



T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**NORMAL, PREEKLAMPTİK, IUGR VE PRETERM
DOĞUMLARIN PLASENTAL DOKU ÖRNEKLERİNDE AMP
DEAMİNAZ VE ADENOZİN DEAMİNAZ ENZİM
AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe FİLİZ

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2011



T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**NORMAL, PREEKLAMPTİK, IUGR VE PRETERM
DOĞUMLARIN PLASENTAL DOKU ÖRNEKLERİNDE AMP
DEAMİNAZ VE ADENOZİN DEAMİNAZ ENZİM
AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ali YANIK

Dr. Ayşe FİLİZ

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocalarıma ve ekip ruhunu bana yaşatan, dostluk ve yardımlarını benden esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire arkadaşlarıma, sekreter arkadaşlarıma ve hastane personeline,

Her zaman yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen anneme ve sevgili eşim Kemal'e, varlığı ile hayatıma bambaşka bir heyecan katan oğlum Mehmet Arif'e,

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ayşe FİLİZ

ÖZET

Normal, preeklampitik, IUGR ve preterm doğumların plasental doku örneklerinde AMP deaminaz ve adenozin deaminaz enzim aktivitelerinin karşılaştırılması.

Kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde plasentanın önemli bir yeri vardır. Placenta fonksiyonlarının anlaşılması gebelikte ortaya çıkan birçok hastalığın etyopatogenezini anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu hastalıkların başında preeklampsi, IUGR, preterm eylem gelmektedir. Bu çalışmada plasentada AMP deaminaz ve adenozin deaminaz aktivitelerine bakılması amaçlandı. Çalışmaya normal, preterm, preeklampitik, immatür ve IUGR doğum yapan hastalar dahil edildi. Alınan plasental örnekler homojenize edilip santrifüj edilerek elde edilen süpernatandan AMP deaminaz ve adenozin deaminaz enzim aktivitelerine bakıldı. Çalışmaya alınan gruplardaki bireylerin yaş ve AMP deaminaz değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), ADA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Gruplara ait ADA değerleri ikili karşılaştırıldığında normal doğum grubu ile immatür doğum grubu ; preterm doğum grubu ile immatür doğum grubu ; preeklampitik doğum grubu ile immatür doğum grubu , IUGR doğum grubu ile immatür doğum grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$) , diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulundu. ($p>0.05$)

Anahtar Sözcükler: Placenta, preeklampsi, IUGR, preterm eylem, AMP deaminaz, adenozin deaminaz

ABSTRACT

Comparison of AMP deaminase and adenosine deaminase enzyme activities at placentas of uncomplicated pregnancies, preeclampsia, IUGR or preterm labor accompanied pregnancies

The placenta has an important place in the practice of obstetrics and gynecology. Understanding the emerging functions of the placenta during pregnancy will help us understand the etiopathogenesis of many diseases. At the beginning of these diseases are preeclampsia, intrauterine growth restriction, preterm labor. Patients with uncomplicated pregnancy or with preeclampsia, IUGR or preterm labor admitted to our study. Placental tissues homogenized and centrifuged to form supernatant. AMP deaminase and adenosine deaminase activities were studied from this supernatant. The difference of mean age and mean AMP deaminase activity between groups were not statistically significant ($p > 0.05$) But the difference was significant in mean ADA activity. At the comparison of ADA activity, it was seen that the difference was statistically significant in uncomplicated vaginal labor group versus immature labor accompanied group, preterm labor group versus immature labor accompanied group, preeclampsia accompanied group versus immature labor accompanied group and IUGR accompanied group versus immature labor accompanied group ($p < 0.05$) The difference was not significant in other groups ($p > 0.05$).

Key Words: Placenta, preeclampsia, IUGR, preterm labor, AMP deaminase, adenosine deaminase

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	İi
ÖZET	İii
İNGİLİZCE ÖZET	İv
SİMGELER VE KISALTMALAR	Vii
TABLolar ve GRAFİKLER	İx
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Plasenta	4
2.1.1. Plasental Gelişim	5
2.1.2. Plasenta ve Fetal Büyüme	8
2.1.3. Fetal Dolaşım	8
2.1.4. Maternal Dolaşım	9
2.1.5. Normal Fetal Büyüme	9
2.1.6. Plasental Transfer Mekanizmaları	11
2.2. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar	13
2.2.1. Preeklampsi Tanısı, İnsidansı ve Risk Faktörleri	15
2.2.2. Patofizyoloji	19
2.2.2.1. Plasentanın Anormal Gelişimi	19
2.2.2.2. Endotelyal Disfonksiyon	26
2.3. Fetal Büyüme Kısıtlılığı	32
2.3.1. Risk Faktörleri	35

2.3.2. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığının Patofizyolojisi	40
2.3.3. Fetal Büyüme Kısıtlılığının Tanısı	43
2.3.4. IUGR'da Dopplerin Kullanımı	45
2.3.5. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığında Yönetim	45
2.4. Preterm Doğum	48
2.4.1. Preterm Doğumun Tanımı ve İnsidansı	48
2.4.2. Preterm doğumun epidemiyolojisi	49
2.4.3. Preterm doğum risk faktörleri	49
2.4.4. Preterm doğumun patofizyolojisi	52
2.5. Nükleotid Metabolizması	52
2.5.1. Pürin nükleotidlerinin yıkımı	53
2.5.2. AMP Deaminaz	53
2.5.3. Adenozin Deaminaz	54
GEREÇ VE YÖNTEM	55
BULGULAR	57
TARTIŞMA	61
SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

IUGR:	İntrauterin gelişme geriliği
AMP:	Adenozin monofosfat
İMP:	İnozin monofosfat
ADA:	Adenozin deaminaz
DNA:	Deoksiribonükleik asit
dNK:	Desidual natural killer hücreleri
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PIGF:	Plasental büyüme faktörü
MMP:	Matrix metalloproteinaz
IL:	İnterlökin
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
hPL:	Human plasental laktojen
GLUT:	Glukoz transfer proteini
NK:	Natural killer hücreleri
TGF:	Transforming growth faktör
ADMA:	Asimetrik dimetil arjinin
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
NHBPEP:	Ulusal yüksek kan basıncı eğitim programı
ark:	Arkadaşları
TNF:	Tümör nekroz faktör
EVT:	Ekstra villöz trofoblast

HLA:	Human lökosit antijen
KIR:	Killer immunglobulin resertörü
AT1:	Antijotensin tip1 reseptörü
B2:	Bradikinin 2
eNOS:	Endotelyal nitrik oksit sentaz geni
sFlt-1:	Fms-like tyrosine kinase 1
vWF:	vonWillwebrand faktör
ET-1:	Endotelin 1
MDD:	Malonildialdehit
NO:	Nitrik oksit
SGA:	Gebelik yaşına göre küçük
VKİ:	Vücut kitle indeksi
FL:	Femur uzunluğu
BPD:	Biparietal çap
AC:	Karın çevresi
ACOG:	American Congress of Obstetrics and Gynecologists
PPROM:	Preterm prematüre membran rüptürü
RNA:	Ribonükleik asit
GMP:	Guanozin monofosfat
SAT:	Son adet tarihi
USG:	Ultrasonografi

TABLolar ve GRAFİKLER

	Sayfa No
Tablo 1. Şiddetli preeklampsi kriterleri	17
Tablo 2. Preeklampside risk faktörleri	18
Tablo 3. ADA düzeyine göre gruplar arası dağılım	57
Tablo 4. AMP deaminaz düzeyine göre gruplar arası dağılım	59
Tablo 5. Yaşa göre gruplar arası dağılım	60
Grafik 1. Gruplara ait ADA ölçüm değerlerinin dağılımı	58

1. GİRİŞ

Kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde plasentanın önemli bir yeri vardır. Placenta fetusa gerekli oksijen ve besin maddelerinin sağlanması, atıkların ve karbondioksitin fetustan uzaklaştırılmasını, endokrin etkisi ile annede gebelik ve doğum ile ilişkili değişikliklerin oluşturulmasını, yabancı cisim olan fetusun reddinin önlenmesini, gebeliğin sağlıklı olarak devamı için gerekli spiral arterlerdeki değişimlerin oluşturulmasını, fetusun zararlı etkilerden korunmasını sağlar (1).

Preeklampsi, gebeliklerin %2-7'sinde rastlanılan, nedeni tam olarak ortaya konamamış, gebeliğe özgü bir hastalıktır. Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Her yıl dünyada yaklaşık 50000 kadın ve 900000 çocuk bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin % 15-20'si preeklampsi nedeniyle olmaktadır. Preeklampsi gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Anne ve fetus bir arada etkilenir; annede renal, hepatik, serebral ve koagülasyon sistemlerinde bozukluklara, fetusta ise gelişme kısıtlılığı, fetal distres, fetal ölüm ve erken doğuma neden olabilir. Preeklampsi plasenta ve plasenta oluşumuna bağlı olarak gelişen bir gebelik patolojisidir (2).

Intrauterin gelişme kısıtlılığı kavramı olarak fetusun genetik olarak belirlenmiş ideal boyutuna, büyüklüğüne ulaşamaması anlamına gelir. Tahmini fetal ağırlığın mevcut gebelik haftası için %10 persentil veya 2,5 standart deviasyonun altında olmasıdır. IUGR fetuslarda perinatal mortalite ve morbidite yüksektir. Respiratuar distres sendromu, kronik akciğer hastalıkları, nekrotizan enterokolit gibi fetal morbiditede etkili klinik tablolar ve inutero fetal ölüm riski IUGR'lı bebeklerde

daha sıktır. IUGR'ın birçok nedeni olmakla beraber en önemli nedeni plasentasyon bozukluklarıdır (3).

Preterm eylem 20. gebelik haftasından sonra ancak 37. haftadan önce görülen doğum eylemi olarak tanımlanır. Preterm doğum tüm doğumların % 10-15'ini kapsar. Neonatal morbidite ve mortalitenin birincil sebebidir ve konjenital anomalilere bağlı olmayan neonatal ölümlerin %75'inden sorumludur. Etyolojisinde tam olarak aydınlatılmamış noktalar bulunmaktadır (4).

AMP deaminaz dokuların enerji metabolizmasında önemli rol oynayan, adenin nükleotid katabolizmasında geri dönüşümsüz bir basamak olan AMP'nin IMP'ye dönüşümünü sağlar. IMP pürin metabolizmasının merkezindedir ve hücre çoğalmasında önemli yeri olan guanin nükleotidlerinin biyosentezinde de kullanılabilir. Adenilatlar sıklıkla metabolik süreçlerde etkiliyken guanilatlar hücre çoğalmasında etkilidir. Gebeliğin erken dönemlerinde, gelişen plasentada hücre çoğalması ön plandadır. Gebelikte gelişmekte olan plasentada AMP deaminaz enzim aktivitesi kademeli olarak azalır (5).

Adenozin deaminaz (ADA) adenosin ve 2'-deoksiadenosin'in inosin ve 2'-deoksiinosin'e hidrolitik deaminasyonunu katalizleyen enzimdir. Tüm insan dokularında bulunmakla beraber en yüksek oranda lenfoid sistemde bulunmaktadır. Enzimin fizyolojik rolü tam anlaşılamamıştır. HücreSEL immün cevaba neden olan hastalıklarda hücreSEL immünite başlatıcısı olarak bu enzimin plazma aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. İmmün sistemdeki değişikliğin, özellikle T hücre aktivasyonundaki değişikliğin preeklampsi etyopatogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen endotelial hücre disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir (6).

Bu çalışmada amacımız normal doğum grubu, preterm doğum grubu, preeklamprik doğum grubu, immatür doğum grubu ve IUGR doğum grubundaki hastaların plasental doku örneklerinde AMP deaminaz ve adenozin deaminaz enzim aktivitelere bakmak ve plasenta fonksiyonlarının anlaşılmasına katkıda bulunmak, maternal ve fetal morbidite ve mortalitede önemli rolü olan preeklampsi, IUGR ve preterm eylemin etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plasenta

İnsan plasentasının gelişimi en az fetal embriyoloji kadar ilgi çekici bir süreçtir. Fetus, intrauterin hayatı boyunca plasentaya pulmoner, hepatik ve renal fonksiyonlarını sağlaması için bağımlıdır. Bu fonksiyonlar plasenta ile maternal arayüz arasındaki anatomik ilişki ile sürdürülür. Maternal kan villöz çekirdekteki fetal kapiller kan ile gaz ve besin alışverişi için dış sinsidyotrofoblastları yıkar. Fetal ve maternal kan normalde birbiri ile temas etmez. Ayrıca fetal ekstraembriyonik koryon yaprağı ile maternal desidua parietalis arasındaki parakrin sistem anne ve fetus arasındaki iletişimin sağlanması ve konseptusun maternal immünolojik kabulü için önemlidir (7).

İnsan plasentasının oluşumu ilk olarak morula evresinde farklılaşan trofektoderm ile başlar. Bu yapı trofoblast tabakasının blastokisti çevrelemesine yol açar ve terme kadar trofoblastlar fetal-maternal arayüzde önemli rol oynarlar. Fertilizasyondan sonraki 8. günde ilk implantasyondan sonra trofoblast iki ayrı şekilde farklılaşır. Dış tabakadaki multinükleer sinsidyotrofoblast ve iç tabakadaki mononükleer sitotrofoblast. Sitotrofoblastta bulunan DNA sentezi ve mitoz yapabilme, iyi sınırlanmış hücre duvarları ve tek nükleus gibi özellikler sinsidyotrofoblastta bulunmaz. Bunun yerine sinsidyotrofoblast hücre duvarı olmayan, amorf bir sitoplasma ve değişik boyut ve şekillerde çok sayıda nükleustan oluşur. Bu yapısı sayesinde sinsidyotrofoblast transportun meydana gelmesini sağlar.

İmplantasyon tamamlandıktan sonra trofoblast iki ana forma daha farklılaşır ve villöz ve ekstravillöz trofoblast meydana gelir. Villöz trofoblast birincil olarak fetus ve anne arasındaki oksijen ve besin transportunu sağlayan koryonik villusları

oluşturur. Ekstravillöz trofoblast desidua ve myometrium içinde ilerler ve maternal damarları penetre eder ve böylece pek çok maternal hücre ile temas halindedir. Ekstravillöz trofoblast interstisiyel trofoblast ve endovasküler trofoblast olarak ikiye ayrılır. İnterstisiyel trofoblast desiduya invaze olur ve myometriumu penetre ederek plasental yatak dev hücrelerini oluşturur. Bu trofoblastlar ayrıca spiral arteriollerini sararlar. Endovasküler trofoblastlar spiral arterlerin lümenine penetre olurlar (8).

İnsan plasentasını tanımlamak için hemokoriyal terimi kullanılır. Hemo sinsidyotrofoblastı doğrudan yıkayan maternal kanı, koriyo ise koryonu (plasenta) ifade etmektedir. Koryon villuslar fertilizasyondan sonra yaklaşık olarak 12. günden itibaren ayırt edilmeye başlanır. Ekstraembriyonik mezodermden oluşan mezenkimal kordlar solid trofoblast kolonlarını invaze eder ve sekonder villusları oluşturur. Mezenkimal kordlarda anjiyogenez başladıktan sonra oluşan villuslar ise tersiyer villuslardır. Maternal arteriyel kan yaklaşık 15. güne kadar intervillöz aralığa girmez. Bununla birlikte 17. gün ile birlikte fetal kan damarları fonksiyoneldir ve plasental dolaşım oluşmuştur. Fetal plasental dolaşım embriyonik damarların koryonik damarlar ile bağlanması ile tamamlanır.

