % 30 kadar yüksek olabilmesine rağmen, eğer uygun tedavi başlanırsa ciddi sistemik maternal enfeksiyon seyrek görülür (33). Özellikle PEMR vakalarında kortikosteroid, antibiyotik ve tokolitik ajanlar gibi çok sayıda terapotik ajanın kullanılması ek maternal riskler getirmekte olup bu hastaların yönetiminde dikkatli olunmalıdır. PEMR olan kadınların % 4 ila % 7'sinde ablasyo plasenta görülmektedir ve bu nedenle EMR varlığında vajinal kanama olması ciddiye alınmalı ve dikkatli değerlendirilmelidir (34).

EMR, anne ve fetüste enfeksiyon riskini artırır. Maternal enfeksiyon riski sosyoekonomik duruma, gebelik haftasına, latent periyot süresine ve amniyotik sıvı volmüne bağlıdır. Latent periyot arttıkça özellikle de 24 saatin üzerinde ise enfeksiyon riski de artmaktadır. EMR ile ilişkili olarak gelişen maternal enfeksiyonlar koryoamniyotitis ve endometritistir. Koryoamniyotitis insidansı EMR'li hastalarda % 9 civarındadır. PEMR'de ise oran % 15-25 arasındadır (33). EMR'nin maternal intrapartum sonuçları esas olarak eylem indüksiyonu ile ilişkilidir. Eylem indüksiyonu ile ilişkili artmış operatif doğum sıklığı maternal komplikasyonların gelişme olasılığını arttıracaktır (35).

PEMR ile ilişkili perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli faktör prematüredir. Çünkü PEMR olan olguların % 80'inden fazlasında 7 gün içerisinde doğum gerçekleşir. Koryoamniyonit insidansı % 30 olmasına karşın bildirilmiş neonatal sepsis insidansı % 2-4'dür (36). Özellikle uzamış PEMR ve gelişen oligohidroamnioz, yüz anomalileri, ekstremitte pozisyon defektleri, pulmoner hipoplazi ve fetal büyüme kısıtlaması ile karakterize neonatal "oligohidroamnios tetrad"ı ile sonuçlanarak neonatal morbiditeyi artırabilir (37).

## **1.2. Gebelik Komplikasyonlarını Öngörmede Potansiyel Testler**

### **1.2.1. Uterin Arter Doppler**

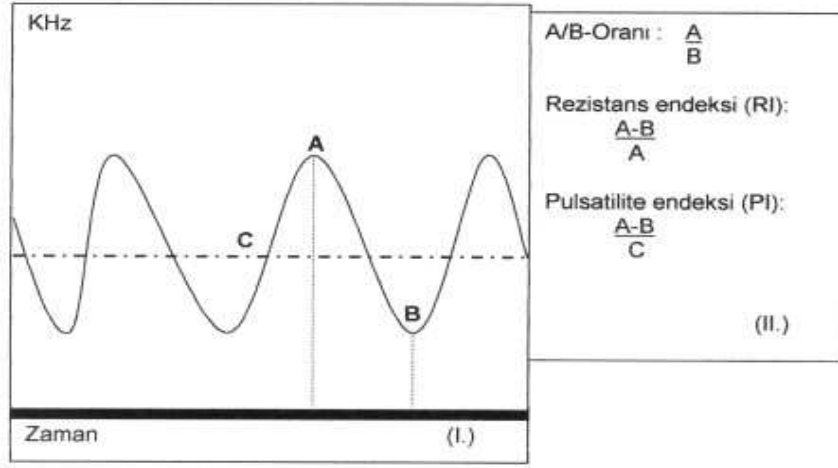
Doppler prensibi, en basit anlatımıyla gözlemci ile osilasyon kaynağı arasındaki relatif hareket tarafından etkilenen osilasyon frekansının ölçülmesidir. Sabit frekanslı transduserden gönderilen ses dalgaları hareket eden eritrositlere çarptığında dönen sinyalin frekansı gönderilen sinyalden farklıdır. Doppler aletleri Doppler değişim frekansı (gönderilen ve alınan frekans arasındaki farkı) ölçerler. Elektronik teknolojisindeki büyük ilerlemeler sayesinde bu fizik kuralı tıpta uygulamaya geçirilerek kan akımının değerlendirilmesinde temel yöntem konumundaki Doppler ultrasonografi geliştirilmiştir (38).

Renkli ve pulsed Doppler incelemesi annenin gebeliğe kötü adaptasyonu ve desiduaya olan trofoblastik penetrasyon anormalliklerinin anlaşılmasında yardımcı olabilir (39). Normal obstetrik öyküsü olan hastalarda erken gebelikte anormal kan akım paternlerinin tanımlanmasının, gebelik sonucunun önceden belirlenmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (40).

Dalga akım şekillerinin ölçümlerinde birçok farklı yöntemler ve indeksler uygulanmaktadır (41). Bu indeksler, sistolik akımın diastolik akıma oranının basit değerlendirilmesinden, komponentlerin analizlerine kadar farklı değişiklikler göstermektedir (Şekil 2). Günümüzde cihazlarda bulunan ve sıklıkla kullanılan indeksler şunlardır;

- 1-** Sistol/diastol oranı: **(S/D)** veya **(A/B)** oranı olarak da bilinmektedir.
- 2-** Rezistans indeks **(RI)**: Pourcelot's indeks olarak da adlandırılır **(A-B/A)**
- 3-** Pik değerlerin ortalama hızı: **TAV(C)**, (time average velocity) olarak da adlandırılmaktadır.

4- Pulsatilite indeksi: PI olarak adlandırılmaktadır ( $A-B/TAV$ ), ( $A-B/C$ )



Şekil 2. Doppler indeksleri.

Dalga akım analizleri, bu ölçümlere ek olarak, belirgin bir bulgunun varlığına veya yokluğuna göre de kategorize edilmektedir; örneğin diastol sonu akım yokluğu (absent enddiastolic flow) veya sistol sonrası çentik (notch) olması gibi. Genel olarak düşük pulsatiliteli akım, distal damar yatağındaki akım rezistansının düşük olduğunu, yüksek pulsatiliteli akım ise damar yatağındaki rezistansın yüksek olduğunu göstermektedir (42).

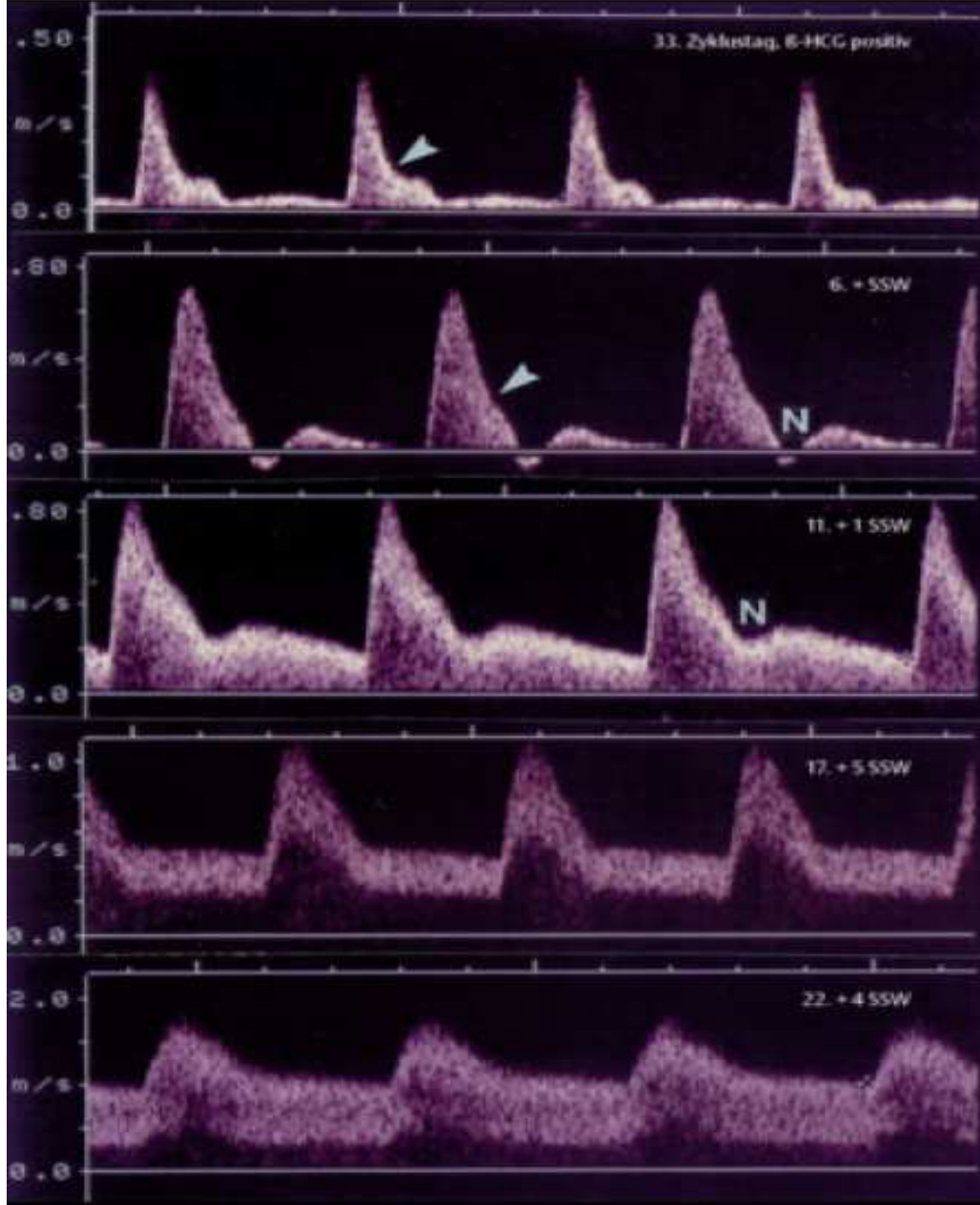
Uterusun kan akımı esas olarak uterus arterleri ile sağlanır. Bu damarlar uterusun kornual bölgesinde anastomoz yaparak uterus etrafında çevresel olarak dolaşan arkuat arterler haline gelir. Radial arterler arkuat arterlerden çıkar ve myometriyumun dış üçte bir kısmına dik açı ile girerler. Bu damarlar bazal ve spiral arterlere dönüşerek myometriyum ile gebelik süresince plasentanın desidua tabakasını ve intervillöz mesafesini beslerler (43). Olgun bir plasentada spiral arterler intervillöz aralığa 100 civarında fonksiyonel giriş yaparlar ancak maternal dolaşım bunların birkaçında devreye girmektedir (44).