2.1.1. Plasental Gelişim

Erken gebelikte vililer koryonik membranın periferinin tamamına dağılmışlardır. Desidua basalis ile temas halindeki koryonik vililer plasentanın fetal komponenti olan chorion frondosumu oluşturmak üzere çoğalırlar. Embriyonik ve ekstraembriyonik dokuların büyümesi ile beraber endometrial kavite tarafındaki koryonun kanlanması azalır. Bu nedenle desidua kapsularis ile temas halindeki villusların büyümesi durur ve dejenere olurlar. Koryonun bu kısmı desidua parietalise bitişik olan avasküler fetal membranı oluşturur ve koryon yaprağı olarak

adlandırılır. 3. ayın sonuna kadar koryon yaprağı amniyondan ekzoçöloomik kavite ile ayrılır. Bundan sonra bunlar avasküler bir amniyokoryon oluşturmak üzere birleşirler. Embiyo ve fetüsün büyümesi ile beraber koryon yaprağı tüm uterin kaviteyi kaplar ve plasenta ile ilişkili olmayan desidua parietalis ile devamlılık sağlar.

Desidual natural killer hücreleri (dNK) gebeliğin ilk yarısında desiduada birikirler ve trofoblastlar ile direkt temas halindedirler. Bu hücrelerin dolaşımdaki ve gebelik öncesi endometriumdaki natural killer hücrelerden farklı olarak sitotoksik fonksiyonları yoktur (9). Bu nedenle bu hücreler fetal hücreleri “yabancı” olarak algılayıp yok etmelerine engel olunur. Ayrıca dNK hücreleri interlökin-8 ve interferon-inducible protein-10 üretimi ile invaziv trofoblastların desidua içine ve spiral arteriollere invazyonunu arttırlar ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF) gibi proanjiojenik moleküller salgılayarak desiduada vasküler gelişimi arttırlar (10). Ek olarak trofoblastlar da maternal-fetal arayüze dNK hücrelerinin migrasyonunu sağlamak için spesifik kemokinler salgırlar.

İlk trimester plasentasının ekstravillöz trofoblastları yüksek derecede invazivdirler. Bu hücreler endometriumdaki myometriyumun iç 1/3'üne kadar hücre kolonları oluştururlar. Trofoblastların invaziv becerileri salgıladıkları ekstraselüler matriksi parçalayan proteolitik enzimler ve endometriumdaki var olan proteazları aktive etmesi sonucu oluşur. Trofoblastlar plasminojeni plasmine çeviren ürokinas tipi plasminojen aktivatörü salgırlar. Oluşan plasmin de hem matriks proteinlerini yıkar hem de matriks metalloproteinazları (MMP) aktive eder. MMP-9 insan trofoblast invazyon mekanizmasında özellikle önemlidir. MMP-9 üretimi IL-1 ve

hCG gibi trofoblast faktörleri ile ve lökemi inhibe edici faktör ve koloni stimüle edici faktör-1 gibi parakrin uterin faktörler ile artar (11).

Geç gebelik dönemindeki azalmış invazyon ile karşılaştırıldığında erken gebelikteki yüksek invazivlik otokrin ve parakrin trofoblastik ve endometrial faktörler ile kontrol edilir. Trofoblastların salgıladıkları insülin benzeri büyüme faktörü II endometriuma invazyonu arttırırken desidual hücreler insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein tip 4 salgılayarak bu otokrin etkiyi sınırlar. İntegrin ekspresyonunun da trofoblast invazyonu ve trofoblast hücrelerinin birbiri arasındaki adeziv bağlantıların kontrolünde önemli olduğu düşünülmektedir (11).

İnsan plasenta gelişiminin en önemli özelliklerinden biri maternal kan akımının tamamen fetal kaynaklı olan trofoblastlar tarafından modifiye edilmesidir. Bu modifikasyonlar özellikle preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığı gibi bazı patolojilerle ilişkilidirler. Spiral arterlerin modifikasyonu iki grup ekstravillöz trofoblast tarafından sağlanır: arterleri saran interstisiyel trofoblastlar ve spiral arter lümenini penetre eden endovasküler trofoblastlar. Önceki çalışmalar daha çok endovasküler trofoblastlar üzerine yoğunlaşmış iken son zamanlarda interstisiyel trofoblastlara yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu hücreler spiral arterler etrafında birikerek endovasküler trofoblastların invazyonu için damarları hazırlarlar. Endovasküler trofoblastlar spiral arterlerin lümenine girerek öncelikle bir selüler tıkaç oluştururlar. Daha sonra vasküler endoteli apoptozis ile tahrip ederek invaze eder ve vasküler mediayı modifiye ederler. Böylece damar mediasındaki düz kas ve bağ dokusunun yerini fibrinoid materyal alır. İnvaze olan endovasküler trofoblastlar damar lümeni boyunca birkaç santimetre ilerler ve bu ilerleme sırasında kan akımına

karşı hareket eder. Trofoblast invazyonu sadece arterlerde gerçekleşir, venlerde trofoblast invazyonu olmaz.

2.1.2. Plasenta ve Fetal Büyüme

Plasenta anne ve fetus arasındaki taşıyıcı organdır. Maternal-fetal arayüzde anneden fetüse doğru oksijen ve besinler, fetüsten anneye doğru da karbondioksit ve metabolik atıklar transfer edilir. Anne ve fetus kanı arasında direkt temas yoktur. Fetal kan koryon villuslarındaki fetal kapillerlerde, maternal kan ise intervillöz aralıkta yer alır. Intervillöz aralıktaki maternal kan maternal-fetal transferin ana biyolojik ünitesidir. Maternal spiral arterlerden dökülen kan direkt olarak spiral arterleri yıkar. Anneden fetüse transfer edilen maddeler ilk olarak intervillöz aralığa girer ve daha sonra sinsidyotrofoblastlara transfer edilirler. Fetüsten anneye transfer edilen maddeler sinsidyumdan aynı aralığa transfer edilirler. Böylece koryonik villüsler ve intervillöz aralık beraberce fetal akciğerin, gastrointestinal sistemin ve böbreğin görevlerini yerine getirirler. Plasenta fonksiyonel olarak fetal kapiller yatağın devamı niteliğinde olduğundan gros anatomisi esas olarak damar ilişkilerinden oluşur. Fetal tarafı transparan amniyon ile kaplıdır ve bunun altında fetal damarlar seyreder. Plasentadan alınan bir kesitte amniyon, koryon, koryon villuslar ve intervillöz aralık, desidial tabaka ve myometriyum yer alır. Plasentanın maternal tarafı ise fibröz dokulardan oluşan yarıklarla ayrılmış irregüler loblardan meydana gelir.

2.1.3. Fetal Dolaşım

De-oksijene venöz benzeri kan iki fetal umbilikal arter yolu ile plasentaya gelir. Kordun plasentaya katılması ile bu umbilikal damarlar dallanır ve vililere dağılarak terminal bölgelerdeki kapiller bağlantıları oluştururlar. Belirgin olarak

yüksek oksijenli kan ise plasentadan fetüseye tek bir umbilikal ven yolu ile gelir. Plasentanın yüzeyinde koryon tabakası içinde seyreden umbilikal damar dallarına placentaya yüzey veya koryonik damarlar adı verilir. Trunkal arterler, yüzey arterlerinin perforan dallarıdır ve koryonik tabaka içinden geçerler. Her trunkal arter bir kotiledonu besler. Damar koryonik tabakada penetre oldukça damar düz kas miktarı azalır ve çapı artar. 10 haftadan önce umbilikal arterlerde diastol sonu akım paterni yoktur (12). 10. Haftadan itibaren diastol sonu akım oluşmaya başlar ve gebelik boyunca devam eder.

2.1.4. Maternal Dolaşım

Maternal kan bazal tabakaya girer ve arteriyel basıncın etkisi ile laterallere dağılmadan önce koryonik tabakada yukarıya doğru seyreder. Koryonik villüslerin eksternal mikrovillüslerini yıkadıktan sonra maternal kan bazal tabakadaki venöz orifislere akarak uterin venlere döner. Daha önce bahsedilen spiral arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonu düşük basınçlı damarların oluşmasını sağlayarak gebelik boyunca uterin perfüzyondaki artışı devam ettirirler. Genel olarak spiral arterler uterus duvarına dik, venler ise paralel seyrederler. Böylece uterin kontraksiyonlarla venler kapatılarak maternal kanın intervillöz aralığa akması engellenir. Intervillöz aralığa kan akımını düzenleyen başlıca faktörler arasında arteriyel kan basıncı, intrauterin basınç, uterin kontraksiyonların paterni ve özellikle arter duvarlarına etki eden faktörler yer alır. Intervillöz ve uteroplasental kan akımı normal gebeliklerin ilk trimesteri boyunca artar (13)

2.1.5. Normal Fetal Büyüme

İnsan fetal büyümesi doku ve organların basamaklı olarak büyüme, farklılaşma ve maturasyonu ile karakterizedir. Gelişme maternal substrat sunumu, bu

substratların plasental transferi ve genom ile kazanılmış fetal büyüme potansiyeli ile bağımlıdır. İnsan evriminde iki ihtiyaç arasında çelişki mevcuttur: yürüme ihtiyacı için dar bir pelvis gerekir, düşünme ihtiyacı için ise daha büyük bir beyin gereklidir. Bu nedenle insan evriminde bu problem gebeliğin geç dönemlerinde büyümenin kısıtlanması ile çözülüyor olabileceği yani büyüme kısıtlılığı patolojikten çok adaptif bir özellik olarak meydana geldiği öne sürülmüştür (14).

Gebelikte hücre büyümesi 3 ardışık döneme ayrılır (15). İlk 16 haftada meydana gelen hiperplazi evresi hücre sayısında hızlı bir artış ile karakterizedir. 32. haftaya kadar devam eden ikinci evrede selüler hiperplazi ve hipertrofi beraber görülür. 32. haftadan sonra ise fetal büyüme hücre hipertrofisi ile sağlanır ve en fazla fetal yağ ve glukojen depolanması bu evrede meydana gelir. 15. Haftada fetal büyüme hızı 5g/gün, 24. Haftada 15-20g/gün, 34. Haftada ise 30-35g/gündür (16). Normal fetal büyümeyi meydana getiren kesin selüler ve moleküler mekanizmalar, açığa çıkarılan çok sayıdaki faktöre rağmen halen net olarak bilinmemektedir. Erken fetal yaşamda en önemli belirleyici faktör genomdur ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde çevresel, beslenme ve hormonal etkiler gittikçe daha fazla etkili olmaya başlarlar (17). Örneğin insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) I ve II'nin fetal büyüme ve kilo alımında etkili olduklarına dair çok sayıda kanıt mevcuttur (18-19). Bu büyüme faktörleri erken fetal yaşamdan itibaren tüm fetal organlar tarafından üretilirler ve hücre bölünmesi ve farklılaşmasının güçlü stimulatörleridirler.

Gebeliğin erken dönemlerinde, gelişen plasentada hücre çoğalması ön plandadır. AMP deaminaz dokuların enerji metabolizmasında önemli rol oynayan, adenin nükleotid katabolizmasında geri dönüşümsüz bir basamak olan AMP'nin IMP'ye dönüşümünü sağlar. IMP pürin metabolizmasının merkezindedir ve hücre

çoğalmasında önemli yeri olan guanin nükleotidlerinin biyosentezinde de kullanılabilir. Adenilatlar sıklıkla metabolik süreçlerde etkiliyken guanilatlar hücre çoğalmasında etkilidir. Gebelikte gelişmekte olan plasentada AMP deaminaz enzim aktivitesi kademeli olarak azalır (5). Obesite geni ve onun protein ürünü olan leptinin keşfinden sonra maternal ve fetal serumdaki leptin düzeylerinin incelenmesine yönelik ilgi artmıştır. Gebelik sırasında leptin, anne, fetüs ve plasenta tarafından üretilir. Fetal vasküler endotelial hücrelerinde ve sinisyotrofoblastlarda eksprese edilmektedir. Plasental üretimin %5'i fetal dolaşıma katılırken %95'i anneye transfer edilir (20). Fetal konsantrasyonlar ilk iki trimesterde artar ve bu artış doğum ağırlığı ile koreledir (21). Bununla birlikte büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde bu ilişki tartışmalıdır (22-23). Anjiojenik faktörlerle ilgili çalışmalar da mevcuttur. Örnek olarak 10-14 haftalar arasında sFlt-1 düzeyinin yüksek olması gestasyonel yaşa göre küçük infantlar ile ilişkilidir (24). Fetal gelişme ayrıca yeterli besin sağlanmasına da bağımlıdır. Gebelik sırasındaki glukoz transferi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Maternal glukozun hem fazlalığı hem de eksikliği fetal büyümeyi etkiler. Hiperglisemi makrozomiye yol açarken glukoz eksikliği büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidir. Aminoasitler ve lipidler gibi diğer besin maddelerinin maternal-fetal transferi ile ilgili bilgiler daha azdır. Bununla birlikte fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde postnatal protein eksikliğinde görülene benzer aminoasit bozuklukları tespit edilmiştir (25).

2.1.6. Plasental Transfer Mekanizmaları

Moleküler ağırlığı 500Da'un altında olan pek çok madde plasental dokuyu basit difüzyon ile geçer. Ayrıca bazı düşük moleküler ağırlıklı maddelerin geçişi trofoblastlar tarafından kolaylaştırılır. Basit difüzyon, oksijenini karbondioksitin,

suyun ve pek çok elektolitin transfer yöntemidir. Anestetik gazlar da plasentayı basit difüzyon ile hızla geçerler.

İnsülin, steroid hormonlar ve tiroid hormonları plasentayı düşük bir hızla geçerler. Trofoblastlar tarafından insitu sentezlenen hormonlar da hem maternal hem de fetal dolaşıma katılırlar ancak bu katılım eşit miktarlarda olmaz. Örneğin koryonik gonadotropin ve plasental laktojenin düzeyleri fetal kanda maternal kana göre daha düşüktür. Büyük molekül ağırlıklı maddeler plasentayı genellikle geçemez ancak bunun moleküler ağırlığı 160.000 Da olan ve spesifik trofoblast reseptörleri ile transfer edilen immunoglobulin G gibi istisnaları vardır. Plasental oksijen transferi kan akımı ile sınırlanır. Fetal oksijen depoları yalnızca 1-2 dakika yeterli olabileceğinden bu besleme sürekli olarak devam etmelidir. İntervillöz kandaki ortalama oksijen saturasyonu %65-75'tir. Fetal karbondioksitin transferi ise difüzyon ile sağlanır. Placenta karbondioksit son derece geçirgendir. Fetal kanda karbondioksit afinitesi maternal kandan daha düşük olduğundan fetustan anneye karbondioksit transferi kolaylaşır.

Fetüs beslenme için anneye bağımlı olmakla birlikte kendi beslenmesinin düzenlenmesine de aktif olarak katılır. Gebeliğin ortasında fetal glukoz konsantrasyonları maternal düzeylerden bağımsız, hatta maternal glukozdan daha yüksek olabilir (26). Glukoz fetal büyüme ve enerji için ana besin olduğundan gebelikte maternal glukoz kullanımını en aza indirerek sınırlı maternal kaynağı fetüse saklayan mekanizmaların olması mantıklıdır. Plasental laktojen (hPL) hormonunun annede periferik glukoz alımı ve kullanımını bloke ettiği ve maternal dokulardan serbest yağ asitlerini mobilize ettiğine inanılmaktadır. D-glukozun hücre membranından transferi taşıyıcı-aracılı, stereospesifik, kolaylaştırılmış difüzyon ile

sağlanır. Bu işlem için 14 farklı glukoz transfer proteini (GLUT) tanımlanmıştır (27). GLUT-1 ve 3 plasentadan glukoz transferini sağlayan ana proteinlerdir ve mikrovilli sinsidyotrofoblastlarının plasma membranında bulunurlar (28). Triaçilgliserol formundaki doğal yağ plasentayı geçmez ancak gliserol geçer ve yağ asitleri plasentada sentezlenir. Fetüse transfer edilen yağ asitleri ile fetal karaciğerde triaçilgliseroller sentezlenir. Plasentanın maternal tarafında lipoprotein lipaz bulunmakta ancak fetal tarafında bulunmamaktadır. Bu düzenleme sayesinde triaçilgliseroller maternal intervillöz mesafede hidrolize uğrarken fetal kanda bulunan yağlar korunmuş olurlar. Nötral aminoasitler maternal plasmadan trofoblastlar tarafından alınırlar. Aminoasitler, sinsidyotrofoblastlarda konsantre edilip fetal dolaşıma difüzyon ile geçerler. Bu taşıma sisteminin aktivitesi gestasyonel yaş ve sıcaklık, hipoksi, aşırı-yetersiz beslenme gibi çevresel faktörler ve glukokortikoidler, büyüme hormonu ve leptin gibi hormonlar tarafından kontrol edilir (29). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda aşırı büyüme ile ilişkili gestasyonu diabet gebeliklerinde bazı aminoasitlerin transportunda artma olduğu gösterilmiştir (30). Büyük proteinlerin plasental transferi son derece sınırlı olmakla birlikte bunun immunoglobulin G gibi istisnaları vardır. İmmunoglobulin G, trofoblastlara Fc reseptörleri sayesinde endositoz ile alınır.