Gebelikte, fetüs ve plasentanın oksijen ve beslenme ihtiyaçlarını karşılayabilmek için uterin kan akımı 10 kat artmaktadır. Bunu sağlayabilmek için ise spiral arterlerin fizyolojik değişimi gerekmektedir. Spiral arterlerin uteroplasental arterlere dönüşümü, "fizyolojik değişiklik" olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir; birinci trofoblastik dalga invazyonu; birinci trimesterde spiral arterlerin desidua segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga ise myometriyal

segmentini değiştirmektedir. Bunun sonucunda, spiral arterlerin çapı 15-20  m'den 300-500  m'a çıkmakta ve boylice intervilloz mesafede akım direnci azaltılarak fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır (44).

#### **1.2.1.1.Preeklampsi ve Uterin Arter Doppler**

Erken gebelikteki fizyolojik değişiklikler, trofoblast invazyonu ve damar lumenlerindeki büyüme sonucu, esas olarak uterin damarlarda olmaktadır ve gebelikteki kan viskozite azalması gibi hematolojik faktörlerin burada bir rolü bulunmamaktadır (45). Her iki uterin arterde patolojik bulguların olması, büyük olasılıkla fetal damarlarında perfüzyonunun bozulması sonucu, preeklampsi açısından yüksek bir risk bulunduğunu göstermektedir. Gebeliğin başlarında, uteroplental damarlar yüksek sistolik akım ve minimal diastolik akım ile karakterize yüksek bir pulsatilite gösterirler (46). Artan trofoblastik invazyon ve uteroplental damar sisteminin gelişimi ile 2. trimesterden itibaren yüksek direnç sistemi, düşük direnç sistemine dönüşmektedir. Yirminci gestasyonel haftadan itibaren, genel olarak sabit değerler bulunurken, 30. gestasyonel haftada, daha stabil bir biyolojik dağılım görülmektedir (şekil3). Gebeliğin 24. haftasından önce gösterilebilen erken diastolik çentiklenme (Notch), fizyolojik olarak immatür uteroplental damar yatağına bağlı olarak görülebilirken, 24. haftadan sonra bu türden bir çentik sebat ederse, bu bulgu, preeklampsi gelişimi için risk beliteci olarak kabul edilmektedir (47, 48).



**Şekil 3.** Gebeliğin ilk yarısında uterin arter Doppler akım spektrumları. Oklar= Sistolik Notch, N= Erken Diastolik Notch, SSW= Gebelik haftası.

Yapılan çalışmalarda, Doppler dalga formuna ait RI, PI ve S/D değerlerindeki yükselme ve erken diastolik "notch" varlığı ile preeklampsi ve kötü gebelik prognozu arasında anlamlı bir korelasyonun olduğu saptanmıştır (49).

### **1.2.1.2. IUGR ve Uterin Arter Doppler**

Yetersiz plasentasyon, yüksek oranda gestasyonel hipertansif rahatsızlıklar, IUGR ve fetal ölümlerle ilişkilidir. Uterin arterde rezistans yüksekliği veya fetal büyümenin periyodik izlenmesi, sırasıyla preeklampsi ve IUGR açısından yüksek riskli kadınları saptayabilmektedir. 22 ve 23. gestasyonel haftalarda yapılan ölçümlerde, sensitivite % 85 kadardır (50). Bilateral uterin arter çentiklenmesiyle beraber anormal umbilikal arter Doppler bulguları varlığında, fetal sonuçları etkileyebilecek, komplike preeklampsi ve IUGR gelişme riskinin 10 kata kadar arttığı bildirilmiştir (51).

### **1.2.1.3. Erken doğum Tehditi ve Uterin Arter Doppler**

Uterin arterlerin anormal doppler dalga akım formları, uterin kan dolaşımında, müküler spiral arterlere azalmış trofoblast invazyonuna sekonder meydana gelen artmış impedansı yansıtmaktadır (52).

Normal trofoblastik invazyonda yetersizliğin, anormal uteroplental kan akımına yol açarak, daha sonra klinik olarak ortaya çıkması muhtemel preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve dekolman plasenta ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (53). Preterm eylem ile uterin arter doppler indekslerinin ilişkisi konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Axt-Fliedner ve ark. tarafından yüksek riskli popülasyonda yapılan bir çalışmada ciddi sonuçlar olarak tanımlanan 34. gebelik haftası öncesinde gerçekleşen doğumlar ve/veya IUMF ve/veya dekolman plasenta ile ilişkili preeklampsi ve/veya IUGR gelişiminde bilateral uterin arterde çentik saptanmasının sensitivitesi % 83, spesifitesi % 79 olarak belirlenmiştir (53).

## **1.3. Sitokinler**

Sitokinler vücutta değişik hücreler tarafından sentezlenen, multi fonksiyonel polipeptidlerdir. Hastalıkların fizyopatolojisinde etkili ve terapotik potansiyele sahip olan bir protein grubudur. İmmün sistem hücreleri arasındaki ilişkileri kontrol ederek, inflamatuvar cevabı destekleyerek ve hematopoez olayını düzenleyerek birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynarlar. Son zamanlarda sitokinlerin biyolojik aktivitelerine ve molekül yapılarına yönelik sahip olunan bilgiler artmaktadır. Böylece hastalıkların ortaya çıkış mekanizmalarıyla ilgili rolleri anlaşılmaktadır.



Sitokinler immün ve enflamatuar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artırır. Uyarılmış lenfositler, monosit ve makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenirler. Salındıkları hücre çevresinde bulunan hücrelere (parakrin) veya doğrudan salındıkları hücreler üzerine (otokrin) etkili peptit yapısındaki maddelerdir. Bir kısmı lenfositlerden (lenfokin) bir kısmı da monosit ve makrofajlardan oluşan (monokin) hücreler arası etkin maddelere interlökin (IL) adı verilir (54,55).

Sitokinlerin gebelikte önemli rol oynadığı düşünülmektedir (56). Sitokinler hücre gelişiminin mediatörleri aynı zamanda immünolojik ve enflamatuar reaksiyonların düzenlenmesinde görev yaparlar. Placenta, ekstrasvillöz trofoblast, amnion ve maternal desiduaıı içeren gestasyonel doku tüm gebelik sürecini etkilemektedir. Placental gelişim karmaşık bir süreç olup myometriuma fetal trofoblastik hücrelerin taşınmasını içerir ve bu fetal trofoblastik hücreler spiral arter duvarına invaze olur. Bu durum preeklampsi riskini belirlemede önemlidir. Preeklampsi anormal plasantasyon, azalan placental perfüzyon, endotelial hücre bozukluğu ve sistemik vazospazm ile ilişkilidir (57).

Antiinflatuar sitokinler başarılı bir gebelik için faydalı ve koruyucu olarak düşünülür oysa proinflatuar sitokinler zararlı ve yıkıcı olabilmektedir. Desidual hücrelerden salgılanan tümör gelişme faktörü-beta ( $TGF-\beta_1$ )'in trofoblastik hücreler üzerine antiproliferatif etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.  $TGF-\beta_1$ 'in trofoblast invazyonunun kontrolünde önemli bir rol oynayabildiği düşünülmektedir (58).

İnterlökin-10 maternal-fetal arayüzeyde oluşur, Hennessey ve ark. preeklampsili kadınların placental villuslarında IL-10'un miktarının azaldığını belirlemişlerdir (59).

Preeklampside sitokinlerin patojenik rolleri hakkındaki çalışmalar çoğunlukla semptomların ortaya çıkmasından sonraki 3. trimester süresince yapılmıştır. Yapılan çok az çalışmada hastalık ortaya çıkmadan önce 2. trimester gebelerde serum sitokin düzeyi ölçülerek preeklampsi ve diğer gebelik komplikasyonları öngörölmeye çalışılmıştır.

**İnterlökin-4 (IL-4) :** IL-4, T-helper-2 (TH2) lenfositleri, naturel killer (NK) ve mast hücreleri tarafından salınmaktadır. Molekül ağırlığı 20 kD'dur. MHC-II molekülleriyle ilişki kuran bu IL-4 sitokini B lenfosit gelişme faktörüdür. Makrofaj

aktivitesini inhibe etmekte, mast hücrelerini farklılaştırmakta ve IgE salınımını artırmaktadır (60).

**İnterlökin-6 (IL-6) :** Başlangıçta interferon  $\beta$ 2 ve B hücresi farklılaştırıcı faktör olarak adlandırılmıştır. Molekül ağırlığı 22-30 kD olan bu moleküller Th2 lenfositleri, monositler, epitelyum hücreleri ve fibroblastlar tarafından tarafından yapılmaktadır. B lenfositlerin plazmositlere farklılaşmasını ve antikor sentezini uyarmaktadır. TNF, IL-1, trombosit gelişme faktörü, bakteriyel antijen ve endotoksinleri etkilemektedir. Hepatosit stimüle edici faktör olarak da bilinen IL-6, CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerin sentezini sağlamaktadır (60,55).