2.2. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

Gebelikte hipertansif hastalıklar sık görülmekte olup, hemoraji ve infeksiyonla birlikte gebeliğe bağlı maternal mortalite ve morbiditenin çoğundan sorumlu ölümcül üçlüden birisidir (31). Berg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (32), ABD’de 1991’den 1997’ye kadar olan sürede ortaya çıkan 3201 maternal ölümün %16’sının gebelik ile ilişkili hipertansiyona bağlı olduğu gösterildi. Yine bu

çalışmada, preeklampsiye bağlı ölümün siyah ırkta 3 kat fazla olduğu gösterildi (32). Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) çalışma grubu (33), gebelikte hipertansiyon tanısı konusunda uzun süredir var olan karmaşık terminolojiyi belli bir düzene sokmak için, yeni bir sınıflandırma sistemi önerdi. Bu sınıflandırma sistemine göre, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar; gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi, preeklampsi ve eklampsi olmak üzere 5 formda tanımlandı. Bu sınıflamadaki temel amaç, gebelikten önce var olan hipertansiyon ile çok kötü prognoza sahip olabilen preeklampsinin ayrımını yapabilmektir.

Gestasyonel hipertansiyon, gebelik öncesi ve gebeliğin 20. haftasından önce tansiyon değerleri normal olduğu bilinen gebelerde, en az 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve /veya diastolik kan basıncının 90 mmHg olması ve beraberinde proteinüri yokluğu olarak tanımlanmaktadır (33). Tanıya esas alınacak kan basıncı kayıtlarının 7 günü geçmeyen aralıklarla yapılması gerekmektedir. Kan basıncı en geç postpartum 12. haftada normale döner. Kesin tanı postpartum konulabilir. Gebelikte en sık rastlanılan hipertansiyon sebebi gestasyonel hipertansiyondur. Gestasyonel hipertansiyon sıklığı, sağlıklı nullipar kadınlarda %6 ile %17 ve sağlıklı multipar kadınlarda %2 ile %4 arasındadır (34). Sıklık daha önce preeklampsi geçiren ve çoğul gebeliği olanlarda artmaktadır. Tanı esnasındaki gestasyonel yaşa bağlı olarak gestasyonel hipertansiyon preeklampsiye ilerleyebilmektedir. 30. gebelik haftası öncesi gestasyonel hipertansiyon tanısı alan kadınların %50'sinde daha sonradan preeklampsi geliştiği gösterilmiştir (35). Kronik hipertansiyon, gebelik öncesi ve gebeliğin 20. haftasından önce, gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlı olmadan, sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya

diastolik kan basıncının 90 mmHg olmasıdır, ya da 20. gebelik haftasından sonra ilk kez tanı almış olan kadınlarda, postpartum 12 hafta sonrasında devam eden hipertansiyonun mevcudiyeti olarak tanımlanmaktadır (33). Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi, gebelik öncesi ve gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyonu olup proteinürisi olmayan gebede, 20. gebelik haftasından sonra proteinüri gelişmesi ile tanı konulan bir durumdur (36). Bununla birlikte, 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan gebe kadında, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncında ani artış (sistolik kan basıncı 160mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 110mmHg) olması ve epigastrik ağrı, baş ağrısı, görme bozukluğu gibi semptomlar ve/veya trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları eşlik etmesi, süperempoze preeklampsiyi akla getirmelidir (36). Preeklampsi, daha önce normotansif bir gebede gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon ve proteinüri gelişmesi olarak tarif edilmektedir. Bir başka tanımla, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyona proteinüri (300mg/24h) eklenmesidir (34). Eklampsi tanısı, preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda, başka bir nedene bağlı olmayan grand mal tipi epileptik nöbetlerin gelişmesiyle konulur.

2.2.1. Preeklampsi Tanısı, İnsidansı ve Risk Faktörleri

Preeklampsi, daha önce normotansif olan kadında, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, gebeliği komplike eden bir hastalıktır. Preeklampsinin insidansı tam olarak bilinmemekle beraber, gebelerin %5-8'ini etkilediği rapor edilmektedir (37). Preeklampsi tanısında proteinüri önemli bir bulgudur. Preeklampsinin diğer bir tanımı da, gestasyonel hipertansiyona proteinüri eklenmesi şeklindedir (34). Glomerüler bariyerin bozulmuş

bütünlüğü ve filtre edilen proteinlerin tubullerden emiliminin azalması, artmış protein atılımına neden olmaktadır (37). Proteinüri, 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg ya da daha fazla proteinin varlığıdır (38). Eğer 24 saatlik idrar toplanamıyorsa, en az 6 saatlik aralıklarla alınan, en az iki idrar örneğinde, en az 30mg/dl protein konsantrasyonu (dipstik testinde en az 1+'lık) gereklidir. Tanıya esas alınacak dipstik idrar ölçümlerinin 7 günü geçmeyen aralıklarla yapılması gerekmektedir (33). Yapılan bir çalışmada, stik testindeki proteinin, 24 saatlik idrardaki protein oranı ile zayıf korelasyon gösterdiğini buldu (39). Bu nedenle, 24 saatlik idrarda protein ölçümü, proteinüri kesin tanısı için gerekli görülmektedir. Şiddetli proteinüri, 24 saatlik idrarda en az 5 gr/dl protein varlığı olarak tanımlanmıştır. İdrar dipstik testi şiddetli proteinüri tanısında kullanılmamalıdır (39).

Proteinüri yokluğunda, gestasyonel hipertansiyona eşlik eden epigastrik ağrı, bulantı-kusma ile seyreden sağ üst kadranda ağrısı, ısrar eden şiddetli serebral semptomlar (bulanık görme, baş ağrısı, değişken mental durum), trombositopeni ve yükselmiş karaciğer enzimleri bulguları mevcutsa, preeklampsi düşünülmelidir ve preeklampsi gibi tedavi edilmelidir (40). Kan basıncı yüksekliği, preeklampsi tanısı için önemli bir parametredir. Hipertansiyon, preeklampsinin genellikle en erken ve en sık görülen klinik bulgusudur. Hipertansiyon tanısı, en az 6 saat aralıklarla (7 günü geçmemeli), en az iki kez yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde ve diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olmasıyla konulur. Kan basıncı ölçümü öncesi hasta en az 10 dakika dinlendirilmeli ve son 30 dakika içinde kafein almamış ve sigara içmemiş olmalıdır (33).

Şiddetli preeklampsi, şiddetli gestasyonel hipertansiyona (sistolik kan basıncı 160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 110 mmHg) proteinürinin eşlik etmesi ya

da hafif gestasyonel hipertansiyona şiddetli proteinürinin (5gr/24h) eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1). Pulmoner ödem, oligüri (<500ml/24saat), trombositopeni (<100000/mm³), anormal karaciğer enzimleri ve epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı, ısrar eden şiddetli santral sinir sistemi semptomları (değişken mental durum, baş ağrısı, bulanık görme veya körlük) gibi multiorgan tutulumlarından en az birinin gelişmesi, şiddetli preeklampsi olarak tanımlanmaktadır (37).

Tablo 1. Şiddetli preeklampsi kriterleri

1	Yatak istirahati esnasında, en az 6 saat ara ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncı 160 mmHg ve diastolik kan basıncının 110 mmHg ölçülmesi
2	Proteinüri 5 gr/ 24 saat
3	Oligüri (<500 ml/24 saat)
4	Serebral ve görsel rahatsızlık
5	Epigastrik ağrı, bulantı ve kusma
6	Pulmoner ödem veya siyanoz
7	Etyolojisi bilinmeyen bozulmuş karaciğer fonksiyonları
8	Trombositopeni
9	İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)

Çalışma popülasyonuna bağlı olarak, hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %10-20'sini komplike eder. Preeklampsi, dünya çapında tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %3-14'ünde ve ABD'de tüm gebeliklerin %5-8'inde ortaya çıkar. ABD'deki vakaların yaklaşık %75'i hafif, %25'i şiddetli preeklampsidir. Preeklampsi

vakalarının %10'u gebeliğin 34. haftasından önce ortaya çıkar. Gestasyonel hipertansiyon, tüm gebelerin %6'sında görülmektedir (37, 41, 42). Gebelik, hipertansiyonun ortaya çıkmasının önemli bir nedenidir ve mevcut hipertansiyonu olumsuz yönde etkiler. Hipertansiyon oluşması için trofoblastik doku yeterli olup, fetus olması şart değildir (43). Preeklampside risk faktörleri tablo 2'de gösterilmiştir. Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü, gelecekteki gebelikte preeklampsi gelişimi için kuvvetli bir risk faktörüdür. Kontrollü çalışmalardan oluşan bir araştırmada, daha önceden geçirilmiş preeklampsi öyküsü olan kadınlarda, böyle bir hikayesi olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, rölatif preeklampsi riskinin 7.19 olduğu rapor edildi (44). Erken başlangıçlı ve şiddetli preeklampsisi olan kadınlarda rekürrens oranı en fazla olup, %25-65 olarak rapor edilmektedir (45, 46). Birinci gebeliğinde hafif preeklampsisi olan kadınlarda, ikinci gebeliğinde preeklampsi insidansı %5-7'dir. Birinci gebeliğinde normotansif olan gebelerde ise, ikinci gebeliğinde preeklampsi insidansı %1'den azdır (47, 48). Primigravidlerde preeklampsi gelişme riski yüksektir, ancak bu hastalarda kesin bir predispozan faktör açıklanamamaktadır (44).

Tablo 2. Preeklampside Risk Faktörleri

1	Nulliparite
2	Yaş (<18 veya >40)
3	Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü
4	Kronik hipertansiyon
5	Kronik renal hastalık
6	Antifosfolipid antikor sendromu veya kalıtsal trombofili

7	Vasküler veya kollajen doku hastalığı
8	Diabetes mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel)
9	Çoğul gebelik
10	Yüksek vücut kitle indeksi
11	Daha önceki eşi preeklampsi geçirmiş olan erkek eş
12	Ailede gebelikle ilişkili hipertansiyon öyküsü
13	Hidrops fetalis
14	Nedeni açıklanamayan fetal gelişme geriliği

2.2.2. Patofizyoloji

Preeklampsi, vazospazm ve endotelial disfonksiyona sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize gebeliğe spesifik bir hastalıktır. Preeklampsi patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve günümüzde halen bir teoriler hastalığıdır. Preeklampsi patofizyolojisi maternal ve fetal-plasental faktörleri kapsamaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde plasental vaskülarizasyon gelişimindeki anormallikler, plasental hipoksiye neden olmaktadır. Plasental hipoksi sonucu maternal sirkülasyona salınan bir kısım faktörlerin, maternal endotelial disfonksiyona neden olarak, hipertansiyon ve hastalığın diğer manifestasyonlarının gelişimine yol açtığı ileri sürülmektedir (49).

2.2.2.1. Plasentanın Anormal Gelişimi

Preeklampsinin gelişimindeki plasentanın önemli rolü, epidemiyolojik ve deneysel verilerle desteklenmiştir. Fizyolojik çalışmalar preeklamptik kadınlarda uteroplazental kan akımının azaldığını ve uterus vasküler direncin arttığını göstermektedir (50,51). Gebeliğin değişik haftalarında, normal ve preeklamptik

gebelerin plasentaları, normal plasental morfolojiyi ve preeklampsiye bağlı uteroplazental sirkülasyondaki patolojik değişiklikleri anlamak amacıyla incelenmiştir. Şiddetli preeklampitik gebelerin plasentalarında klasik olarak multipl infarktlar, arter ve arteriollerde sklerotik daralma, fibrin depolanması ve tromboz saptanmıştır. Ayrıca, aort ve uterin arterlerin mekanik obstrüksiyonu sonucunda açığa çıkan plasental iskeminin, hipertansiyon, proteinüri ve değişik oranlarda glomerüler endotelyozise yol açtığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, uteroplazental iskemi preeklampside önemli bir tetik çekici faktör olarak kabul edilirken, bu iskemiye hem plasental hem de maternal düzeyde yanıt değişken olabilmektedir (50). Kanıtlar, preeklampsili hastalarda defektif bir vasküler oluşumun plasental iskemiye yol açtığına işaret etmektedir. Normal gebelerde plazenta gelişiminde, sitotrofoblastik hücreler desidüaya ve myometriyumun bir kısmına göç ederek, uterin arterin terminal dalı olan spiral arteriollerin endotelini ve tunika mediasını invaze ederler. İnvazyon sonucunda, spiral arteriollerin damar duvarında muskuler ve elastik komponent kaybı gelişerek, uteroplazental yatak düşük rezistanslı, düşük basınçlı ve yüksek akımlı hale gelir (51,52).

Sonuç olarak; bu çarpıcı transformasyon, plasental kan akımını arttırarak fetusun yeterli oranda gelişmesine olanak sağlar. Trofoblastik invazyon 2 evrede gerçekleşir. 8-12. gebelik haftalarında yalnızca desidüal segmentte endovasküler invazyon olurken, 13-18. gebelik haftalarında myometrial tabakanın iç 1/3'ünde endovasküler invazyon gerçekleşir (53). Preeklampitik gebelerde, normal gebelerle karşılaştırıldığında, sitotrofoblastik hücreler spiral arteriollerin desidüal segmentini infiltre edip, myometrial segmenti penetre etmekte (invazyonun 2. evresi) başarısız kalırlar. Bu başarısızlık, plasentasyona defektif vasküler cevap ile ilişkilidir.

İnvazyonun yetersizliği sonucunda, küçük kapasiteli spiral arteriollerin muskuloelastik duvarları fibrinoid materyalle yer değiştirip, büyük kapasiteli damarlara dönüşemez ve küçük kapasiteli, yüksek dirençli, düşük kan akımlı damarlar olarak kalırlar. Tüm bunlar plasental hipoperfüzyonla sonuçlanır (54).

Spiral arteriollere defektif trofoblastik invazyondan, trofoblastik farklılaşmadaki anormallik sorumlu tutulmaktadır. Normal farklılaşma sırasında, invaze olan trofoblastlar adezyon molekülleri ekspresyonunda değişiklik yaparak, epitele özgü adezyon molekülleri (integrin alfa6/beta1, alfav/beta5 ve E-cadherin) yerine, endotele özgü adezyon moleküllerini (integrin alfa1/beta1, alfav/beta3, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule ve Vascular Endothelial-Cadherin) eksprese etmeye baslarlar. Bu süreç psödoaskülojeniz olarak adlandırılır (50,51). Preeklampatik kadınlardan elde edilen trofoblastlarda, endotele özgü adezyon molekülü ekspresyonu veya psödoaskülarizasyon gösterilememiştir (51). Bozulmuş plasentasyon ve buna eşlik eden iskemi, sistemik endotel disfonksiyonun gelişimini tetikleyici primer olay olduğu düşünülmektedir.

Frusca ve ark. (55) yaptığı bir çalışmada, preeklampsili (n=24), normal (n=14) ve kronik hipertansif (n=5) gebelerde, sezaryen sırasında plasental yataktan alınan biyopsi materyalleri incelenmiş; normal 14 gebenin 13'ünde desidua ve myometriyumda fizyolojik vasküler değişiklikler izlenirken, preeklampsi ile komplike olmuş gebelerin biyopsi materyallerinin 18'inde akut aterosklerotik değişiklikler ve 6'sında desidua bölgesine sınırlı fizyolojik değişiklikler izlenmiştir. Hipertansif gebelerde, ateroskleroz, desidua bölgesine sınırlı fizyolojik değişiklikler ve normal fizyolojik değişim olmak üzere 3 tip spiral arteriöl yapısı izlenmiştir. Ortalama doğum ağırlığı, spiral arteriollerinde ateroskleroz olanlarda, desidua bölgesine sınırlı

fizyolojik değişiklik ve normal fizyolojik değişiklik olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgular sadece preeklampsiye özgü değildir. İntrauterin gelişme geriliği ile komplike olmuş normotansif gebeliklerde de önemli oranda gösterilmiştir. Shanklin ve Sibai (56), 33 preeklamptik ve 12 normotansif gebenin plasental yatak ve uterin damarlarındaki ultrastrüktürel değişiklikleri elektron mikroskopisinde incelemiştir (56). Preeklampsili kadınlardan alınan tüm örneklerde, hem plasental hem de plasentanın olmadığı yatakta, yoğun endotelial şişmeden komplet erozyona ve fibrin depolanmasına kadar giden ultrastrüktürel hasar saptanırken, normotansif kadınlardan alınan örneklerde herhangi bir patolojik değişiklik gözlenmemiştir. Preeklamptik hastalarda, anormal plasentasyonu tetikleyici mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda, aşağıda bahsedildiği gibi, vasküler, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (57).

Vasküler ve Çevresel Faktörler: Hipoperfüzyon, anormal plasental gelişimin hem sebep hemde sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozis, trombofili gibi vasküler yetmezliğin olduğu tıbbi hastalıklar, preeklampsi gelişimi için risk faktörleridir (37). Mol hidatiform ve hidrops fetalis gibi plasental kitlenin artıp plasental kan akımının azaldığı obstetrik durumlar, plasentada iskemiye yol açar ve preeklampsi ile ilişkilidir (58). Anormal plasenta gelişimi sonucu oluşan plasental hipoperfüzyon ve oksidatif stres, gebelik ilerledikçe daha etkili olmaktadır. Anormal uterin vaskülarizasyonun, gestasyonel yaş ilerledikçe, artan fetoplasental kan akımına uyum sağlaması olanaksızlaşmaktadır. Geç plasental değişiklikler, iskemi ile ilişkili olarak aterosiz (arteriol duvarında lipit yüklü hücreler), fibrinoid nekroz, trombozis,

arteriollerde sklerotik daralma ve plasental infarktüsü içermektedir. Bu lezyonlar, preeklampsili hastalarda, daima aynı tarzda bulunmamasına rağmen, lezyonların kapsamı ile preeklampsisi şiddeti arasında korelasyon mevcuttur (59,60). İskemik plasentadan salınan çeşitli faktörler, maternal kan dolaşımına geçerek, maternal endotelial hücre fonksiyonlarını değiştirir ve preeklampsinin karakteristik semptom ve bulgularının oluşumuna yol açar (61). Bu durumla ilişkili olarak, immünolojik ve inflamatuvar faktörler (anjiotensin 2 tip-1 reseptör otoantikor, TNF, IL-6, IL-8 gibi sitokinler) ve antianjiogenik faktörler (soluble fms-like tirozin kinaz-1, soluble endoglin) sorumlu tutulmaktadır (62,64).

İmmünolojik Faktörler: Anormal plasenta gelişiminin temeline katkıda bulunması olası immünolojik faktörler araştırılmıştır. Paternal ve fetal antijenlere daha önce maruz kalan gebelerde preeklampsiye karşı koruyuculuk geliştiği ileri sürülmüştür. Doğum ünitesinde doğum yaptırılan 1011 gebenin dahil edildiği çalışmada, gebeliğin indüklediği hipertansiyon insidansı, primigravidlerde yaklaşık %12, aynı eşli multigravidlerde %5 ve yeni eşli multigravidlerde ise %24 olduğu rapor edilmiştir (65). Konsepsiyon öncesi seksüel ilişki uzunluğu preeklampsisi riski ile ters ilişkili bulunmuş ve paternal sperm antijenlerine uzamış maruziyetin koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (66). Uzamış sperm maruziyetinin yokluğu, multigravid olup son gebeliği yeni bir eşle olanlarda preeklampsisi riskinin arttığı görüşünü kısmen izah edebilmektedir. Preeklampsisi insidansı, bariyer yöntemi kullananlarda ve donör spermi ile intrauterin inseminasyon yapılanlarda, eşinin spermi kullanılanlara göre daha yüksektir (67). Preeklampsinin, organ rejeksiyonu ve graft versus host hastalığına benzer immünolojik anormalliklerle karakterize olduğu ileri sürülmüştür (68). Ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri, HLA (human lökosit

antijen) Klas I antijenlerinin alışılmadık kombinasyonlarını (HLA-C, HLA-E ve HLA-G) eksprese eder. Naturel killer hücreleri (NK), EVT hücreleri ile sıkı bir temas içinde maternal desiduaı infiltrate eder ve HLA Klass-1 moleküllerini tanıdığı bilinen çeşitli reseptörler eksprese eder (69). NK hücreleri ve EVT hücreleri arasındaki etkileşimin plasental implantasyonu kontrol ettiği varsayılmaktadır. Preeklampside maternal ve paternal genler arasındaki uyumsuzluğun, artmış NK aktivitesine neden olarak anormal plasental implantasyonu indüklediğine inanılmaktadır. Maternal NK hücreleri üzerindeki KIR (killer immünglobulin reseptörleri) ve fetal HLA-C halotip polimorfizmleri üzerine yapılan genetik çalışmalarda, KIR-AA genotipli ve fetal HLA-C2 genotipli kadınlarda büyük ölçüde artmış preeklampsi riski görülmüştür (70). Otörler, preeklampsinin immünogenetik tespit çalışmalarında, maternal, paternal ve fetal HLA tipleri arasındaki etkileşimi incelemenin, herhangi bir genotipi tek başına incelemekten daha önemli olduğuna dikkat çekmişlerdir. Preeklampitik kadınlardan alınan plasental yatak biyopsilerinde, preeklampitik desidual dokuda artmış dendritik hücre infiltrasyonu açığa çıkarılmıştır. Dendritik hücreler, makrofajlarla birlikte antijen sunmakla görevli olup, transplantasyon antijenlerine karşı antijen-spesifik T hücre cevabının önemli bir başlatıcısıdır. Dendritik hücre sayısında artış, desiduadaki maternal ve fetal antijenlerin sunumunda değişikliğe neden olabilir, bu da fetal antijenlere karşı anormal maternal immünolojik cevaba ve sonuç olarak anormal implantasyona yol açar (71).

Renin-Anjiotensin Sistemi: Preeklampside, anjiotensin-2'ye karşı artmış vasküler duyarlılık gösterilmiştir (72). Bu durum, preeklampitik hastalarda bradikinin-2 reseptör (B2) sayısının artışı ile ilişkili bulunmuştur. B2 reseptörlerinin

up-regülasyonunun, anjiotensin-2 tip 1 reseptörleri (AT1) ile B2 reseptörlerinin heterodimerizasyonuna yol açtığı ve bu AT1-B2 heterodimerinin, anjiotensin 2'ye duyarlılığı arttırdığı in vitro olarak gösterilmiştir (73). Preeklampitik hastalarda, aynı zamanda, AT1 reseptörüne karşı oluşmuş agonistik antikörlerin artmış düzeyleri gösterilmiştir. Maternal otoantikörler, intrasellüler serbest kalsiyumu mobilize ederek, preeklampside görülen plazminojen aktivatör inhibitör 1 üretiminin artışına ve yüzeyel trofoblast invazyonuna yol açmaktadır (74).

Genetik Faktörler: Preeklampsinin çoğu vakaları sporadik olmasına rağmen, bu hastalığa olan yatkınlıkta genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, ailesel preeklampsi hikayesi olan (örn; anne veya kızkardeşi etkilenmiş) primigravid kadınlarda, aile hikayesi olmayan primigravidlere göre, preeklampsi riskinin 2-5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (75,76). Preeklampsinin gelişimine maternal katkı imprinte olan genlerle kısmen açıklanabilmektedir (77). Preeklampsili anneden doğan erkeklerin eşlerinde preeklampsi gelişme riski, annesinde preeklampsi öyküsü olmayan erkeklerin eşlerine göre yüksek bulunmuştur (78). Bir erkeğin eski eşinde preeklampsi öyküsü varsa, yeni eşinde preeklampsi gelişme riski, daha önceki eşi normotansif olan erkeğin eşine göre, daha yüksek olduğu görülmüştür (79). Bu veriler, defektif plasantasyon ve sonrasında preeklampsi gelişiminde, fetal genlere hem maternal hem de paternal katılımın rol oynadığını göstermektedir. Anjiotensinojen gen varyantı (T235), endotelial NO sentaz geni (eNOS) ve trombofiliye neden olan genler gibi birkaç gen preeklampsi ile ilişkili bulunmasına rağmen, bu ilişki geniş çalışmalarla gösterilememiştir (80). Preeklampsili, eklampsili ve gestasyonel hipertansiyonu olan 343 İzlandalı kadının geniş genom taramasında 2p13'de belirgin loküs ortaya çıkarıldı (81). Duyarlılığı

olan diğer lokuslar 2p12, 2p25 ve 9p13'de tanımlanmıştır (82-84). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, antianjiogenik faktör olan soluble fms-like tyrosine kinase-1'in (sFlt-1) dolaşımdaki fazlalığının, preeklampsi patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Flt-1 ve sFlt-1 genleri kromozom 13 üzerinde taşınır. Bu kromozomun extra kopyası olan fetuslar, (örn; trizomi 13) normal fetüslara göre daha fazla bu gen ürünlerini üretirler. Gerçekten de, trizomi 13 kromozom yapısında fetus taşıyan gebelerde preeklampsi insidansı, diğer trizomiler ve kontrol gebeler ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde artmıştır (85). İlave olarak, bu hastalarda dolaşımdaki antianjiogenik faktör olan sFlt-1'in proanjiogenik faktör olan PİGF'ye (plasental büyüme faktörü) oranının anlamlı derecede artışı, preeklampsi riskinin artışıını izah etmektedir (86,87).

2.2.2.2. Endotelyal Disfonksiyon

Preeklampsinin tüm klinik özellikleri, jeneralize endotelyal disfonksiyona klinik yanıt olarak açıklanabilmektedir. Örnek olarak, vasküler tonusun endotelyal kontrolünün bozulması; hipertansiyona, vasküler permeabilite artışı; ödem ve proteinüriye, prokoagulanların anormal endotelyal ekspresyonu; koagulopatiye neden olmaktadır. Başağrısı, nöbet, görsel semptomlar epigastrik ağrı ve intrauterin fetal büyüme geriliği, hedef organların (beyin, karaciger, böbrek ve plasenta) vasküler yapısındaki endotelyal disfonksiyonun sekelleridir (88,89). Preeklamptik kadınlarda, jeneralize endotelyal disfonksiyonun birçok laboratuvar kanıtları mevcuttur. Dolaşımdaki hücreselel fibronektin, faktör 8 antijen ve trombomodulin konsantrasyonlarının artışı endotelyal disfonksiyonu destekleyici bulgulardır. Ayrıca koagulasyon kaskadına ait bir faktör olan von Willebrand faktör (vWf) de endotel zedelenmesinin belirteci olup, preeklampside arttığı gösterilmiştir (90,91). Bozulmuş

akım aracılı vazodilatasyon (92,93) ve bozulmuş asetilkolin aracılı vazorelaksasyon (94), endotelyal kaynaklı vazodilatatörlerin (nitrik oksit, prostosiklin) üretiminin azalması ve yine endotelyal kaynaklı vazokonstriktörlerin (endotelin, tromboksan) üretiminin artması, anjiotensin 2'ye artmış duyarlılık (50) endotelyal disfonksiyonu destekleyen diğer laboratuvar kanıtlarıdır. İn vitro yapılan bir çalışmada, preeklampitik kadınlardan alınan serumların, insan umbilikal ven endotel hücre kültürlerinde endotelyal aktivasyona neden olduğu gösterilmiştir (95).

Endotelyal disfonksiyonun, myometrial spiral arteriollerin yetersiz remodelizasyonuna (yeniden şekillenme) bağlı gelişen hipoksi veya hipoksi/reperfüzyon sonucu oluşan oksidatif stresten kaynaklanabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır (96). Plasental hipoksi ve reoksijenizasyon, oksidatif stres aracılığıyla TNF-alfa gibi sitokinlerin plasental sentezini uyarır, maternal kanın plasentadan geçisi sırasında maternal lipidlerin peroksidasyonuna ve maternal nötrofillerin aktivasyonuna yol açar ve tüm bunlar maternal endotelyal disfonksiyonla sonuçlanır (97). İn vitro bir çalışmada, preeklampsili kadınlarda plazma endotelin-1'in (ET-1) yüksek konsantrasyonlarının plasentadaki oksidatif stres için tetikleyici faktör olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu ilişki, in vitro koşullarda, normal plasental kültürlerine ET-1 (endotelyal kaynaklı vazokonstriktör) tatbiki sonrasında lipid peroksidasyon markerı olan malonildialdehit (MDA) seviyesinin artışı ve antioksidan moleküller olan glutatyon ve askorbik asitin ekspresyonunun azalması ile gösterilmiştir (98).