**İnterlökin-10 (IL-10) :** IL-10, T lenfositler mast hücreleri ve makrofajlar tarafından salınmaktadır. T helper 2 (TH2) lenfositleri tarafından salınan bu sitokin TH1 hücrelerinde sitokin yapımını inhibe etmesi nedeniyle 'sitokin yapımını inhibe edici faktör' olarak isimlendirilmiştir. Sitokin sentez inhibitörü olan IL-10, değişik hücrelerde sitokin sentezini önlemekte ve mast hücre proliferasyonunu sağlamaktadır (61).

**İnterferon-gama (IF- $\gamma$ ):** İnterferon, bir virüs yapım önleyicisi olan ve antikorlarla nötralize edilemeyen proteinlerdir. İmmünomodülatör, antiproliferatif etkileri yanında interferonların hedef hücrede metabolik aktivite ve spesifik gen ekspresyonunu düzenleme özelliği de vardır (62). IFN- $\gamma$  nadiren Th ve NK hücrelerce sekrete edilse de tamamına yakını T8 (CD8+) hücrelerce sekrete edilir. Hemen hemen tüm hücre tipleri IFN- $\gamma$  reseptörlerini eksprese ederler. Makrofajların IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerle nitrik oksit sentez etmesini uyararak mikrobisidal aktivitelerini artıran potent bir aktivatördür. Nötrofiller, NK hücreleri ve damar endotelyal hücrelerini aktive eder. Th1 hücrelerinin aktivitesini hızlandıran IFN- $\gamma$ , hücre aracılı immüniteyi arttırdığından son yapılan çalışmalarda IFN- $\gamma$  üretimi Th1 immün cevapta birincil belirteç olarak kabul edilmektedir (63). Humoral aktiviteyi baskılamayı Th2 hücrelerinin gelişimini inhibe ederek sağlar. Lenfositlerin proliferasyonunu hızlandırmasa da, IFN- $\gamma$ 'nın immünolojik olarak aktif olan B ve T8 hücrelerinin farklılaşmasını hızlandırma etkisi vardır (62,63).

**Tümör gelişme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ):** Kemik, böbrek ve plasenta gibi organlarda, trombositler, makrofajlar ve T/B lenfositleri tarafından yapılan tümör gelişme faktörü 25 kD molekül ağırlığında bir sitokindir. T/B lenfosit proliferasyonunu,

makrofajların aktivasyonunu, lenfokin ve immünoglobülin yapılmasını inhibe etmektedir (60).

**Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ):** Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), kaşektin olarak da adlandırılan ve 17-70kDa ağırlığında bir sitokindir. Homotrimer bir yapıya sahip olan TNF- $\alpha$ , özellikle makrofajlar ve monositler olmak üzere fibroblast, endotel hücreler, adipositler, B hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir (64). TNF- $\alpha$  özellikle lipit metabolizması, koagülasyon, insülin rezistansı ve endotel üzerine etki etmektedir. IL-1 ve IL-6 ile birlikte inflamatuvar olaylarda sitokin kaskadını harekete geçirmede rol oynar. Ayrıca damar endotel hücrelerinde vasküler hücre adezyon molekül 1 (VCAM1), intersellüler adhesyon molekül 1 (ICAM1) ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin sentezini arttırmaktadır (65).

Bu özelliklerinin yanı sıra apoptozisi uyarır, akut inflamasyon sırasında fagositlerin aktivasyonunu ve karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezi ve salgılanmasını artırır. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ile birlikte immün cevap üzerine güçlü bir etkiye sahiptir (66).

### 1.3.1. Preeklampsi ve Sitokin İlişkisi

Preeklampsinin etyopatogenezi hala tam aydınlatılmamıştır. Etyopatogeneizde endotelial disfonksiyon major rol oynar. Ayrıca sitokin üretiminde, nötrofil aktivitesinde değişiklikler ve inflamatuvar cevapta artış tespit edilmiştir.

TNF- $\alpha$  üzerine hipotez dahi kurulmuştur (67). Bu hipotezin gerekçeleri;

1. Kandaki TNF- $\alpha$ , *invivo* ortamda, maternal endotelial hücreler ile direkt ilişki içindedir ve onlarda hasara neden olur (=Endotelial disfonksiyonu),
2. Gebe ratlarda kronik TNF- $\alpha$  infüzyonu renal vasküler direnci ve arter basıncını artırır (=Hipertansiyon),
3. Endotel üzerine etki ederek, mikrovasküler protein kaçağına sebep olur (=Ödem, proteinüri),
4. TNF- $\alpha$  çok sayıda aktif molekülün ( platelet-derived growth factor, cell adhesion molecules, endothelin-1) sentezini artırır (68).

Yine yapılan çalışmalarda ikinci trimesterin erken dönemlerinden başlayarak preeklampsiye doğru gitmekte olan kadınlar, normotansif seyredenlerle

karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde daha düşük T-helper hücrelerine sahip olduğu gösterilmiştir (69). Schrocksnadel ve ark. (70), hipertansif gebelerle normotansif gebelerde sitokin düzeyini incelemiş, TNF- $\alpha$  ve bir akut faz reaktanı olan neopterin düzeyinin preeklampatik olgularda arttığı gösterilmiştir.

### **1.3.2. Preterm Eylem ve Sitokin İlişkisi**

Preterm doğum eyleminin patogenezi birçok olguda net olmamakla birlikte, bakteriyel enfeksiyonların ve bunlara inflamatuvar sitokinlerle olan cevabın, preterm doğum eyleminin etyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir.

Asemptomatik ve semptomatik bakteriyel enfeksiyonlar, intrauterin dokularda inflamasyona neden olmakta ve uterotonik olan prostaglandinlerin yapımının artmasına neden olmaktadır. İnflamatuvar sitokinler ise, prostaglandin sentezinde rol oynayan mediatörlerdendir (71).

Özellikle 30. gebelik haftasından önce erken prematüre eylemin başlamasında ve erken membran rüptürü etyolojisinde sitokin kaskadının rolü açıklanmıştır. Erken gebelik döneminde endometriuma yerleşen bakteriler düşük nedeni olabilir. Düşük olmaz ise endometrial enfeksiyonlu gebede gebeliğin orta dönemlerinde fetal immün sistem, antijenleri tanımaya başladığında enfeksiyon kaynaklı erken doğum riski artar (70).

Koryodesidual aralığa bakteri invazyonu halinde, endotoksin, eksotoksin desidua ve fetal membranlardan bir dizi sitokin (TNF, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8) sentezlenir (7). Sitokinler; endo ve ekzotoksin prostoglandin sentezi, nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonuna yol açar. Metalloproteinaz sentez ve salınımı ile preterm erken membran rüptürü ortaya çıkar. Maternal hücre infiltrasyonu ile birlikte fetal membranlarda apoptoz gelişimi zarların erken yırtılmasından sorumlu tutulmuştur. Ayrıca koryoamniyonit varlığında fetal hipotalamik ve plasental CRH (Kortizon salgılatıcı hormon) artarak fetal kortikotropin, kortizol ve prostaglandin düzeylerinde artışa yol açar. Tüm bu süreçler erken doğum eylemini başlatır (72).

### **1.3.3. Erken Membran Rüptürü ve Sitokin**

Artan miktarda epidemiyolojik veri intrauterin enfeksiyon ile neonatal intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve takiben serebral palsy gelişme

arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yakın dönemde ortaya çıkan kanıtlar bu hasarın enfeksiyondan ziyade plasental enfeksiyonun başlattığı ve araşidonik asit ve proinflamatuvar sitokinlerin ( IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  vb.) lokal üretimini sorumlu olduğu düşünülen fetal enflamatuvar yanıt sendromunun sonucu olduğunu düşündürmektedir (73).

#### **1.4. Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein (High Sensitive C-Reactive Protein= hs-CRP)**

Serum CRP konsantrasyonlarının yüksek duyarlılıklı tekniklerle saptanması geleneksel ölçüm yöntemlerinden daha duyarlı olup, enflamasyonun saptanmasında daha çok sensitivite sağlamak ve serum düzeyleri non steroidal ilaç kullanımından etkilenmemektedir (74).

Hs-CRP yöntemi ile CRP düzeyindeki çok düşük değişimler saptanabilir. Klasik yöntem CRP'nin kandaki ancak 0,3 mg/dl düzeyindeki bir değişimi ölçebilirken, hs-CRP yöntemi 0,01 mg/dl düzeyindeki değişikliği bile saptayabilmektedir. Bu durum hs-CRP ölçüm yönteminden 30 kat daha hassas olduğu anlamına gelmektedir (74).

##### **1.4.1. Preeklampsi-IUGR ve CRP**

Watts ve ark. (75) 22. gebelik haftasından doğum anına kadar sağlıklı, normal gebelikte CRP düzeylerini incelemiş, doğum anında CRP düzeylerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Doğum anı hariç, yükselmelerin gebelik komplikasyonlarına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Gerçekten de Tjoa ve ark. (76), ilk trimesterde yüksek düzeyde bulunan CRP'nin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Hs-CRP ile yapılan çalışmalar, EMR'li gebelerde inflamasyon ve/veya subklinik enfeksiyonun takibinde (77), preterm doğum riskinin değerlendirilmesinde (78) ve preeklampsi gelişimini tahmin etmede kullanılmıştır (79).

#### **1.4.2. Erken Doğum Tehdidi ve CRP**

Preterm eylem etyolojisinde enfeksiyonun rolü giderek ağırlık kazanmaktadır. Enfeksiyonun bir akut faz reaktanı olan CRP, hızlı artan ve yarılanma süresi kısa olan bir reaktandır. Preterm eylem nedeni ile izlenen 203 gebenin CRP değerleri, zar kültürleri ve histolojik bulgular karşılaştırıldığında, yüksek bulunan CRP'nin amniotik sıvı enfeksiyonunu ve ilk hafta içinde preterm doğum riskindeki artışı gösterdiği bildirilmiştir (78,80).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2007- Eylül 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alınmıştır. Sitokin ölçümleri için gerekli finansal destek Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi'nden sağlanmıştır.