Hayvan modelleri ve insanlarda yapılan birçok çalışmada, hiperhomosisteineminin endotelyal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (99,100). Homosisteinin sülfidril grubunun oksidasyonu sırasında ortaya çıkan

serbest radikallere bağlı gelişen oksidatif stresin, endotel hücrelerine zarar verdiği ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada, preeklampitik hastalarda plazma serbest/oksidlenmiş homosistein oranı, antepartum ve postpartum dönemde, kontrol grubuna göre düşük bulunarak, homosisteinle oksidatif stres ilişkisi gösterilmiştir (101). Hiperhomosisteineminin endotelial kaynaklı NO (nitrik oksit) aracılı vazodilatasyonda bozulmaya yol açtığı ileri sürülmektedir (99). Hiperhomosisteineminin NO'nin hızlanmış oksidatif inaktivasyonu gibi alternatif mekanizmalar aracılığı ile NO'nin biyoyararlanımını azaltması olasıdır (100). Hiperhomosisteinemi sırasındaki endotel disfonksiyonunun bir diğer potansiyel mekanizması, NO üretiminin asimetrik dimetil arjinin (ADMA) tarafından inhibisyonudur (102). ADMA düzeyindeki artışın sebebi, ADMA'yı citrulline ve metilamine hidrolize eden dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) katabolizmasında azalma olmasıdır. Yapılan bir çalışmada, metiyonin yüklemesi yapılan insanlarda, plazma ADMA düzeylerinin arttığı ve buna bağlı olarak endotelial kökenli vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir (102). Homosistein endoplazmik retikulum stresini uyarır, proinflamatuvar yanıtları stimüle eder, Ras gibi regülatuar proteinlerin metilasyonunu değiştirir. Bu etkilerin her biri endotel hücre ölümü yollarının aktivasyonuna sebep olabilmektedir (103). Plasenta gelişimi, fetus için gerekli oksijen ve besinlerin transportuna uygun vasküler aę kurabilmek için yeterli bir anjiogenez gerektirmektedir. Normal plasenta gelişiminde, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi proanjiogenez faktörler ve soluble fms-like tirozin kinaz 1 (sFlt-1) gibi antianjiogenez faktörler arasındaki denge önemli rol oynamaktadır. Artmış antianjiogenez faktörler bu dengeyi bozarak preeklampsinin karakteristik özelliği olan endotelial

disfonksiyona neden olmaktadır. Soluble Flt-1, VEGF'nin bir antagonistidir. VEGF endotele spesifik mitojendir ve anjiogenezde anahtar rol oynar. VEGF aktivitesini, primer olarak, iki yüksek aktiviteli tirozin kinaz reseptörü ile etkileşme yoluyla gösterir ki, bu reseptörler VEGFR-1 (VEGF reseptör-1 veya fms-like tirozin kinaz-1 [Flt-1]) ve VEGFR-2'dir. Bu reseptörler vasküler endotelyal yüzeyden selektif olarak eksprese edilirler. VEGFR-1'in, transmembranöz izoform ve soluble izoform (sFlt-1 veya sVEGFR-1) olmak üzere iki formu vardır. PlGF, çoğunlukla plasenta tarafından sentezlenmektedir ve VEGFR-1 reseptörüne bağlanır. Soluble Flt-1, VEGF ve PlGF'e bağlanıp onların endojen reseptörleri ile etkileşimini engelleyerek, proanjiogenetik biyolojik aktivitelerini antagonize eder (104). Artmış sFlt-1 plasental ekspresyonu ve sekresyonu preeklampsi patogeneğinde önemli rol oynar. Gebe ratlara sFlt-1 uygulanması, albuminüri, hipertansiyon ve renal patolojik değişiklikler (glomeruler endotelyozis) ile sonuçlanmıştır (105). Normotansif kontrollerle karşılaştırıldığında, preeklampşik kadınlarda sFlt-1 düzeyleri artmış, serbest VEGF ve PlGF düzeyleri azalmıştır (106). Yapılan çalışmalarda preeklampşik hastalarda klinik gelişmeden önce PlGF ve VEGF düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Gebelik değişik dönemlerinde alınıp saklanan serumlarda yapılan vaka-kontrol çalışmalarında, serum sFlt-1, VEGF ve PlGF düzeyleri ölçülmüştür. Daha sonradan preeklampsi gelişen vakalarda, gebelik boyunca sFlt-1 düzeyi değişimlerinin belirleyici olduğu tespit edilmiştir. Tüm kadınlarda gebelik süresince sFlt-1 düzeyleri artış göstermektedir. Daha sonradan preeklampsi gelişen hastalarda, normotansif hastalarla karşılaştırıldığında, bu artışın gebeliğin daha erken dönemlerinde olduğu ve daha yüksek seviyelere ulaştığı gösterilmiştir. Bu gruplardaki sFlt-1 düzeyleri açısından belirgin farklılığın, hastalığın klinik

başlangıcından beş hafta önce ortaya çıktığı belirtilmiştir (107). Yapılan bir çalışmada, sVEGFR-1 (sFlt-1) konsantrasyonu hastalığın şiddetinin artışı ile korelasyon göstermiştir; sVEGFR-1 konsantrasyonları şiddetli veya erken (<34hf) preeklampitik hastalarda, hafif veya geç preeklampitik hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (108). Bir başka çalışmada, preeklampsili kadınlarda sVEGFR-1 konsantrasyonları, normotansif kadınlardan daha yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik hastalığın klinik başlangıcından 2-5 hafta öncesinde tespit edilmiştir (109).

Sonuç olarak, bu çalışmalar, preeklampsi patogenezinde sFlt-1'in önemli rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte, plasentadan sFlt-1 üretiminin artışını tetikleyici faktör bilinmemektedir. Plasental iskeminin tetikleyici faktör olması kuvvetle muhtemeldir. İn vitro çalışmalarda, hipoksi varlığında plasental sitotrofoblastların, sFlt-1 üretimini arttırdığı gösterilmiştir (110). Artmış sFlt-1 sekresyonunun, preeklampsideki erken plasental anomalilerin sebebi veya başka faktörler nedeniyle oluşan plasental iskeminin bir sonucu olup olmadığı bilinmemektedir. Genetik faktörler sFlt-1 in fazla üretiminde rol oynayabilmektedir. Gelecekte, sFlt-1 i bağlayan ilaçlar bulunarak, preeklampsin önlenmesi ve tedavi edilmesi mümkün olabilir. Soluble endoglin (sEng), plasentadan salınan ve sFlt-1 ile sinerjik etkide olup, preeklampside jeneralize endotelial disfonksiyonun patogenezinde rol oynadığı düşünülen bir faktördür. Eng, TGF (transforming growth faktör) için koreseptör olup, vasküler endoteliumun ve sinsityotrofoblastların hücre membranından çokça eksprese edilebilmektedir. Soluble Eng, Eng'in plasentadan elde edilen çözünebilir bir formudur. Soluble Eng, antianjiogenik protein olup preeklampside bir başka önemli medyatördür. Soluble Eng'in, preeklampsinin klinik başlangıcından 2-3 ay önce preeklampitik kadınların serumlarında yükseldiği,

hastalığın siddeti ile korelasyon gösterdiği ve doğum sonrası düştüğü gösterilmiştir. Artmış sEng düzeyi, artmış sFlt-1/PIGF oranına eşlik eder ve gelişmekte olan preeklampsi için çok belirleyicidir (111). In vivo çalışmalarda, sEng'in, vasküler permeabiliteyi arttırdığı ve hipertansiyonu indüklediği gösterilmiştir. Gebe ratlarda, sEng'in, sFlt-1'in vasküler etkilerini güçlendirerek, HELLP sendromunu da içine alan ciddi preeklampsiye gidişi indüklediği gösterildi. Soluble Eng, endotel hücrelerinde TGF-beta sinyalizasyonunu engeller ve TGF-beta-1 aracılı eNOS aktivasyonunu ve vazodilatasyonu bloke eder (112). Dolaşan sinsityotrofoblast debrisleri, maternal inflamasyona ve preeklampsinin bazı klinik özelliklerine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Sağlıklı term gebelerde dökülen trofoblastik debrislere ve mikropartiküllere karşı gelişen maternal inflamasyon, preeklampitik hastalarda daha abartılı olarak ortaya çıkar. Preeklampside inflamatuvar cevap, interferon gama üretiminin supresyonunun kaybı nedeniyle daha çok artmıştır. Bu inflamatuvar durum, vasküler endotelial hücrelerin sFlt-1 ve sEng gibi toksik faktörlere duyarlılığını arttırabilir, fakat bu konu ile ilgili kesin kanıt mevcut değildir (113).

Adenozin deaminaz (ADA) adenosin ve 2'-deoksiadenosin'in inosin ve 2'-deoksiinosin'e hidrolitik deaminasyonunu katalizleyen enzimdir. Tüm insan dokularında bulunmakla beraber en yüksek oranda lenfoid sistemde bulunmaktadır. Enzimin fizyolojik rolü tam anlaşılamamıştır. Hücre sel immün cevaba neden olan hastalıklarda hücre sel immünite indikatörü olarak bu enzimin plazma aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. İmmün sistemdeki değişikliğin özellikle T hücre aktivasyonundaki değişikliğin preeklampsi etyopatogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen endotelial hücre disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir (6).

2.3. Fetal Büyüme Kısıtlılığı

Gestasyonel yaşa göre küçük olan düşük doğum ağırlıklı infantlar fetal büyüme kısıtlılığı olan infantlar olarak adlandırılırlar. İnfantların yaklaşık olarak %3-10'unda büyüme kısıtlılığı mevcuttur. 1963'de Lubchenco ve arkadaşları herhangi bir gebelik haftasında fetal büyüklük tahminlerini elde etmek amacıyla gebelik haftalarının doğum ağırlıkları ile karşılaştırıldığı detaylı bir araştırma yayımladılar (114). Daha sonra Battaglia ve Lubchenco gebelik haftasına göre 10 percentilin altındaki infantları gebelik haftasına göre küçük (SGA) olarak sınıfladılar (115). Bu infantlarda yenidoğan ölüm riskinin artmış olduğu gösterildi. Örnek olarak 38 haftada doğan SGA bir infantın yenidoğan döneminde ölüm riski %1 iken ağırlığı normal olan infantlarda bu oran %0.2 idi. Bununla birlikte doğum ağırlığı 10 percentilin altında olan pek çok infantın patolojik olarak büyüme kısıtlılığı yoktur ancak normal biyolojik faktörler nedeniyle küçüktürler. Gerçekten de SGA infantların %25-60'ı maternal etnik grup, parite, ağırlık ve boy göz önüne alındığında normal büyümüşlerdir (116). Bu farklılıklar nedeniyle başka sınıflamalar geliştirilmiştir. Seeds, doğum ağırlığı 5 percentilin altındaki infantların bu şekilde tanımlanmasını önermiştir (117). Usher ve McLean, gebelik yaşına göre normal ağırlığı ± 2 standart sapma arasındaki ağırlıklar olarak tanımlamışlardır (118). Bu tanım SGA'lı infantları 10 percentil yerine 3 percentilin altındakiler olarak tanımlamaktadır. McIntire'nin 122,754 gebe üzerindeki araştırmasında bu tanımın klinik olarak daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (119). Ayrıca mortalite ve morbidite özellikle ağırlığı 3 percentilin altında olan infantlarda belirgin olarak artmaktadır.

Doğum ağırlığı temelinde oluşturulan normal fetal büyüme verileri etnik kökene ve bölgelere göre farklılıklar gösterir. Örneğin yüksek rakımda yaşayan

annelerin bebekleri alçak rakımdakilerden daha küçüktür. Normal ve anormal fetal büyüme hakkındaki bilgilerin çoğu fetal büyümenin son noktası olan doğum ağırlığı standartlarından elde edilmiştir. Bu standartlar fetal büyüme hızını göstermezler. Bu büyüme eğrileri yalnızca büyümenin ileri derecede yetersiz olduğu infantları belirlerler. Bu nedenle ağırlığı 10 persentilin üzerinde olan ancak beklenen veya potansiyel büyüklüğüne ulaşamayan infantları belirleyemezler. Fetal büyümenin hızı seri sonografik ölçümler ile belirlenebilir. Büyüme hızında azalmanın artmış fetal morbidite ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (120,121).

Fetal büyüme kısıtlılığı perinatal morbidite ve mortalite ile anlamlı olarak ilişkilidir. Fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu ve neonatal hipoglisemi ve hipotermi daha sık görülür ve anormal nörolojik gelişme riski artmıştır (122,123). Bu durum hem term hem de preterm büyüme kısıtlılığı olan infantlar için geçerlidir (124,125). Büyüme kısıtlılığı olan infantlarda 1 yılda infant ölüm hızı daha yüksektir. 10 persentildeki bir fetusta neonatal ölüm riski haftalar için farklılık göstermekle birlikte artmıştır. Örneğin 26 haftada risk üç kat artmakta iken 40 haftada bu artış 1.13 düzeyindedir (126). Büyüme kısıtlılığı olan infantlarda postnatal büyüme ve gelişme, büyüme kısıtlılığının sebebine, infant dönemindeki beslenmeye ve sosyal çevreye bağlıdır. Konjenital, viral, kromozomal veya maternal boy nedeniyle büyüme kısıtlılığı olan infantlar hayatları boyunca küçük kalırlar. Eğer büyüme kısıtlılığı plasental yetmezliğe bağlı ise infantlarda genellikle hızlanmış postnatal büyüme görülür ve büyüme potansiyellerine ulaşırlar.

Büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde fetal pulmoner maturasyonun hızlandığına dair çok sayıda yayın mevcuttur (127). Bunun bir açıklaması fetusun stresli çevreye adrenal glukokortikoid sentezini arttırarak cevap vermesi ve bunun da

fetal akciğer maturasyonunda hızlanmaya yol açmasıdır (128). Bu hipotezi açıklamak için Owen ve arkadaşları hipertansiyonu olan 178 gebenin perinatal sonuçlarını spontan preterm doğum yapan 159 gebe ile karşılaştırmışlardır. Araştırmanın sonucunda “stresli” gebeliğin bir sağkalım avantajı sağlamadığını tespit etmişlerdir (129). Benzer bulgulara daha sonra başka çalışmalarda da ulaşılmıştır (130,131).

Campbell ve Thoms, büyüme kısıtlılığı olan fetüsleri belirlemek için ultrasonografi ile belirlenen baş çevresi/abdomen çevresi oranının kullanılmasını önermişlerdir (132). Belli bir fetal hasarın başlangıcı veya etyolojisi hipotetik olarak büyüme kısıtlılığının tipini belirler. Erken meydana gelen bir hasar hücre büyüklük ve sayısında azalmaya yol açarak simetrik büyüme kısıtlılığına yol açar. Kimyasal maruziyeti, viral enfeksiyonlar ve anöploidi gibi global hasarlar baş ve vücut boyutlarında orantılı bir azalmaya yol açabilirler. Asimetrik büyüme kısıtlılığı ise hipertansiyon nedeniyle meydana gelen plasental yetmezlik gibi geç bir fetal hasar nedeniyle oluşabilir. Sonuçta gelişen azalmış glukoz transferi ve karaciğer depoları hücre sayısından çok boyutlarını etkilerler ve karaciğer boyutunu yansıtan fetal abdomen çevresi küçülebilir. Bu somatik büyüme kısıtlılığı, beyin koruyucu etki adı verilen ve oksijen ve besinlerin beyine doğru yönlendirilmesi sonucu meydana gelir.

Bununla birlikte fetal büyüme paternlerinin çok daha kompleks olduğu anlaşılmaktadır. Nicolaides ve arkadaşları anöploidi olan fetüslerin başlarının tipik olarak orantısız şekilde büyük olduğu yani asimetrik büyüme kısıtlılığı olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca preeklampsi ve eşlik eden uteroplazental yetmezlik nedeniyle büyüme kısıtlılığı olan çoğu preterm infantta simetrik büyüme kısıtlılığı olduğu tespit edilmiştir (133). Dashe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyüme

kısıtlılığı olan fetüslerin yalnızca %20'sinde baş - abdomen asimetrisi tespit edilmiştir. Asimetrik büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde intrapartum ve neonatal komplikasyon riskleri artmıştır. Simetrik büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde ise risk artışı saptanmamıştır (134). Son zamanlarda yayımlanmış bir makalede de beyin koruyucu etki kavramı sorgulanmaktadır. Buna göre dolaşım redistribüsyonu (beyin koruyucu etki) olan çocuklarda davranış problemleri daha sık görülmektedir (135).

2.3.1. Risk Faktörleri

Yapısal Olarak Küçük Anneler: Küçük yapıdaki annelerin infantlarının da küçük oldukları tartışmasız bir gerçektir. Eğer bir kadının ağırlığı gebeliğin başında 45 kg'dan azsa SGA'lı bir infant doğurma riski yaklaşık olarak 2 kat artar (136). Ayrıca doğum ağırlığının nesiller arasında transferi anne sayesinde sağlanır. Eğer bir annenin kendisinde intrauterin büyüme yetersizliği varsa çocuğunda intrauterin büyüme yetersizliği oluşması için bir risk faktörüdür (137,138). Brooks ve arkadaşları 62 ovum donasyonu ile doğumu incelediklerinde bebeğin ağırlığının genetik katılımdan çok alıcı annenin çevresel faktörleri ile belirlendiği sonucuna ulaşmışlardır.

Annenin Kötü Beslenmesi: Ortalama veya düşük vücut kitle indeksi (VKİ) olan kadınlarda gebelik sırasında kilo alımının az olması fetal büyüme kısıtlılığı riskini artırır (139). Özellikle ikinci trimesterdaki kilo alımı yetersizliği azalmış doğum ağırlığı ile koroledir (140). Bekleneceği üzere yeme bozukluğu olan kadınlarda fetal büyüme kısıtlılığı riski 9 kata kadar artar (141). Gebeliğin ortasından sonra belirgin kilo alımı kısıtlaması önerilmemelidir. Eğer kısıtlansa bile 1500 kcal/gün'den daha az kalorige bile fetal büyüme çok az etkilenmektedir (142). Açlığın fetal büyüme üzerindeki etkisinin belgelendiği en önemli olay 1944'de

Hollanda'daki ‐açlık kışı‐ (hunger winter) zamanıdır. Bu dönemde Alman İşgal Kuvvetleri gebeler de dahil olmak üzere sivillerin günlük kalori alımını 600 kcal ile sınırlamıştır. Kıtlık yaklaşık olarak 28 hafta sürmüştür. Bu durum ortalama fetal doğum ağırlığında yalnızca 250g'lık düşmeye yol açmakta iken fetal mortalite hızları belirgin olarak artmıştır (143).SUMMIT (Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial) alışmasında yetersiz beslenen kadınların mikrobesein desteğinden fayda gördükleri gösterilmiştir (144). 32.000 Endonezyalı kadın mikrobesein desteği veya yalnızca folat ve demir almak üzere randomize edilmiş ve mikrobesein desteği alan grupta erken infant mortalitesi ve düşük doğum ağırlığı riskleri azalmıştır.

Sosyal Yoksunluk: Sosyal yoksunluğun doğum ağırlığına etkisi sigara, alkol, uyuşturucu kullanımı ve yetersiz beslenme gibi diğer yaşam tarzı faktörleri ile bağlantılıdır. İsve'te yapılan bir kohort çalışmasında psikososyal olanakları yetersiz olan kadınlarda büyüme kısıtlılığı olan infant doğurma riskinin arttığı gösterilmiştir (145).

Maternal ve Fetal Enfeksiyonlar: Büyüme kısıtlılığı olanların %5'inde viral, bakteriyel, protozoan veya spiroketal enfeksiyonlar mevcuttur. Bu enfeksiyonlardan en iyi bilinenleri rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonlarıdır (146). Sitomegalovirus direk olarak hücre ölümü ve fonksiyonel hücre kaybı ile ilişkilidir. Rubella ise küçük damarların endotelini hasara uğratarak vasküler yetmezliğe yol açar ve ayrıca hücre bölünmesini de bozar (147). Hepatit A ve B preterm doğum ile ilişkilidirler ancak fetal büyümeyi de olumsuz etkileyebilirler (148). Listeriosis, tuberküloz ve sifilizin de büyüme kısıtlılığı ile ilişkili oldukları rapor edilmiştir. Toksoplazma hakkında ise çelişkili yayınlar mevcuttur. Daha eski

yayınlarında toksoplasmanın büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş iken daha yeni bir yayında 386 serokonverjan kadında toksoplasmanın düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi gösterilememiştir (149,150).

Konjenital Malformasyonlar: Yapısal anomalisi olan 13,000 infant üzerinde yapılan araştırmada bunların %22'sinde eşlik eden büyüme kısıtlılığı gösterilmiştir (151). Genel bir kural olarak, daha ciddi malformasyonlarda fetüsün SGA'lı olma riski artar. Bu özellikle kromozom anomalileri veya ciddi kardiyovasküler malformasyonları olan fetüsler için geçerlidir.

Kromozomal Anöplidiler: Otozomal trizomi olan fetüslerin plasentasında tersiyer basamak vililerinde küçük müküler arterlerin sayısı azalmıştır (152). Fazladan kromozomun hangisi olduğuna bağlı olarak eşlik eden büyüme kısıtlılığı olabilir. Örneğin trizomi 21'de büyüme kısıtlılığı genellikle hafif seyreder. Tersine trizomi 18'de ise neredeyse her zaman belirgin büyüme kısıtlılığı görülür. Trizomi 18 ve 13'te büyüme kısıtlılığı ilk trimesterde dahi gösterilebilir (153,154). Bununla birlikte trizomi 13 ve trizomi 22'deki büyüme kısıtlılığı trizomi 18 kadar ciddi değildir (155). Trizomi 16 spontan düşüklerde en çok görülen trizomidir ve mozaik değilse genellikle ölümcüldür. Plasental trizomi 16 mozisizmlerinde plasental yetmezlik gelişebilir ve bu da daha önce açıklanamamış bazı büyüme kısıtlılıklarının sebebi olabilir (156,157). Turner sendromu'nda (45, X) ve Klinefelter sendromu'nda (47, XXY) belirgin büyüme kısıtlılığı izlenmez (158).

Kıkırdak ve Kemik Hastalıkları: Osteogenesis imperfekta gibi pek çok kalıtsal sendrom ve çok sayıda kondrodistrofiler fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidirler.

İlaçlar: Fetal büyümeyi etkileyen çok sayıda ilaç ve kimyasal madde mevcuttur. Bunların içinde antikonvülzanlar ve antineoplastik ilaçlar yer alır. Transplantasyonda kullanılan bazı anti-rejeksiyon immünsüpresanların fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (159). Ayrıca sigara kullanımı, opiatlar ve ilişkili ilaçlar, alkol ve kokain primer olarak veya annede besin alımında azalmaya yol açarak büyüme kısıtlılığı oluşturabilirler. Gebelik boyunca kafein kullanımı yakın zamandan yapılan bir çalışmada büyüme kısıtlılığı ile ilişkilendirilmiştir (160).

Damar Hastalıkları: Kronik damar hastalıkları özellikle süperimpoze preeklampsi ile komplike olduğunda sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığına yol açar. Gebeliğin erken döneminde anormal uterin arter Doppler ile kanıtlanan vasküler hastalık, artmış preeklampsi, SGA ve 34 haftadan önce doğum riski ile ilişkilidir (161).

Böbrek Hastalıkları: Kronik böbrek yetmezliği genellikle altta yatan hipertansiyon ve damar hastalıkları ile ilişkilidir. Kronik nefropatiler sıklıkla büyüme kısıtlılığı ile seyrederek (162,163).

Pregestasyonel Diabet: Diabetli kadınlardaki fetal büyüme kısıtlılığı konjenital malformasyonlarla veya ileri seviye maternal vasküler hastalık nedeniyle oluşan substrat eksikliğine bağlı olabilir. Ayrıca büyüme kısıtlılığı ihtimali nefropati ve/veya proliferatif retinopati mevcutsa artmaktadır (164).

Kronik Hipoksi: Kronik uteroplasental hipoksi ile ilişkili durumlar arasında preeklampsi, kronik hipertansiyon, astım, sigara kullanımı ve yüksek rakım yer alır. Kronik olarak hipoksik ortama maruz kaldıklarında bazı fetüslerde belirgin büyüme kısıtlılığı görülür.

Anemi: Maternal anemi çoğu hastada fetal büyüme kısıtlılığına yol açmaz. İstisnalar arasında orak hücreli anemi ve bazı kalıtsal anemiler yer alır (165,166). Ayrıca maternal kan volümünde genişleme de fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidir (167).

Plasenta ve Kord Anomalileri: Çok sayıda plasental anomali fetal büyüme kısıtlılığına yol açabilir. Bunların arasında kronik ablasyo plasenta, yaygın enfarkt, koryoanjyom, marjinal veya velamentöz kord insersiyosu, sirkumvallat plasenta, plasenta previa ve umbilikal arter trombozu yer alır. Bu vakalardaki büyüme bozulmasının uteroplental yetmezlik sonucu olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu ile beraber anormal plasenta implantasyonu da fetal büyüme kısıtlılığına yol açabilir (168).

İnfertilite: İnfertilite hikayesi olan kadınlarda infertilite tedavisi görmesinden bağımsız olarak SGA'lı infant riski artar (169).

Antifosfolipid Antikor Sendromu: Fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilendirilmiş 2 sınıf antifosfolipid antikor mevcuttur: antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagulanı. Patofizyolojik mekanizmada maternal platelet agregasyonu ve plasental trombozun yer aldığı düşünülmektedir. Bu antikorları olan kadınlarda gebelik erken başlangıçlı preeklampsi ve fetal ölüm ile sonuçlanabilir (170,171).

Genetik: Anne veya fetüsteki genetik polimorfizmlerin büyüme kısıtlılığı olan infantlarla ilişkisine dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. Engel ve arkadaşları folat metabolizmasında yer alan, homosistein düzeylerini etkileyen ve SGA'ya yol açan SHMT1(1420)T varyantının olası etkisini araştırmışlardır (172). Araştırılmakta olan diğer maternal metabolik gen polimorfizmleri arasında MTHFR C677T, CYP1A1, STT1, GSTM1 ve microRNA'lar yer almaktadır (173-175).

2.3.2. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığının Patofizyolojisi

Plasentasyondaki erken bozukluklar plasental ve fetal gelişimin her aşamasını etkiler. Plasental kaynak belki embriyonik ihtiyaçları karşılamak için yeterli olabilir ancak fetal sağkalım ve büyüme potansiyeli olumsuz etkilenebilir. Tipik olarak trofoblastik invazyon myometriyumun desidual bölgesinde sınırlıdır ve spiral ve radyal arterler düşük rezistanslı damarlara dönüşmezler (176). Ayrıca vazoaktif ürünlerin bozulmuş ekspresyonu vasküler reaktiviteyi artırır. İlerleyen vasküler oklüzyon ile fetoplasental akım direnci vasküler yatak boyunca artar ve besin değişimi azalır. Plasental vasküler disfonksiyonun ciddiyeti klinik olarak fetal ve maternal kompartmanlarda uygulanan Doppler ultrasonografi ile değerlendirilir. 12-13 haftalarda uterin arterde görülen erken diastolik çentik bozulmuş trofoblast invazyonunu işaret eder ve bunun 24 haftaya kadar persiste etmesi tanıyı doğrular (177,178). Umbilikal arter dalga formları tersiyer villöz mimari ve kan akım rezistansı ile koroledir. Eğer umbilikal arter diastol sonu akımı azalmış ve Doppler rezistans indeksleri artmış ise bu fetal villöz damarların en azından %30'unun anormal olduğunu gösterir. Sıfır veya ters yönde umbilikal arter diastol sonu akımı, villöz damar ağacının %60 - %70'inin hasar gördüğünü işaret eder (179).

Fetal metabolizmadaki pek çok bozukluk anormal fetal büyüme ile ilişkilendirilmiştir. SGA'lı infantlardaki hipogliseminin temel nedeninin artmış tüketim veya azalmış üretimden çok azalmış glukoz kaynakları olduğu gösterilmiştir. Bu fetüslerde hipoglisemiye hipoinsülinemi eşlik etmektedir (180). Bununla birlikte fetal büyüme kısıtlılığının derecesi plasma insulin düzeyleri ile koroledir değildir. Kwashiorkor'lu –diyet protein malnutrisyonu olan- çocuklarda esansiyel olmayan aminoasitlerin esansiyel aminoasitlere oranı artmıştır. Bu oranın esansiyel

aminoasitlerin azalmış alımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Economides ve arkadaşları büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin kord kanında glisin/valin oranını incelemişler ve kwashiorkor olan çocuklarınkine benzer oranlar tespit etmişlerdir. Ayrıca protein eksikliği fetal hipoksemi ile korole seyretmektedir (181). Ayrıca bütüme kısıtlılığı olan fetüslerde normal büyüme olan fetüslere göre serum trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve hipertrigliseridemi hipoksemi derecesi ile korole seyretmektedir (182).

Beltrand ve ark. düşük doğum ağırlığı riski altında olan 235 gebelikte kord trigliserid düzeylerinde artma, insülin düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir. Bu değişikliklere bozulmuş fetal çevreye fetal metabolizmadaki adaptif değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (183). Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde ayrıca plasma interlökin-10, plasental atrial natriüretik peptid ve endotelin-1 düzeylerinde artma saptanmıştır. Hayvanlarda nitrik oksit düzeyinde kronik düşmenin fetal büyümede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tersine, Giannubilo ve arkadaşları büyüme kısıtlılığında plasenta kaynaklı nitrik oksit sentaz düzeyinde artma olduğunu göstermişlerdir (184).

Majör Organ Sistemlerinde Fetal Yanıt

Plasentadaki vasküler ve metabolik bozukluklar pek çok fetal organ sisteminde bozulmaya yol açabilir. Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi fonksiyonları bunlar içinde en iyi bilinen ve hastalığın ilerlemesini ve fetal durumu değerlendirmede kullanıldığından klinik olarak en pratik olanlardır. Fetal kan akımındaki değişiklikler plasental direnç, fetal oksijenasyon, organ otonöregülasyonu ve vasküler reaktivite ile ilişkilidir. Fetal vücut ve serebral dolaşımın hipoksemiye cevapları birbirinden farklıdır. Periferik arterler konstrikte olur ve trunkal direnç

artar. Bu da kendini umbilikal arter, torasik ve inen aorta Doppler’inde rezistans indekslerinde artış olarak gösterir (185). Fetal serebral dolaşım ise hipoksiye dilatasyon ile yanıt verir. Fetal serebral vasodilatasyon azalmış Doppler indeksleri ile kendisini gösterir (“beyin koruyucu” etki) (186). Myokardium, adrenal bezler, dalak ve karaciğer gibi organlara olan kan akımı artarken periferik pulmoner arterler, çölyak aks, mezenterik damarlar, böbrekler ve femoral ve iliak arterlere olan kan akımı azalır. Bunların toplam etkisi vital organlara iyi oksijenlenmiş kanın iletilmesidir.

Büyüme kısıtlılığı ve kronik hipoksi olan fetüslerde santral sinir sistemi maturasyonunun her aşamasında gecikme meydana gelir. Ayrıca global fetal aktivite de azalır. Gecikmiş santral entegrasyon ve fetal kalp hızı kontrolü, azalmış fetal aktivite ve kronik hipoksinin kombinasyonu artmış bazal kalp hızı ve azalmış kısa ve uzun dönem variabiliteye yol açar. Bu değişiklikler özellikler 28-32 haftalar arasında belirgindir (187).

Fetal Dekompanzasyon

Eğer plasental disfonksiyon devam eder ve ilerler ise adaptif mekanizmalar bozularak dekompanzasyon başlar. Progresif metabolik asidemi oligohidramniyos ve fetal solunum, hareket ve tonusun kaybı ile ilişkilidir. Belirgin geç deselerasyonlar veya kısa dönem variabilitede azalma gibi anormal fetal kalp hızı paternleri metabolik durum ve buna eşlik eden bozuk kardiyak fonksiyon ile ilişkili olarak gelişir. Bozulmanın son aşamalarında intrauterin ölümden önce holosistolik trikuspid yetmezlik ile beraber kardiyak dilatasyon, tam fetal inaktivite ve spontan geç deselerasyonlar görülebilir (188).

2.3.3. Fetal Büyüme Kısıtlılığının Tanısı

Gestasyonel yaşın erken belirlenmesi, maternal kilo alımının dikkatli takip edilmesi ve gebelik boyunca uterin fundal büyümenin izlenmesi ile düşük riskli pek çok kadında anormal fetal büyüme tespit edilebilir. Daha öne büyüme kısıtlılığı olan fetus doğurmuş olma gibi risk faktörleri rekürensini artırır. Rekürens riski %20 dolayındadır (189). Risk faktörü olan kadınlar seri ultrasonografiler ile takip edilmelidir. Bununla birlikte kesin tanı doğuma kadar konamayabilir.

Uterin Fundal Yükseklik

Dikkatli yapılmış seri fundus yüksekliği ölçümleri SGA'lı fetüsleri belirlemek için basit, güvenli ve bir yöntemdir (190). Bu yöntemin tarama için kullanılmasındaki sakınca ise sonuçlarının kesin olmamasıdır (191). Yayımlanan çalışmalarda fundus yüksekliği ölçümünün SGA'lı infantların yalnızca %40'ını tespit edebildiği gösterilmiştir (192). Bu sonuçlara rağmen dikkatli yapılmış uterin fundus yüksekliği ölçümleri basit bir tarama yöntemi olarak oldukça önemlidir. Teknik: Fundus yüksekliği ölçüm metodu 1983'de Jimenez ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Buna göre symphysis pubisin üst kenarından itibaren fundusun üst kenarına kadar olan mesafe mezür ile ölçülür. 18-30. Haftalar arasında fundus yüksekliği hafta ile ± 2 cm uyumludur.