### 2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine rutin gebelik kontrolü nedeniyle başvuran, ikinci trimester, nullipar ve tamamen sağlıklı 88 gönüllü katılımcı dahil edildi.

İlk değerlendirmede tüm olguların; demografik özellikleri ve özgeçmişleri sorgulanarak, kronik inflamasyon (sistemik lupus eritromatozis, Romatoid Artrid vb) veya akut enfeksiyona (tonsillit, idrar yolu enfeksiyonu vb.) sahip olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Olgulara rutin poliklinik muayenesi esnasında, hemogram, biyokimya, kan grubu, hepatit paneli ve sedimantasyon bakılmış ek olarak fetal biyometri ve uterin arter doppler, ultrasonografi ile değerlendirilerek veriler kaydedilmiştir.

Gebelik seyri esnasında ortaya çıkan preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (İUGR), preterm eylem gibi riskli durumlar, doğum şekli ve doğum haftası kaydedilmiştir. Yenidoğanın; doğum ağırlığı, cinsiyeti, Apgar skorları, umbilikal kordon kan gazı analizi ve yenidoğan ile ilgili diğer durumlar (yoğun bakım ihtiyacı, Sepsis, hiperbilirubinemi, solunumsal problemler vb.) belirlenerek, veriler kaydedilmiştir.

Olgulardan rutin laboratuvar parametrelerine ek olarak serum sitokin ve Hs-CRP ölçümü için kan örnekleri alındı.

### 2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Olgulardan ikinci trimesterde sitokin ve Hs-CRP ölçümü yapılmak üzere; 5 ml venöz kan örneği alınmış, alınan örnekler santrifüjlenerek – 80 °C'de saklanmıştır.

### 2.3. Sitokin Ölçümleri

Elde edilen venöz kan örneklerinde serum sitokin (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IF- $\gamma$ ) ve Hs-CRP düzeyleri belirlenmiştir.

Serum örneklerinde sitokin düzeylerinin ölçümü, Fırat Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda Enzyme Linked Immune Assay (ELISA) cihazı ile IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve IF- $\gamma$  ticari kitleri (Biosource, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Hs-CRP ölçümü, high sensitif CRP kitleriyle nefelometri cihazı (Behring Nephelometer 100 analyzer/Almanya) kullanılarak analiz edildi.

### 2.4. Doppler İncelemesi

Uterin arter Doppler ultrasonografi için, transabdominal olarak, Logic 3 Ultrasonografi cihazı ile 3,5 Mhz'lik Prob kullanılarak "pulsed color Doppler" yapıldı. Uterin arter Doppler değerlendirmesi, baş tarafı hafifçe yükseltilmiş düz muayene masasında yapıldı. Ultrasound probu karın alt lateral kadranına yerleştirilerek ve medially açılarak, uterin arterlerin internal iliak arterden çıkışı ve eksternal iliak arterle çaprazlaştığı yerin 1 cm medially tespit edilip Doppler örneklem penceresi buraya yerleştirildi.

Doppler dalga formları tek uygulayıcı tarafından ortalama 3 adet benzer dalga formu elde edilinceye kadar birden fazla muayene yapılmak suretiyle elde edildi.

Dalga formunda erken diastolik "notch", PI (Pulsatility Index), RI (Resistance Index) ve S/D (Sistol /Diastol) ölçümleri saptanmış ve dalga formunda, sistol sonunda veya erken diastolda oluşan çentiklenme görünümü, "notch" olarak tanımlanmıştır.

Patolojik Doppler bulguları Uterin arter için;

- PI > 95. Persentil
- Çentikleşmenin pozitif olduğu olgulardan oluşturuldu.

İkinci trimesterde tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerindeki sitokin seviyeleri ve uterin arter doppler parametreleri gebelik komplikasyonu gelişen olgular ile normal gebelikler arasında karşılaştırıldı.



## **2.5. İstatiksel Analizler**

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 12.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler, ortalama  $\pm$  SD (standart deviasyon) olarak, parametrik testlerden bağımsız örneklerde oneway ANOVA, Post Hoc Tukey Testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $P<0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Preeklampsi ve IUGR ön görümü için kaydedilmiş olan uterin arter notch varlığının sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri hesaplandı.

### 3. BULGULAR

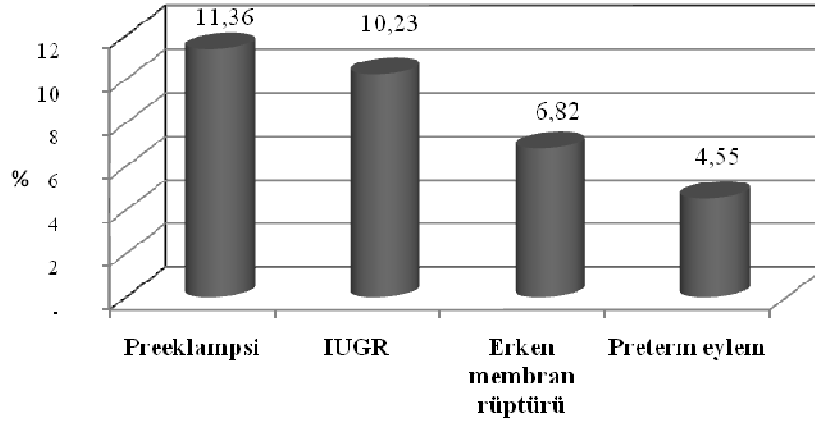
Eldeki çalışma, Ocak 2007- Eylül 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi perinatoloji kliniğinde yaşları 18 ile 36 arasında değişmekte olan toplam 88 nullipar gebe üzerinde gerçekleştirildi. Yaş ortalaması 25,9 ( $\pm 3,9$ ) olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gebelik sırasında ortaya çıkan komplikasyon ve bulgular dikkate alındığında olguların % 11,3'ünde preeklampsi, % 10,2'sinde IUGR, % 6,8'inde erken membran rüptürü, % 4,5'inde erken doğum tehditi mevcut idi (Şekil 4).

**Tablo 1.** Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri.

	NG	PE	IUGR	EMR	EDT
	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD	Ort. $\pm$ SD
<b>N</b>	59	10	9	6	4
<b>Yaş</b>	26,3 $\pm$ 3,9	23,9 $\pm$ 3,2	24,2 $\pm$ 3,8	27,3 $\pm$ 2,5	26,5 $\pm$ 4,5
<b>Örneğin alındığı gebelik haftası</b>	21,9 $\pm$ 1,8	22,1 $\pm$ 2,3	22,0 $\pm$ 1,7	22,3 $\pm$ 2,2	21,9 $\pm$ 1,4
<b>Doğumdaki gebelik haftası</b>	38,5 $\pm$ 1,3	37,0 $\pm$ 1,3*	38,3 $\pm$ 1,4	35,7 $\pm$ 2,0**	32,5 $\pm$ 1,0**
<b>Doğum ağırlığı (gr)</b>	3211,8 $\pm$ 36	2844,0 $\pm$ 48*	2387,2 $\pm$ 15**	2796,6 $\pm$ 43	2095,0 $\pm$ 33*
<b>Apgar 5.dk</b>	8,8 $\pm$ 0,4	8,5 $\pm$ 0,7	7,7 $\pm$ 1,3**	8,1 $\pm$ 1,1	6,5 $\pm$ 1,0**
<b>skoru 10.dk</b>	9,9 $\pm$ 0,1	9,9 $\pm$ 0,3	9,0 $\pm$ 1,4**	9,3 $\pm$ 0,8	7,2 $\pm$ 1,5**
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
<b>C/S</b>	23(38,9)	6(60)	5(55,5)	1(16,6)	1(25)
<b>Doğum şekli</b>					
<b>NSD</b>	36(61)	4(40)	4(44,4)	5(83,3)	3(75)
<b>K</b>	29(49,1)	6(60)	4(44,4)	3(50)	2(50)
<b>Cinsiyet</b>					
<b>E</b>	30(50,8)	4(40)	5(55,5)	3(50)	2(50)

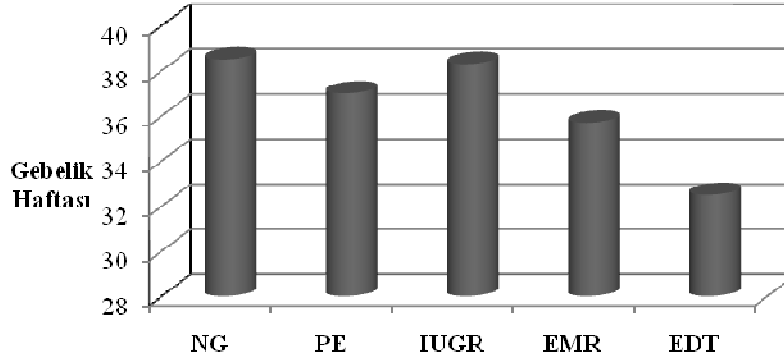
SD: Standart Deviasyon, \* P= 0.03, \*\*P< 0,001, NG: normal gebelik, PE: preeklampsi, IUGR: intrauterin gelişme geriliği, EMR: erken membran rüptürü, EDT: erken doğum tehditi.



**Şekil 4.** Gebelik sırasında ortaya çıkan komplikasyon ve bulgular.

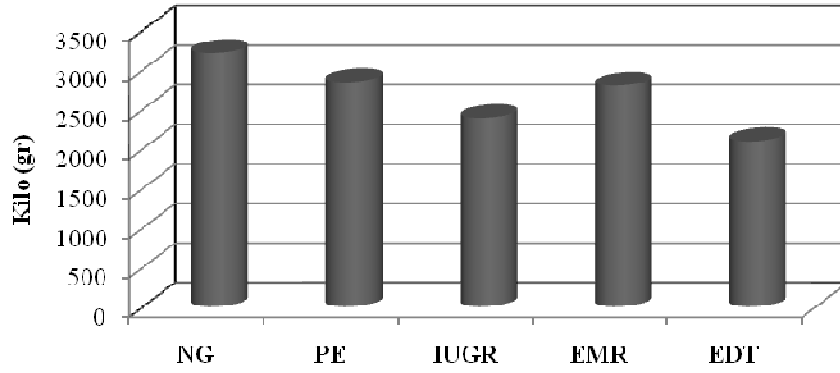
Anne yaşına göre, normal gebelikler (NG) ile komplikasyon gelişen gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Doğum haftasına göre normal gebelikler ile PE ( $p=0,03$ ), EMR ( $p<0,001$ ) ve EDT ( $p<0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Normal gebeliklerin ortalama doğum haftası PE, EMR ve beklendiği üzere EDT grubundan anlamlı şekilde yüksektir (Şekil 5).



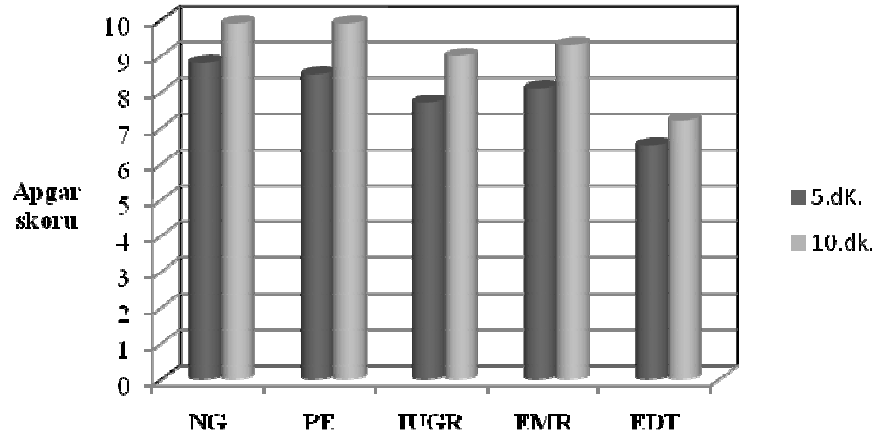
**Şekil 5.** Grupların doğum yaptıkları gebelik haftaları.

Yenidoğan ağırlığına göre normal gebelikler ile PE ( $p=0,03$ ), IUGR ( $p<0,001$ ) ve EDT ( $p<0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Preeklampsi, EDT ve IUGR grubunda ortalama yenidoğan ağırlığı normal gebeliklere kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (Şekil 6).



**Şekil 6.** Grupların yenidoğan ağırlıkları.

Beşinci ve 10.dk. apgar skorlarına göre normal gebelikler ile IUGR ( $p<0,001$ ), ve EDT ( $p<0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Preterm eylem ve IUGR grubunda ortalama 5-10.dk. apgar skoru normal gebeliklere kıyasla anlamlı şekilde düşüktür (Şekil 7).



**Şekil 7.** Grupların 5. ve 10. dk. ortalama apgar skorları.

### 3.1. Sitokin ve Hs-CRP Değerleri

Normal gebelikler ile komplikasyon gelişen gebelerde ölçülen serum sitokin ve hs-CRP değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

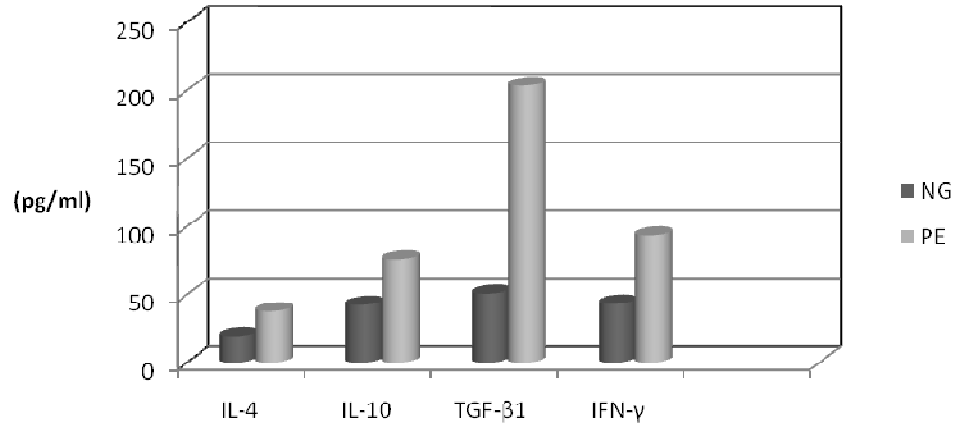
**Tablo 2.** Normal gebeliklerdeki IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$  ve hs-CRP düzeylerinin komplikasyonlu gebelikler ile karşılaştırılması.

	NG	PE	IUGR	EMR	EDT
N	59	10	9	6	4
IL-4 (pg/ml)	19,2 $\pm$ 17,5	37,9 $\pm$ 18,1*	14,1 $\pm$ 15,2	24,9 $\pm$ 18,0	25,5 $\pm$ 12,2
IL-6 (pg/ml)	20,1 $\pm$ 24,3	42,6 $\pm$ 39,0	12,8 $\pm$ 12,9	20,2 $\pm$ 14,2	23,6 $\pm$ 13,3
IL-10 (pg/ml)	42,4 $\pm$ 26,1	76,0 $\pm$ 29,6**	28,7 $\pm$ 19,1	53,1 $\pm$ 20,4	37,2 $\pm$ 21,2
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	40,9 $\pm$ 35,9	72,5 $\pm$ 33,7	36,9 $\pm$ 44,1	44,7 $\pm$ 28,1	47,8 $\pm$ 27,2
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	50,7 $\pm$ 45,2	203,5 $\pm$ 302,5***	25,8 $\pm$ 25,3	52,2 $\pm$ 24,8	87,0 $\pm$ 100,7
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	43,3 $\pm$ 41,2	93,5 $\pm$ 62,9***	22,8 $\pm$ 29,3	50,6 $\pm$ 35,4	65,0 $\pm$ 56,5
HsCRP (mg/l)	4,7 $\pm$ 3,0	4,0 $\pm$ 3,2	5,0 $\pm$ 3,3	2,9 $\pm$ 2,6	1,9 $\pm$ 1,9

\*p=0,019, \*\*p=0,002, \*\*\*p=0,001, NG: normal gebelik, PE: preeklampsi, IUGR: intrauterin gelişme geriliği, EMR: erken membran rüptürü, EDT: erken doğum tehditi.

İnterlökin-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerine göre, normal gebelikler ile komplikasyon gelişen gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,084, p=0,141). Yine hsCRP düzeylerine göre normal gebelikler ile komplikasyon gelişen gebelikler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,296).

Şekil 8'de gösterildiği gibi normal gebelikler ile PE grubu karşılaştırıldığında IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1 ve IFN- $\gamma$  seviyelerinin PE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p=0,019, p=0,002, p=0,001).



**Şekil 8.** Normal gebelikler ile PE grubu arasında IL-4, IL-10, TGF-β<sub>1</sub> ve IFN-γ arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.

### 3.2. Normal ve Komplikeşyonlu Gebeliklerde Uterin Arter Doppler İlişkisi

Düşük riskli 88 gebenin 22'sinde (% 25) notch saptandı. Bunların 14'ü unilateral iken 8'i bilateral idi. Toplam 10 gebede preeklampsi geliştiğini gözledik, bu olguların 8'inde (% 80) notch pozitifliği mevcuttu. Notch varlığı ile preeklampsi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık ( $p < 0.01$ ). Notch görülmeyen olgularda preeklampsi gelişme oranı %3 olarak bulundu. Preeklampsi gelişen 10 olgunun 8 (% 80)'inde notch pozitifliği gözlemlendi ve bu olguların 5 (% 50)'inde notch pozitifliği bilateral, 3 (% 30) olguda unilateraldi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Normal gebeler ile komplikasyonlu gebeliklerde Doppler incelemeleri.

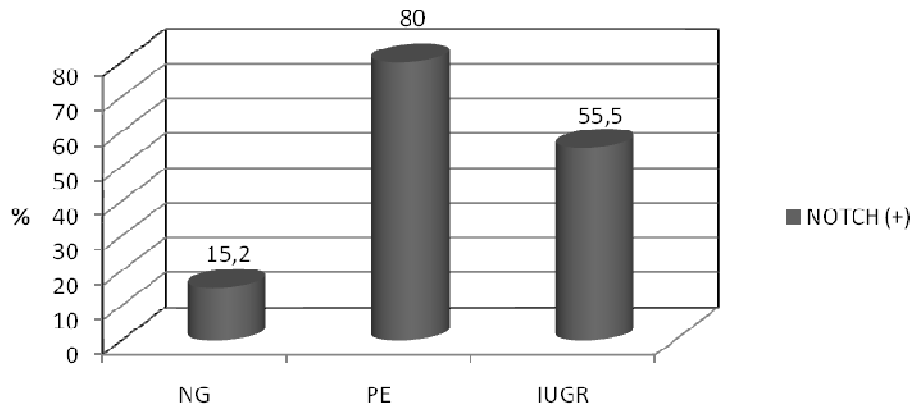
	NG	PE	IUGR	EMR	EDT
	n: 59	n: 10	n: 9	n: 6	n: 4
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD
<b>Uterin Arter PI</b>	0,8±0,4	1,3±0,8*	0,9±0,2	0,7±0,1	0,7±0,4
<b>Uterin Arter RI</b>	0,5±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Var</b>	9 (15,2)	8 (80)	5 (55,5)	0	0
<b>Notch</b>					
<b>Yok</b>	50 (84,7)	2 (20)	4 (44,4)	6 (100)	4 (100)
<b>Unilateral</b>	6 (10,1)	3 (30)	3 (33,3)		
<b>Bilateral</b>	3 (5,0)	5 (50)	2 (22,2)		

SD: Standart deviasyon, \*p=0,005, NG: normal gebelik, PE: preeklampsi, IUGR: İntrauterin gelişme geriliği, EMR: Erken membran rüptürü, EDT: Erken doğum tehdidi.