Ultrasonografik Ölçümler

Ultrason biyometri, fetal büyüme bozukluklarının tanısında kullanılan ana araçtır. Neredeyse tüm fetal ölçümler gestasyonel yaşa bağlı olduğu için gestasyonel yaşın kesin olarak belirlenmesi ilk adım olmalıdır. Gestasyonel yaş belirlendikten sonra fetal anatomik tarama, amniyotik sıvı ölçümleri, fetal ölçümlerin persentilleri, önceki ultrasonografiye göre büyüme miktarı ve Doppler ultrason ile fetoplasental

ünitenin fonksiyonel değerlendirmesi yapılabilir. Sonografide fetal büyüme kısıtlılığının tanınması için kullanılan en sık yöntem birkaç fetal biyometrik ölçüm ile elde edilen tahmini fetal ağırlıktır. Baş, abdomen ve femur boyutlarının beraber kullanılmasının tahmini optimize ettiği ve diğer ölçümlerin eklenmesinin çok az ilerleme sağladığı gösterilmiştir (193). Buna göre

1. Femur uzunluğu (FL) ölçümü, teknik olarak ve tekrarlanması en kolay ölçümdür.

2. Biparietal çap (BPD) ve baş çevresi (HC) ölçümleri kesitin alındığı seviyeye bağlıdır ve kafatasına olan deformatif basılardan dolayı yanlış ölçülebilmektedir.

3. Karın çevresi (AC) ölçümü intrauterin büyüme kısıtlılığının belirlenmesinde en iyi yöntemdir çünkü fetal glikojen depolarını yansıtan karaciğer büyüklüğüne bağlıdır. Gestasyonel yaşa göre normal sınırlar içindeki bir AC ölçümü büyüme kısıtlılığını büyük oranda ekarte ederken 5. persentilin altında bir ölçüm büyüme kısıtlılığını kuvvetle düşündürür. AC'nin küçük ölçülmesi ayrıca fetal pO₂ ve pH'ın düşmesi ile ilişkilidir.

4. Transvers serebellar çap, gestasyonel yaş ile korelasyonu iyi olan az sayıdaki yumuşak doku ölçümlerinden biridir. Bu yapı, hafif, orta uteroplental disfonksiyonun etkilerinden göreceli olarak korunur (194).

Ultrasonografi, fetal büyüme kısıtlılığını belirlemede hassas bir yöntem olmakla birlikte yanlış negatif sonuçlar da olabilir. Doğumdan önceki 4 hafta içinde ultrasonografik ölçüm yapılan 8400 canlı doğumda büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin %30'unun belirlenemediği rapor edilmiştir (195).

Amniyon Sıvısı Ölçümü: Patolojik fetal büyüme kısıtlılığı ile oligohidramniyosun ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Chauhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyüme kısıtlılığı şüphesi olan gebeliklerin %10'undan azında oligohidramniyos saptanmıştır ancak bu gebeliklerde tatmin etmeyen fetal kalp hızı paternleri nedeniyle sezaryen riskinin arttığı gösterilmiştir (196). Oligohidramniosun sebebi hipoksi nedeniyle renal kan akımının azalması sonucu meydana gelen oligüridir (197).

2.3.4. IUGR'da Dopplerin Kullanımı

Diastol sonu akımın yokluğu veya ters yönde olması ile karakterize olan umbilikal arter Doppler anormalliği fetal büyüme kısıtlılığı tanısı için oldukça spesifiktir. Fetal büyüme kısıtlılığının yönetilmesinde non-stress test ve biyofizik profiline ek olarak Doppler'in kullanımı ACOG tarafından önerilmektedir. Doppler akımındaki erken ve ciddi fetal büyüme kısıtlılığındaki değişiklikler fetal adaptasyondan yetmezliğe doğru gidişi yansıtmaktadır. Plasenta kaynaklı fetal büyüme kısıtlılığında erken dönemde umbilikal arter ve orta serebral arter gibi periferel damarlarda değişiklikler izlenir. Geç değişiklikler ductus venosus ve aortik ve pulmoner çıkım akımlarında anormal akım ile ve umbilikal arter akımının ters yönde olması ile karakterizedir (198).

2.3.5. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığında Yönetim

Fetal büyüme kısıtlılığından şüphelenildiğinde tanı doğrulanmalı, fetal durum değerlendirilmeli ve anomali taraması yapılmalıdır. Terme yakın dönemdeki büyüme kısıtlılığının yönetimi daha kolaydır ancak genellikle gözden kaçır. 34 haftadan önceki dönemde büyüme kısıtlılığı tanısı kolayca konabilmekte iken yönetimi oldukça zordur (199). Bu hastalarda rutin kord kanı örnekleme önerilmemektedir.

Doğumun zamanlaması çok önemlidir ve fetal ölüm riskine karşılık preterm doğumun getireceği riskler karşı karşıya kalmaktadır (200).

Terme Yakın Dönemde Büyüme Kısıtlılığı

Eğer bir fetüs termde veya terme yakın ve büyüme kısıtlılığı söz konusu ise hızla doğurtulması en doğru seçenektir. Çoğu klinisyen belirgin oligohidramnios varlığında 34 hafta ve daha büyük gebeliklerde doğum önermektedir. Bununla birlikte terme yakın dönemde elektif doğumun denendiği randomize bir çalışma mevcut değildir. Ancak ölü doğum risklerinin değerlendirildiği geniş bir kohort çalışmasında büyüme kısıtlılığı gibi risk faktörleri olan gebelikler 37 haftada doğurtulduğunda ölü doğum riskinin azaltıldığı gösterilmiştir (201). Doğum kriterleri arasında dökümanate edilmiş akciğer maturitesi, fetal büyümede durma, oligohidramnios, anormal biyofizik skoru ve umbilikal arterde diastol sonu akımın olmaması yer almaktadır (198). Tatmin eden bir fetal kalp hızı paterni varlığında vajinal doğum denenebilir. Ancak bu fetüslerin bir kısmı eylemi tolere edemezler ve sezaryen ile doğum gerekir.

Termden Uzak Dönemde Büyüme Kısıtlılığı

34 haftadan önce gelen preterm bir büyüme kısıtlılığı vakasının yönetimi daha karmaşıktır çünkü bu fetüslerde normal gelişim gösterenlere göre bozulma daha hızlı olur ve prematürite ile ilişkili morbidite riski belirgin şekilde artmıştır. Erken başlangıçlı büyüme kısıtlılığında viabiliteye (yenidoğan sağ kalımının %50'ye ulaşması) 26 haftada ulaşılır ve 29 haftaya kadar olan gebeliklerde yaşayan fetüslerin yarısında majör morbidite gözlenir. 29. haftaya kadar fetüs in utero kaldığı her gün için %2 sağ kalım şansı kazanır (201). Anatomik olarak normal bir fetüste büyüme

kısıtlılığı 34 haftadan önce tespit edilmiş ise ve amniyotik sıvı volümü ve fetal durum normal ise gözlem önerilmektedir.

Fetal büyüme devam ettikçe ve fetal durum iyi oldukça fetus matürite kazanana kadar gebeliğe devam edilebilir. Her ne kadar oligohidramniyos gelişimi fetal büyüme yetersizliğini işaret etse de amniyotik sıvının normal olması büyüme kısıtlılığını ekarte etmez. Termden uzak dönemdeki büyüme kısıtlılığında durumu düzelden spesifik bir tedavi yoktur. Örneğin yatak istirahatinin büyümeyi hızlandırdığı veya sonucu iyileştirdiği gösterilmemiştir. Bununla birlikte çoğu klinisyen içgüdüsel olarak modifiye bir yatak istirahati programı önermektedir. Besin desteğinin, plasma volümünün genişletilmesinin, oksijen tedavisinin, antihipertansif ilaçların, heparinin ve aspirinin etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Fetal büyüme kısıtlılığı sıklıkla maternal perfüzyondaki bozulma ve/veya fonksiyonel plasentada azalma sonucu oluşan plasental yetmezliğe bağlıdır. Ayrıca azalmış amniyon sıvısı eylem sırasında kord basısı riskini artırır. Bu sebeplerden dolayı büyüme kısıtlılığı olan gebelikler eylemde yüksek riskli gebelikler olarak takip edilmelidirler. Bu da sezaryen hızlarında artışa yol açmaktadır. Hipoksik doğum ve mekonyum aspirasyonu riskleri artar. Yenidoğanın bakımı hava yolunu temizleyebilecek ve gerektiğinde infantı ventile edebilecek tecrübeli bir hekim tarafından yapılmalıdır. Ciddi büyüme kısıtlılığı olan yenidoğan özellikle hipotermiye yatkındır ve hipoglisemi, polisitemi ve hiperviskosite gibi başka metabolik problemler geliştirebilir. Özellikler doğum ağırlığı ileri derecede küçük infantlarda motor ve diğer nörolojik sekellerin riski oldukça yüksektir (201).

2.4. Preterm Doğum

2.4.1. Preterm Doğumun Tanımı ve İnsidansı

Preterm doğum 37. gebelik haftasından önce ve 20. gebelik haftasından sonra doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır (202). Preterm doğum oranları Amerika'da %12-13, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde %5-9 olarak bildirilmiştir (203). Patogenez ile ilgili bilgilerin artması, ilişkili risk faktörlerinin daha fazla tanınması ve önleyici halk sağlığı çalışmalarının daha çok uygulanır olmasına karşın, preterm doğum sıklığı Amerika'da 1990 ve 2007 yılları arasında %10.6'dan %12.7'e yükselmiştir (204,205). Preterm doğum sıklığındaki artışın nedenleri olarak, yardımcı üreme tekniklerinin daha fazla kullanılması, çoğul gebeliklerde artış, 32-34. gebelik haftalarında medikal veya obstetrik komplikasyon varlığında doğumun daha fazla tercih edilmesi, madde kullanımının yaygınlaşması ve düşük sosyoekonomik koşullar gösterilmiştir (206,207). Preterm doğumlar, perinatal mortalitenin yaklaşık %75'inden sorumludur ve bu ölümlerin %30-40'ı 32. gebelik haftasından önceki doğumlarda gerçekleşmektedir (206). Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça perinatal mortalite riski artmaktadır. Bir yıl içinde infant mortalite oranı 28. gebelik haftasından önceki doğumlarda %41 iken, 28-31. Gebelik haftaları arasında bu oran %5, 32-35. gebelik haftaları arasında %1 ve term doğumlarda %0.3 olarak bildirilmiştir (208).

Son yıllarda, preterm infantlarda mortalite oranlarında düşüş sağlanmasına karşın kısa ve uzun dönemde ortaya çıkan morbiditelerin sıklığında artış kaydedilmiştir (206). Mortalite ve morbiditelerin gebelik haftalarına göre gelişme sıklığı neonatal bakım koşullarının düzeyine göre merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. 32-36. gebelik haftalarında doğan geç preterm infantlarda respiratuar

distres, apne, hipoglisemi, nöbet, sarılık, kernikterus, beslenme güçlüğü ve periventriküler lökomalazi gelişme riski term infantlara göre daha yüksektir ve bu infantların yaklaşık üçte birinde okul yıllarında motor ve kognitif işlevlerin gelişiminde güçlük olduğu bildirilmiştir (209). Otuzikinci gebelik haftasından önce doğan infantlarda ise serebral palsy, mental retardasyon, görsel-işitsel bozukluklar, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi sık görülen morbiditeleri oluşturmaktadır (209,210).

2.4.2. Preterm doğumun epidemiyolojisi

Preterm doğumların yaklaşık %5'i 28. gebelik haftasından önce, %15'i 28-31. gebelik haftaları arasında, %20'si 32-33. gebelik haftalarında ve %60-70'i 34-36. gebelik haftalarında gerçekleşmektedir (204). Preterm doğuma neden olan klinik durumlar iki grup altında toplanmıştır. Gebeliğin devamının anne veya fetüs açısından risk oluşturduğu durumlarda preterm doğumun gerçekleştirilmesi, endike preterm doğum olarak tanımlanmakta ve tüm preterm doğumların yaklaşık %25'ini (%18.7–35.2) oluşturmaktadır (211). Bu gruptaki nedenler arasında %40 oranında preeklampsi, %25 fetal distress, %10 intrauterin gelişme geriliği, %7 plasental ablasyo ve %7 oranında fetal ölüm bulunmaktadır (212).

2.4.3. Preterm doğum risk faktörleri

Preterm doğum oranı, siyah ırkta beyaz ırka göre iki kat daha yüksektir. Bu farklılığın sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak, biyolojik özellikler ile ilişkili olduğu düşünülmekte, genetik polimorfizm nedeniyle konağın mikrobiyal kolonizasyona inflamatuvar yanıtındaki farklılıkların rol oynadığı öne sürülmektedir (213,214). Düşük sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyi artmış preterm doğum riski ile birliktedir (204). Malnütrisyon, sigara ve kokain gibi madde kötüye

kullanımı, yetersiz antenatal bakım, yüksek genital sistem enfeksiyonları insidansı, fiziksel olarak ağır işlerde çalışma ve olumsuz psikososyal faktörler bu birlikteliğin olası nedenleri olarak sıralanmaktadır (206,211). Ancak sosyal destek programları ile preterm doğum oranını azaltmaya yönelik çalışmalarda preterm doğum sıklığında ve perinatal sonuçlarda farklılık izlenmemiştir (206). Tiroid hastalıkları, astım, anemi, diyabet ve hipertansiyon gibi maternal sistemik hastalıkların varlığında preterm doğum riski artmaktadır (215). Gebelik öncesi düşük beden kitle indeksi artmış preterm doğum riski ile birlikte iken obez hastalarda bu ilişki net değildir (216). Gebelikleri arasındaki süre 6 aydan kısa olan hastalarda preterm doğum riskinin yaklaşık 2 kat arttığı saptanmıştır (204).

Preterm doğum öyküsü varlığında sonraki gebeliklerde rekürrens riski, preterm doğumların sayısına ve haftasına göre değişmekle birlikte %15-50 arasında bildirilmiştir (204,217). Önceki gebeliklerde doğum haftası azaldıkça ve preterm doğum sayısı arttıkça tekrarlama riski yükselmektedir. Mercer ve ark.'nın (217) yaptığı çalışmada, preterm doğum öyküsü olan hastalarda 37 haftanın altında doğum riski 2.5 kat, 28 haftanın altında doğum riski 10.6 kat artmış bulunmuştur. Spontan preterm doğumların rekürrensinde, kronik veya tekrarlayan intrauterin enfeksiyonların, endike preterm doğumlarda ise diyabet, hipertansiyon gibi sıklıkla sonraki gebeliklerde de persiste eden hastalıkların rol oynadığı ileri sürülmüştür (218). Çoğul gebelikler tüm preterm doğumların %12-27'sini oluşturmaktadır (219,220). İkiz gebeliklerin yaklaşık %40'ında spontan doğum eyleminin başlaması veya PPRM sonrası preterm doğum gelişirken, %20'sinde preeklampsi gibi doğumun endike olduğu diğer maternal-fetal hastalıklar preterm doğuma yol açmaktadır (204). Çoğul gebeliklerde yüksek preterm doğum riskinin nedenleri

olarak artmış uterin distansiyon ve fetustan doğumu başlatan uyaranların varlığı öne sürülmüştür ancak ikiz gebeliklerin yaklaşık yarısında doğumun 37. gebelik haftasından sonra gerçekleşmesi, bu hastalarda preterm doğuma neden olabilecek diğer risk faktörlerinin de eşlik ettiğini düşündürmektedir (219,221). Preterm doğum, yardımcı üreme teknikleri ile sağlanmış tekil gebeliklerde spontan tekil gebeliklere göre yaklaşık iki kat daha sık izlenmektedir (222). Pelvik cerrahi girişimler, implantasyon ile ilgili bozukluklar, üst genital sistemin mikrobiyal kolonizasyonu, uterin malformasyonlar gibi infertilite ile ilişkili diğer faktörlerin varlığı ve artmış doğum defektleri oranı bu risk artışının nedenleri olarak öne sürülmüştür (223). Yardımcı üreme teknikleri sonrası multipl gebeliklerde preterm doğum oranı, spontan ikiz gebelikler ile farklılık göstermemektedir (224).