Uterin arter Doppler PI'ne göre normal gebelikler ile PE arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. (p=0,005). Preeklampsi grubunda Uterin arter Doppler PI'i normal gebeliğe kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Preterm eylem ve EMR gruplarının hiçbirinde notch pozitifliği gözlenmedi.

İntrauterin gelişme geriliği gelişen 9 olgunun 5 (% 55,5)'inde notch pozitifliği gözlemlendi ve bu olguların 2 (% 22,2)'sinde notch pozitifliği bilateral, 3 (% 33,3) olguda unilateraldi.



**Şekil 9.** Normal gebeler, PE ve IUGR gruplarında notch pozitifliğinin dağılımı.

Preeklampsi öngörüsünde notch varlığının sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %80 ve %82 olarak saptanmıştır. Pozitif ve negatif prediktif değerler ise sırasıyla %36 ve %96 olarak bulunmuştur. Notch pozitifliğinin IUGR'yi öngörmedeki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla % 55, % 78, % 22 ve % 93 olarak saptanmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4.** Preeklampsi ve IUGR gelişiminde notch'un değerlendirilmesi.

	<b>Sensitivite (%)</b>	<b>Spesifite (%)</b>	<b>PPD (%)</b>	<b>NPD (%)</b>
<b>PE</b>	80	82	36	96
<b>IUGR</b>	55	78	22	93

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer



#### 4. TARTIŞMA

Gebelik komplikasyonları içerisinde yer alan preeklampsi, IUGR, preterm eylem ve erken membran rüptürü gebeliğin son yarısı boyunca maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olan en yaygın problemlerdendir.

Preeklampsi açısından riskli gebelerin erken tanınması, tüm dünyada bu hastalığa bağlı komplikasyonların yol açtığı maternal-fetal mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Erken tanı için tarama testlerinin kullanılması ile gebelerden hangilerinin daha dikkatli izlenmesi gerektiği, kimlere önleyici tedavilerin verileceği ayırt edilebilir. Bu şekilde hastalık ile komplike olmuş gebeliklere ait sonuçlar da düzeltilebilir.

Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların patofizyolojisinde yer alan olaylar temel alınarak, değişik başarılar ile birçok klinik ve laboratuvar parametreleri preeklampsiyi tahmin etmek için kullanılmıştır. İdeal tarama testi basit, noninvazif, hızlı, ucuz, gebeliğin erken döneminde kolayca uygulanabilen ve tekrarlanabilir, yüksek sensitivite ve prediktif değere sahip olmalıdır. Preeklampsi için hiçbir tarama testi olması gerektiği kadar etkin ve ucuz değildir (3).

Hemen hemen tüm çalışmalar preeklampsinin öngörümü için düşük duyarlılık gösteren testlerin ortaya çıkması ile sonuçlanmıştır. Friedman ve ark. bugün için güvenilir, geçerli ve ekonomik bir preeklampsi tarama testinin bulunmadığı sonucuna varmışlardır (81).

Sitokinlerin gebelikte önemli rol oynadığı bilinmektedir (82). Gebelikte immünoloji iki kısımda incelenebilir. Birincisi, fetal ve maternal hücrelerin sürekli ve uzamış temasının olduğu uterus içerisindeki lokal dönem, ikincisi fetal hücrelerin periferik sirkülasyon dönemi. İnsan gebeliğinde fetomaternal sınırdaki lokal maternal T-hücre aktivasyonuna dair herhangi bir bilgi yoktur (83).

Çoğu araştırmacı anormal veya aşırı sitokin oluşum sinyallerini araştırmak için maternal-fetal arayüzeyden elde edilen tek güvenilir örnek olarak amnion sıvısında sitokin düzeyini ölçmüş ve hastalığı tahmin etmedeki prediktif değerini araştırmışlardır. Heikkinen ve ark. 14-16. gestasyonel haftada 67 olguya amniyosentez yaparak amnion sıvısında sitokin (IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF-alfa ve TGFB) düzeyini ölçmüşlerdir. Preeklampsi gelişen 9 olgu ile sitokin

düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (83). Conrad ve Benyo (84) hipotezlerinde TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin spiral arterlere trofoblastik invazyonu bozacağını ileri sürmüşlerdir. Preeklampsiyi önceden tahmin etmek için gebeliğin erken dönemlerinde sitokin ölçümlerini içeren birçok çalışma bulunmaktadır. Yine Serin ve ark. 90 olguda birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde serum TNF- $\alpha$  düzeyini ölçerek TNF- $\alpha$  nın preeklampside prediktif değerini araştırmışlardır. Birinci ve 2. trimesterde preeklampsinin öngörüsünde serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin prediktif değer taşımadığını gösterilmişlerdir (85). Yapılan diğer bir çalışmada, ilk trimesterde bakılan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin preeklampsi gelişen grup ile normal kontrol grubu arasında farklılık olmadığını göstermişlerdir (86). Bu çalışmaların aksine Hamai ve ark. 11-13. haftalar arasında bakılan serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin sonradan preeklampsi gelişen grupta yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda, 2. trimesterde bakılan serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri preeklampsi gelişen grup ile normal gebelikler arasında anlamlı olarak farklı değildi. İnterlökin-4, IL-10, TGF- $\beta_1$  ve IFN- $\gamma$  seviyeleri ise preeklampsi grubunda normal kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. İnterlökin-6 ve özellikle de TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler endotel hücre aktivasyon ve disfonksiyonunda rol alan peptid mediatörlerdir. TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinlerin endotel etkilerinden dolayı preeklampsinin patogeneğinde rol alabileceği düşünülmüştür (88,89). Preeklampside hastalığın başlangıcı lokaldir ve plasenta ile bağlantılıdır. Gerçek hastalık birçok organı özellikle de bütün endoteli kapsayacak şekilde sistemiktir (83). Bizim çalışmamızın, gerçek hastalığın ortaya çıkıp endotel hasarının başlamadığı 2. trimesterde yapılması, preeklampsi gelişen grup ile normal kontrol grubu arasında IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin anlamlı olmama sebebi olarak gösterilebilir.

Preeklampsiyi öngörme önemli olup semptomatik hastalığa neden olan süreç 2. trimester süresince ilerler. Preeklampsi gelişiminde en önemli hipotez spiral arterlere yeterli trofoblast invazyonunun olmamasıdır. İnterlökin-10'un trofoblast regülasyonunda rol aldığı, yüksek lokal IL-10 seviyelerinin trofoblast invazyonunu azalttığı gösterilmiştir (90). Yine TGF- $\beta_1$ 'in trofoblastik hücrelere antiproliferatif etki gösterdiği ve trofoblast invazyonunun kontrolünde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (91). Çalışmamızda sonradan preeklampsi gelişen grupta IL-10 ve TGF-

$\beta_1$  seviyelerinin yüksek olması, preeklampitik gebelerde trofoblastik invazyonun yetersizliğine dair kanıtlarla birlikte değerlendirildiğinde preeklampsi gelişiminde bu sitokinlerin yetersiz trofoblast invazyon teorisini desteklemektedir. Aynı bulgunun, preeklampsinin gelişiminin gebeliğin erken dönemlerinden başlayan bir süreç olduğunu düşündürürken, öngörüsü için yapılacak çalışmalara dayanak oluşturacaktır.

Çalışmamızda sonradan IUGR, EMR ve EDT gibi komplikasyon gelişen gruplar ile normal kontrol grubu arasında 2. trimesterde ölçülen sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Enfeksiyon-inflamasyon ve endotelyal disfonksiyon arasında, endotelyal disfonksiyon ve preeklampsi arasında olası bir ilişki üzerine artan bir ilgi vardır (92). Endotelyal disfonksiyon artan inflamatuvar marker seviyeleri ile orantılıdır. Yapılan çalışmalar inflamatuvar markerlerin normal gebelere kıyasla preeklampsi kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (93). CRP, sistemik inflamasyonun sensitif bir belirteçidir ve preeklampsi bayanlarda yüksekliği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (94). Son zamanlarda preeklampsi ve hs-CRP arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için birçok araştırma yapılmıştır. Kumru ve ark. yaptıkları bir çalışmada serum hs-CRP seviyelerinin preeklampitik bayanlara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (95).

Preeklampsi henüz gelişmeden önce preeklampsiyi tahmin etmek için Djurovic ve ark. 2190 gebede 18. haftada IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve CRP düzeylerini ölçmüşlerdir. Sonradan preeklampsi gelişen grup ile gelişmeyen normal gebelerde 18. haftada sitokin ve CRP düzeyleri arasında herhangi bir fark bulamadıklarını ifade etmişlerdir (96). Ayrıca Tjoa ve ark. 107 gebede ilk trimesterde CRP düzeylerini ölçmüş, ilk trimesterde yüksek düzeyde bulunan CRP'nin preeklampsi ve IUGR ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (76). Bu çalışmanın aksine Savvidou ve ark. 2. trimesterde ölçülen CRP düzeyleri ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (97). Bizim çalışmamızda sonradan preeklampsi gelişen grup ile normal kontrol grubu arasında hs-CRP düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Preeklampsi grubunda  $4,0 \pm 3,2$  mg/l, normal kontrol grubunda  $4,7 \pm 3,0$  mg/l. Bizim çalışmamızdaki değerler de aynı şartlarda yapılmış literatürdeki birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Hvilsom ve ark. miadında doğum yapan gebeler ile erken doğum yapan kadınların ikinci trimester serum CRP düzeylerini incelemişler ve erken gebelikte yüksek CRP değerlerinin preterm eylem riskini yaklaşık 2 kat artırdığını tespit etmişlerdir fakat yine de bu noktada klinik değerler hala sınırlıdır (78). Çalışmamızda ayrıca sonradan IUGR, EMR ve EDT gelişen gruplar ile normal kontrol grubu arasında 2. trimesterde ölçülen hs-CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Spiral arterlerin trofoblastlarca yetersiz invazyonu sonrası gelişen uteroplasental vasküler direnç azalamaması koşulunun preeklampsi fizyopatolojisindeki önemli bir rolünün olduğunun anlaşılması uterin arter Doppler çalışmalarını hızlandırmıştır (98). Hipertansif gebelerde notch varlığının önemi ilk olarak Fleischer ve ark. tarafından bildirilmiştir. Çalışmalarında preeklampsi ya da kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen 30 olgunun 27'sinde notch saptanmıştır. Araştırmacılar uterin arterde notch varlığının gebeliğin prognozunu belirlemede ortalama arter basıncı, kreatinin klirensi, serum ürik asit düzeyi ve uterin arter S/D oranına göre daha sensitif ve spesifik olduğunu belirtmişlerdir (99). Thaler ve ark. ise 140 hipertansiyonlu gebeden uterin arterde diyastolik ya da sistolik notchu olan 39 olgunun %82'sinde olumsuz perinatal sonuç geliştiğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, patolojik uterin ve umbilikal arter Doppler sonuçlarının birlikte olması koşulunda ise perinatal sonuçların daha da olumsuz olduğunu gözlemişlerdir (100). Ohkuchi ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 288 gebede 16- 24. haftalar (ortalama 20. hafta) arasında uterin arter Doppler kan akımları incelenmiştir. Dokuz gebede preeklampsi geliştiği, belirtilen çalışmada notch varlığının preeklampsiyi öngörmedeki sensitivitesi, spesifitesi ve pozitif prediktif değeri sırasıyla % 67, % 92 ve % 22 olarak bulunmuştur (101). Biz çalışmamızda düşük riskli 88 gebede ikinci trimester uterin arter Doppler kan akımlarını inceledik. Gebelerin 22'sinde (% 25) notch saptadık. Bunların 14' ü unilateral iken 8' i bilateral idi. Toplam 10 gebede preeklampsi geliştiğini gözledik; bu olguların 8'inde (% 80) notch saptadık. Preeklampsi gelişen hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bir oranda notch pozitifliği olduğunu tespit ettik ( $p<0.05$ ). Notch görülmeyen olgularda preeklampsi gelişme oranı % 3 bulunurken, unilateral notch varlığında preeklampsi gelişimi % 30, diastolik notch'un bilateral olma koşulunda preeklampsinin % 50 oranında

geliştiğini izledik. Notch varlığının preeklampsiyi öngörmedeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla % 80, % 82, % 36 ve % 96 olarak saptadık. Bununla beraber, düşük riskli hastalarda yapılan 20-24. haftalar uterin arter Doppler incelemelerinin preeklampsi öngörüsü oranlarının yüksek olduğu günümüzde kabul edilen ortak bir görüştür (102,103). Bizim çalışmamızdaki değerler de aynı şartlarda yapılmış literatürdeki birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Perinatal mortalite ve morbiditeyi belirgin şekilde etkileyen IUGR'nin erken dönemde saptanarak takibinin yapılması önemlidir. IUGR'ne eşlik eden uteroplasental, umbilikal ve fetal dolaşım anomalilerini saptamak için birçok araştırmacı invaziv yöntemler kullanmıştır (104).

Son yıllarda Doppler ultrasonografi kullanılarak bu bozuklukların non invazif şekilde saptanması mümkün olmuştur. Çalışmamızda notch pozitifliğinin IUGR'yi öngörmedeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla % 55, % 78, % 22 ve % 93 olarak saptadık. Bu istatistiksel sonuçlar uterin arter doppler ölçümlerinin IUGR için tarama testi olarak rutin kullanıma sokulmasını desteklemeye yetmeyecek kadar kısıtlı olduğunu düşündürmektedir. Zira önerilecek bir tarama testinin spesivitesi % 80-85 ve sensitivitesi de % 80-85 arasında olması gerektiği belirtilmektedir (105). Chien ve ark.'nın yaptığı bir derlemede literatürde yer alan 27 çalışma ve 12,994 olgu değerlendirilmiş ve uterin arter doppler verilerinin IUGR ve perinatal ölümlerin tahmininde sınırlı değerinin olduğu ortaya konmuştur (106). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Preterm eylem ile uterin arter doppler indekslerinin ilişkisi konusunda yapılan literatür taramasında, yapılan çalışmalarda olgu gruplarının seçimi, çalışmaların planı, karşılaştırılan parametreler ve istatistiksel yöntemler açısından bizim çalışmamızdan birçok farklılıklar içeren çalışmalar olduğunu saptadık. Yine Spencer ve arkadaşları tarafından normal popülasyonda yapılan bir çalışmada preterm doğum grubunun PI değeri ortalama 1.06 (0,6–2,05) iken term doğum grubunun ortalama değeri 1,02 (0,49–3,2) olarak saptanmıştır (107). Irion ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş diğer bir çalışmada ise prediastolik çentik, peak sistolik/protodistolik akım oranı>2,5, peak sistolik/end diastolik akım oranı>90.

persentil,  $RI \geq 0,58$  olarak tanımlanan anormal uterin arter akım dalga formlarının spontan preterm doğumda prediktif değerinin olmadığını belirtmişlerdir (108).

Çalışmamızın sonuçlarına göre term doğum yapan grup ile preterm doğum yapan grup arasında uterin arter RI, PI ve notch açısından anlamlı farklılık saptayamadık.

Sonuç olarak, modern obstetrik ve prenatal tanının asıl amaçlarından biri de Preeklampsi, IUGR, EDT ve EMR gibi perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan gebeliğe bağlı komplikasyonların erken tanınmasıdır. Bizim sonuçlarımız göstermiştir ki; uterin arter doppler ölçümlerinin preeklampsiyi olabildiğince erken tanılamadaki sensitivite oranları tatmin edicidir. Uterin arter doppler ölçümlerinin IUGR için tarama testi olarak rutin kullanıma sokulması düşük sensitivite oranları nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca çalışmamızda, 2. trimesterde ölçülen sitokin düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasında preeklampsi hariç ilişki saptanmamıştır. Özellikle 20-24. haftalar arasında ölçülen IL-10, IL-4, TGF- $\beta_1$ , IFN- $\gamma$  düzeyleri preeklampsiye ait komplikasyonların yol açtığı maternal-fetal morbidite ve mortaliteyi azaltması açısından değerlendirilebilir. Bu şekilde hangi gebelerin daha dikkatli takip edileceğine karar verilebilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1987-1990. *Morbid Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1997;46:17-36.
2. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and management of preeclampsia: ACOG Practice Bulletein No. 33. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-167.
3. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, et all. Can antenetal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 589-594.
4. Weiner CP. Pathogenesis, evaluation, and potential treatments for severe, early onset growth retardation. *Semin Perinatol* 1989;13: 320.
5. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doopler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome im high-risk woman. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 7-12.
6. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, Iams JD, Cliver SP. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality *Am J Obstet Gynecol* 1993;168: 78-84.
7. Hitti J, Tarczyz-Hornoch P, Murphy J, et all. Amniotic fluid infection, cytokines and adverse outcome among infants and 34 weeks gestation or less. *Obsted Gynecol* 2001;98: 1080–1088.
8. Özbal Y, İmmünite. *Lenfosit*. 1. Baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi, 1999: 109–168.
9. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: 1–22.

10. Cunningham G, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K (eds) . Williams Obstetrics, 21 st ed. Mc Graw –Hill 2001; 568- 618.
11. Saito S, Takeda Y, Sakai M, Nakabayahi M, Hayakawa S. The incidence of pre-eclampsia among couples consisting of Japanese women and Caucasian men. J Reprod Immun 2006;70: 93-98.
12. Jenny EM, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2002;14: 119-125.
13. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Obstet Gynecol 2000; 95:24.
14. Piering Wf, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J Jr. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case a 25-year followup. Am J Kidney Dis 1993;21; 310-313.
15. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL. Epidemiyology of preeklampsia and eclampsia in the United States 1979-1986. Am J Obstet Gynecol 1990;163: 460-465.
16. Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H. Circulating Immune Complexes in Hypertensive Disease of Pregnancy. Obstet Gynecol 1983;62: 45-47.
17. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA at all. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeklampsia? Am J Obstet Gynecol 2000;182: 589-594.
18. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2000;96: 321-327.



19. Hoffman HJ, Stark CR, Lundin FE, ashbrook JD. Analysis of birthweight, gestational age, and fetal viability, U.S. births 1968, *Obstet Gynecol surv* 1974;29: 651.
20. Kupferminic MJ, Many A, Bar-Am A, et all. Mid-trimester severe intrauterin growth restriction is associated with a high prevalence of trombophilia. *Br j Obstet Gynecol* 2002;109:1373-1376.
21. Doubilet PM, Benson CB, Wilkins-Haug L, Ringer S. Fetuses subsequently born premature are smaller than gestational age-matched fetuses not born premature. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 359-363.
22. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96: 321-327.
23. Calvert JP, Crean EE, Newcombe RG. Antenatal screening measurements by symphysis-fundal height. *BMJ*. 1982;164: 709-726.
24. Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeklampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23:45-57.
25. Kişnişçi H, Gökşin E ve Ark. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996
26. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, Iams JD, Cliver SP. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality *Am J Obstet Gynecol* 1993;168: 78-84.
27. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 562-567.

28. Timor-Tritsch I. E, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao C. R:  
Can a snapshot saggital view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? Am J Obstet Gynecol 1996;174: 990-995.
29. Meis P. J, Michielutte R, Peters T. J, et al: Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: II. Indicated spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1995;173: 597.
30. Timor-Tritsch I. E, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao C. R:  
Can a snapshot saggital view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? Am J Obstet Gynecol 1996;174: 990-995.
31. Gibbs RS, Blanco JD. Premature rupture of the memranes. Obtet Gynecol 1982;60: 671-679.
32. Gabbe SG, Neebly JR, Simpshon JL. Obstetrics; normal and problem pregnancies. Third edition 1996;743-820.
33. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the pretrm gestation. Obstet Gynecol 1982;59: 539-545.
34. Major CA, Veciana M, Lewis DF, Morgan MA. Preterm premature rupture of the memranes and abruptio placentae: Is there an association between these pregnancy complications? Am J Obstet Gynecol 1995;172: 672-676.
35. Astrat T, Garite TJ. Management of preterm rupture of memranes. Clin Obstet Gynecol 1991;34: 730-741.
36. Taylor J, Garite TJ. Premature rupture of the memranes before fetal viability. Obstet Gynecol 1984;64: 615-620.
37. Allen SR. Epidemiology of premature rupture of the fetal memranes. Clin Obstet Gynecol 1991;34; 685-693.
38. Burns PN. The physical principals of Doppler and spectral analysis. J Clin Ultrasound 1987;15: 567-590.

39. Ertan AK, Tanrıverdi HA, Schmidt W. Doppler Sonography in Obstetrics. In: Chervenak FA, Kurjak A, Jaypee Brothers., editors. In: Ian Donald Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. New Delhi, Hindistan: 2003: 395-421.
40. Tanrıverdi HA, Ertan AK. Gebelik sırasında maternal damarlarda Doppler sonografik fizyoloji. Ertan AK ve Tanrıverdi HA (editörler). Obstetri ve Jinekolojide Doppler Sonografi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi, 2003: 122-130.
41. Ermis H. 11-14 Gebelik Haftaları Arasında Trizomi Taraması. Jinekoloji Obstetrik 2002;12: 337-342.
42. Ertan AK, Tanrıverdi HA, Schmidt W. Doppler Sonography in High Risk Pregnancy. In: Kurjak A, editor. Textbook Of Perinatal Medicine. London: Informa Healthcare, 2006: 581-591.
43. Tanrıverdi HA, Ertan AK. Erken gebelikte uterin arter renkli Doppler sonografisiyle preeklampsi ve uteroplental yetmezliğinin taranması. In: Ertan AK, Tanrıverdi HA, editors. Obstetri ve Jinekolojide Doppler Sonografi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2003:131-136.
44. Ermis HB, Nicolliades KH. Plasental ve fetal dolasımın Doppler ile değerlendirilmesi. Ermis HB (editör). Plasental ve Fetal Doppler. İstanbul. Ceren Yayınevi, 2002: 35-61.
45. Oosterhof H, Wichers G, Fidler V, Aarnoudse JG. Blood viscosity and uterine artery flow velocity waveforms in pregnancy:a longitudinal study. placenta 1993; 14: 555-561.
46. Usal D, Aktunc E, Tanrıverdi HA. Pelvik Kitleler. Tanrıverdi HA (editör). Obstetrik ve Jinekolojik Sonografi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi, 2004.
47. Mires GJ, Christie D, Leslie j. Are notched uterine arterial waveforms of prognostic value for hypertensive and growth disorders of pregnancy? Fetal Diagn Ther 1995;10: 111-118.

48. Stuart B, Drumm J, Fitzgerald E, Duignan N.M. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancies. *Br J Obstet Gynecology* 1980; 87: 780-785.
49. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K. In fetal medicine series; Placental ve fetal Doppler. The Parthenon Publishing Group, London 1999; 71-104.
50. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk woman. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:7-12.
51. Joern H, Rath W. Comparison of Doppler sonographic examinations of the umbilical and uterine arteries in high-risk pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13:150-153.
52. Voight H. J, Becker V: Doppler flow measurements and histomorphology of the placental bed in uteroplacental insufficiency: *J Perinat Med* 1992;20: 139-147.
53. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Nelles I, Altgassen C, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K: The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271: 53-58.
54. Kılıçturgay K. İmmünoloji. İstanbul. Nobel-Güneş Kitabevi 3. Basım. 2003.
55. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. İzmir. Fakülteler Kitabevi, 1999.
56. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14: 353.
57. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37: 240-249.

58. Graham CH, Lysiak JJ, McCrae KR, Lala PK. Localization of transforming growth factor-beta at the human fetal±maternal interface: role in trophoblast growth and differentiation. *Biol Reprod* 1992;46:561-572.
59. Hennessey A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol* 1999;163:3491-3495.
60. Özbal Y. Temel İmmünoloji. Nobel Tıp Kitabevi 2. Basım. 2000.
61. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C: Cytokines: Basic and Clinical Immunology. Stites DP, Terr AI, Parslow TG (Eds). Appleton and Lange, Connecticut, California, Eight Edition, 1994; 105-123.
62. Bolaman Z, Müftüoğlu E, Bilgiç O, Ertan S. İmmünoloji ( Müftüoğlu E, Ed.). İzmir: Saray Medikal Yayıncılık; 1993: 79-100.
63. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslow TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB(Eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed., New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 2001: 148- 167.
64. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders 1994.
65. De Jong JL, Green DM, Trial JA, Bridesall HH. Focal effects of mononuclear leukocyte transendothelial migration: TNF- $\alpha$  production by migrating monocytes promotes subsequent migration of lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1996;129-136.
66. Bienvenu J. Exploration of cytokines in inflammation in biological fluids. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995;7: 485-496.
67. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38: 718-722.

68. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23: 359–372.
69. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21th edition. McGRAW-HILL 2001;584-588.
70. Schrocksnadel H, Fuchs D, Herold M, Wachter H, Dupont O. Activated macrophages in the pathologic mechanism of pregnancy induced hypertension. *Zentralbl Gynecol* 1994; 116:274–275.
71. Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Schiller SL. Interleukin-6 stimulates prostoglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur J Pharmacol* 1991; 192: 189-191.
72. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342: 1500-1507
73. Gomez R, Romero R, Ghezzi F at all. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 194-202.
74. Yu H, Rifai N. High-sensitivity C-Reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy. *Clin Biochem* 2000;8: 601-610.
75. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77: 176-180.
76. Tjoa ML, Van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, Van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Repord Immunol* 2003; 59:29-37.
77. Loukovaara MJ, Alfthan HV, Kurki MT, Hiilesmaa VK, Andersson SHM. Serum highly sensitive C-reactive protein in preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110: 26–28.

78. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-Reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:424–9.
79. Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, Brosstad F, Berg K, Henriksen T. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre-eclampsia. *BJOG* 2002;109:759–64.
80. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993;82: 509-514.
81. Friedman SA, Lindheimer MD: Chesley's hypertensive disorders in pregnancy, 2. ed. Stanford, CT, Appleton and Lange, 1999.
82. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353- 366.
83. Heikkinen J, Möttönen M, Pulkki K, Lassila O, Alanen A. Cytokine Levels in Midtrimester Amniotic Fluid in Normal Pregnancy and in the Prediction of Pre-eclampsia. *Scand J. Immunol* 2001;53:310-314.
84. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:240–249.
85. Serin IS, Ozçelik B, Basbug M, Kiliç H, Okur D, Erez D. Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100; 143–145.
86. Eneroth E, Remberger M, Vahlne A, Ringten O. Increased serum concentrations of interleukin-2 receptor in the first trimester in women who later developed severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:591–593.

87. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Nishina H, Kozuma S, Mikami Y. Evidence for an elevation in serum interleukin-2 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:89–93.
88. Stark JM. Preeclampsia and cytokine induced oxidative stress. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:105–109.
89. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;10: 102–111.
90. Roth I, Fisher SJ. IL-10 is an autocrine inhibitor of placental cytotrophoblast MMP-9 production and invasion. *Dev Biol* 1999;205:194-204.
91. Graham CH, Lysiak JJ, McCrae KR, Lala PK. Localization of transforming growth factor- $\beta$  at the human fetal-maternal interface: role in the trophoblast growth and differentiation. *Biol Reprod* 1992; 46: 561-572.
92. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-1204.
93. Kupfermanc MJ, Peaceman AM, Aderka D, Wallach D, Socol ML. Soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin-6 levels in patients with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1996;3: 420–427.
94. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;3: 243–249.
95. Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C- reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Rep Biol* 2006;124: 164-167.



96. Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, Brosstad F, Berg K, Henriksen T. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre-eclampsia. *BJOG*. 2002;109:1426-1427.
97. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 2002;109: 297-301.
98. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-83.
99. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, Koenigsberg M. Uterine artery Doppler velocimetry in 100 pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:806-13.
100. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992;80:277-82.
101. Ohkuchi A, Minakami H, Sato I, Mori H, Nakano T, Tateno M. Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:171-8.
102. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of antenatal scanning: prediction of preeclampsia and in-uterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:989-94
103. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, et al. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow early screening test for high-risk pregnancies *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53.
104. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris MA: Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982;59:624-630.

105. Tezcan S, Epidemiyoloji Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı Yayınları. 1992-Ankara.
106. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in prediction of preeclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An Overview. Br J Obstet Gynecol 2000;107:196-208.
107. Spencer K, Yu C. K. H, Cowans N. J, Otiđbah C, Nicolaides K. H: Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler: Prenatal Diagnosis. 2005;25: 949-953.
108. Irion O, Masse J, Forest J. C, Moutquin J. M: Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:88-89.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da, lise öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım, halen aynı klinikte eğitimime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.