Preterm doğum riski uterin malformasyon varlığında %25-50 arasında bildirilmiştir (225). Uterin anomalilerde izlenen, azalmış uterin kavite genişliği, anormal myometriyal ve servikal fonksiyon, yetersiz vaskülarite ve anormal endometriyal gelişim artmış preterm doğum riskine yol açan nedenler olarak sıralanmaktadır (226). Plasenta previa, plasental ablasyo ve nedeni açıklanamayan birinci ve ikinci trimester vaginal kanamalarında preterm doğum riski belirgin olarak artmaktadır (227,228). Yüksek maternal serum alfa-fetoprotein düzeyleri, yapısal fetal anomali olmadığında, artmış preterm doğum riski ile birlikte (229). İkinci ve üçüncü trimesterde maternal abdominal cerrahinin uterin kontraksiyonlara neden olarak preterm doğuma yol açabileceği bilinmektedir (204). Sistemik ve genital sistem enfeksiyonları preterm doğum riskini belirgin olarak arttırmaktadır (230). Gebelik haftası azaldıkça klinik ve histolojik olarak enfeksiyon bulguları daha sık izlenmektedir. Özellikle 30. gebelik haftasından önce gelişen preterm doğumların

%70'i intrauterin enfeksiyon ile ilişkili bulunurken, 30. gebelik haftasından sonraki olgularda bu ilişkinin %30-40 oranında olduğu gösterilmiştir (231). Çok sayıda farklı mikroorganizma preterm doğum etyolojisinde rol oynamaktadır. Genital mikoplazma (*Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis*); anaeroblar; *Trichomonas vaginalis*; grup B streptokoklar; *Gardnerella vaginalis*; *Escherichia coli* gibi gram negatif rodler en sık izole edilen mikroorganizmalardır (232). Genital sistem dışında, pnömoni, pyelonefrit, appendisit ve periodontal enfeksiyonların da preterm doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (232).

2.4.4. Preterm doğumun patofizyolojisi

Uterin kontraksiyonlarda artış, servikal olgunlaşma, desidua ve membranların aktivasyonu süreçleri, term ve preterm doğumdaki ortak fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikleri oluşturmaktadır. Ancak preterm doğumda term doğumdan farklı olarak, patolojik uyarıların bu süreçlerden bir veya daha fazlasını aktive ettiği düşünülmektedir (233). Bu patolojik uyarılar; intrauterin enfeksiyon veya enflamasyon, uteroplasental iskemi, uterusun aşırı distansiyonu, anormal allograft reaksiyonu, allerji benzeri reaksiyon, servikal yetmezlik, hormonal bozukluklar olarak sınıflandırılmıştır.

2.5. Nükleotid Metabolizması

Ribonükleozid ve deoksiribonükleozid fosfatlar (nükleotidler) bütün hücreler için mutlaka gerekli olan maddelerdir. DNA ve RNA sentezinde önemlidir. Protein sentezi ve hücre çoğalmasında gereklidirler. Nükleotidlerin yapısında bir azotlu baz, bir pentoz monosakkaridi ve bir, iki veya üç tane fosfat grubu bulunur. Azot içeren bazlar pürinler ve primidinler olarak ikiye ayrılabilir. Hem DNA, hem de RNA'da bulunan pürin bazları aynıdır, adenin ve guanin, primidin bazlarından ise sitozin hem

DNA hem de RNA'da bulunur. Ama ikinci primidin bazıları farklıdır. DNA'da timin bulunurken RNA'da urasil bulunur. Timin ve urasil arasındaki fark bir metil grubudur. Timin'de metil grubu varken, urasilde yoktur. Bir bazla pentoz birleşince bir nükleozid meydana gelir. Adenin, guanin, sitozin, timinve urasil ribonükleozidlerine sırasıyla adenzin, guanozin, sitidin, timidin ve üridin denir. Eğer şeker birimi ribozsa, ribonükleozid eğer bu şeker 2-deoksiriboz'sa bir deoksiribonükleozid meydana gelir. Nükleotidler nükleozidlerin mono, di veya trifosfat esterleridir. Fosfat grubu pentozun 5'-OH grubuna bir ester bağı ile bağlanmıştır. Bu bileşiğe nükleozid 5'-fosfat veya 5'-nükleotid denir. Pentozun cinsi ön ek ile belirtilir.

2.5.1. Pürin nükleotidlerinin yıkımı

Pürin nükleotidleri, nükleotidi oluşturan bileşenlerin sırayla ayrılması sonucu yıkılır. İnsanlarda pürinlerin katabolizması sonucu oluşan son ürün ürik asittir. İMP sentezi için AMP'den bir amino grubu uzaklaştırılır veya inozin sentezi için adenzinden bir amino grubu uzaklaştırılır. 5'-nükleotidaz enziminin etkisiyle İMP ve GMP nükleozid şekilleri olan inozin ve guanozine çevrilirler. Pürin nükleozid fosforilaz enzimi inozin ve guanozini kendi pürin bazlarına çevirir. Guanin deaminasyona uğrayarak ksantin oluşturur. Hipoksantin ksantin oksidaz enzimiyle ksantine oksitlenir. Ksantin ise ksantin oksidazla birkez daha oksitlenerek ürik asit oluşturur. Ürik asit insanlarda pürin yıkımı son ürünüdür. Ürik asit idrarla itrah edilir (234).

2.5.2. AMP Deaminaz

AMP deaminaz dokuların enerji metabolizmasında önemli rol oynayan, adenin nükleotid katabolizmasında geri dönüşümsüz bir basamak olan AMP'nin

IMP'ye dönüşümünü sağlar. IMP pürin metabolizmasının merkezindedir ve hücre çoğalmasında önemli yeri olan guanin nükleotidlerinin biyosentezinde de kullanılabilir. Adenilatlar sıklıkla metabolik süreçlerde etkiliyken guanilatlar hücre çoğalmasında etkilidir. Gebeliğin erken dönemlerinde, gelişen plasentada hücre çoğalması ön plandadır. Gebelikte gelişmekte olan plasentada AMP deaminaz enzim aktivitesi kademeli olarak azalır (5).

2.5.3. Adenozin Deaminaz

Adenozin deaminaz (ADA) adenosin ve 2'-deoksiadenosin'in inosin ve 2'-deoksiinosin'e hidrolitik deaminasyonunu katalizleyen enzimdir. Tüm insan dokularında bulunmakla beraber en yüksek oranda lenfoid sistemde bulunmaktadır. Enzimin fizyolojik rolü tam anlaşılamamıştır. Hücresel immün cevaba neden olan hastalıklarda hücresel immünite indikatörü olarak bu enzimin plazma aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. İmmün sistemdeki değişikliğin, özellikle T hücre aktivasyonundaki değişikliğin preeklampsi etyopatogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen endotelial hücre disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma prospektif tipte bir araştırmadır. Bu araştırma ile ilgili Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Kurulu'nca 25.01.2011 tarihinde 2011-01/29 karar numarası ile onay alınmıştır. Mart-Haziran 2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya gebeliği D&C, normal veya sezaryen doğumla sonlandırılmış hastalar dahil edildi.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, gebelik sayısı, SAT'a göre gebelik haftası, ilk USG' ye göre gebelik haftası, gebede tansiyon değerleri, bebeğin doğum ağırlığı) dosyalarından kaydedildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; tek fetüs, normal fetal anatomi, sigara içmeyen, gebelik haftası 20. gebelik haftasından önce yapılan ultrasonografi ile doğrulanmış ve kronik hastalığı olmayan gebelerdir.

Bu çalışmadaki hastalar beş gruba ayrıldı:

Grup 1 (Normal doğum grubu): Miadında doğum yapmış, matür, patolojik olmayan gebelikler.

Grup 2 (Preterm doğum grubu): 37. gebelik haftasından önce preterm doğumla sonuçlanmış gebelikler.

Grup 3 (Preeklampşik doğum grubu): Preeklampsi tanısı konularak doğumla sonuçlanmış gebelikler.

Grup 4: (İmmatür doğum grubu): 24. gebelik haftasının altında, immatür gebelikler.

Grup 5: (IUGR doğum grubu): IUGR tanısı konularak doğumla sonuçlanmış gebelikler.

Elde edilen plasentalar buzlu serum fizyolojik (4°C) ile yıkandı. Amniyotik zar ve bağ dokusundan arındırılan plasenta küçük (1-2 cm³) parçalara bölündü. Serum fizyolojik ile yıkanan parçalar, 1 gr yaş doku başına 3 ml, 1mM EDTA, 2mM β-Merkaptoetanol içeren 10 mM potasyum fosfat pH=7.0 tamponunda homojenizatör (B.BRAUN®) kullanılarak 1500 devirde homojenize edildi. Daha sonra homojenat 10.000 g' de 4°C' de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant 100.000X g' de 4°C' de 1 saat santrifüj edildi ve böylelikle santrifüj sonrası elde edilen süpernatant ayrılarak sitoplazmik fraksiyona ulaşıldı. Daha sonra bu sitoplazmik fraksiyonda AMP deaminaz aktivitesi Robert C. Pedersen ve ark. (238) tarafından geliştirilen yöntemin modifiye edilmesiyle spektrofotometrik olarak tayin edildi. ADA aktivitesi Guisti (239) tarafından geliştirilen kolorimetrik metodun modifiye edilmesi ile analiz edildi. Elde edilen volum aktivitelerin spesifik aktivite cinsinden (U/mg.prt) belirlenmesi amacıyla sitozolik fraksiyonlarda total protein tayini Biüret yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ANOVA testi ve post-hoc test olarak Mann-Whitney U testi uygulandı ve verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 alındı.

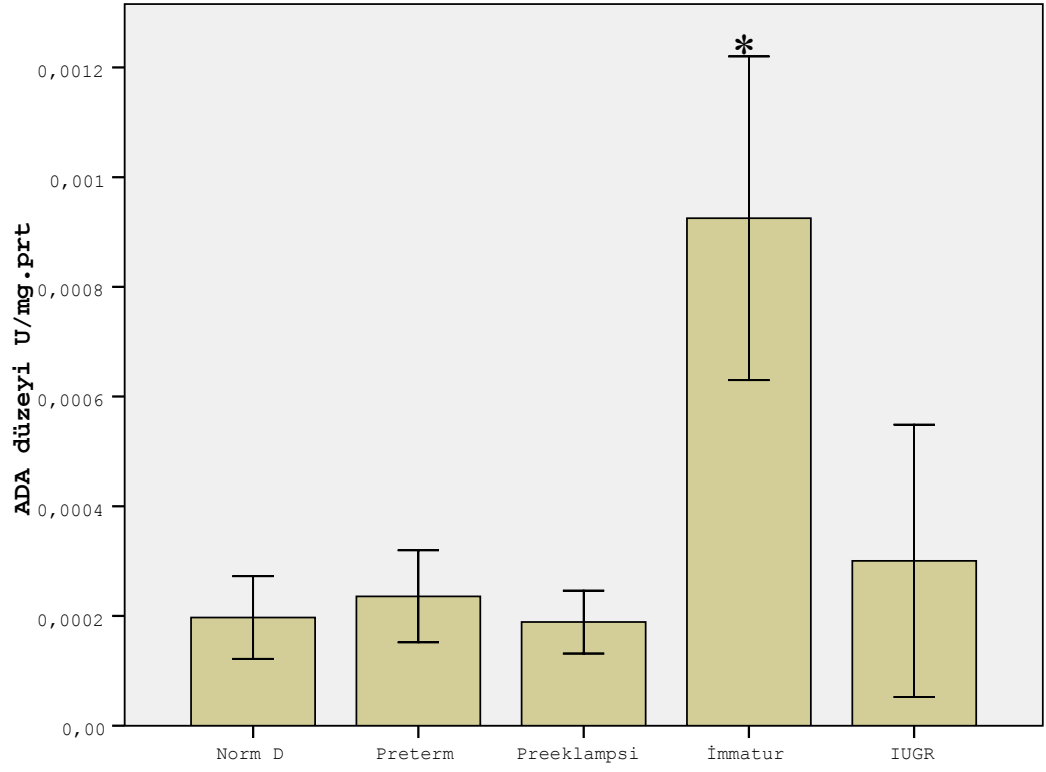
4. BULGULAR

Bu çalışma 23 normal doğum, 14 preterm doğum, 15 preeklampitik doğum, 16 immatür doğum ve 16 IUGR doğum hastasından alınan plasental dokuların kullanılmasıyla tamamlandı. Normal doğum, preterm doğum, preeklampitik doğum, immatür doğum ve IUGR doğum gruplarının plasental ADA düzeyleri Şekil 1’de gösterildi. Çalışma gruplarının plasental ADA düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında sadece immatür doğum grubunun ADA düzeyi diğer grupların ADA düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulundu (0,0009 vs. 0,0002; 0,0002; 0,0002; 0,0003, sırasıyla) ($p<0,05$).

Tablo 3. ADA düzeyine göre gruplar arası dağılım.

Grup	Sayı	Ortalama	Standart Sapma
Normal	23	0.0002	0.00018
Preterm	14	0.0002	0.00016
Preeklampsi	15	0.0002	0.00011
İmmatür	16	0.0009*	0.00059
İUGR	16	0.0003	0.00050
KW=22.61, p=0.001*			

* $p<0,05$ önemli



Grafik 1: Gruplara ait ADA spesifik aktivitelerinin (U/mg.Prt) dağılımı

Normal doğum grubundaki 23 bireyin AMP deaminaz düzeyi 0.0045 ± 0.01 , preterm doğum grubundaki 14 bireyin AMP deaminaz düzeyi 0.0008 ± 0.001 , preeklampitik doğum grubundaki 15 bireyin AMP deaminaz düzeyi 0.0005 ± 0.0006 , immatür doğum grubundaki 16 bireyin AMP deaminaz düzeyi 0.0005 ± 0.0004 , IUGR doğum grubundaki 16 bireyin AMP deaminaz düzeyi 0.0008 ± 0.001 olarak bulunmuştur. AMP deaminaz düzeyi yönünden istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık önemsizdir ($p > 0,05$).

Tablo 4 . AMP deaminaz düzeyine göre gruplar arası dağılım.

Grup	Sayı	Ortalama	Standart Sapma
Normal	23	0.0045	0.01905
Preterm	14	0.0008	0.00126
Preeklampsi	15	0.0005	0.00063
İmmatür	16	0.0005	0.00046
IUGR	16	0.0008	0.00144
KW=2.36, p=0.668			

Normal doğum grubundaki 23 bireyin yaşları $25,3\pm 4$, preterm doğum grubundaki 14 bireyin yaşları 27.5 ± 6 , preeklampitik doğum grubundaki 15 bireyin yaşları 27.6 ± 5 , immatür doğum grubundaki 16 bireyin yaşları 26.8 ± 7 , IUGR doğum grubundaki 16 bireyin yaşları 26.1 ± 7 olarak bulunmuştur. Yaş yönünden istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık önemsizdir ($p>0,05$).

Tablo 5. Yaşa göre gruplar arası dağılım.

Grup	Sayı	Ortalama	Standart Sapma
Normal	23	25.3	4.4
Preterm	14	27.5	6.2
Preeklampsi	15	27.6	5.6
İmmatür	16	26.9	7.1
IUGR	16	26.2	7.1
KW=2.58, p=0.630			

Çalışmaya alınan gruplardaki hastaların yaş ve AMP deaminaz değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), ADA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait ADA değerleri ikili karşılaştırıldığında normal miad doğum ile immatür; preterm ile immatür; preeklampsi ile immatür, IUGR ile immatür arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde plasentanın önemli bir yeri vardır. Placenta fetusa gerekli oksijen ve besin maddelerinin sağlanmasını, atıkların ve karbondioksitin fetustan uzaklaştırılmasını, endokrin etkisi ile annede gebelik ve doğum ile ilişkili değişikliklerin oluşturulmasını, yabancı cisim olan fetusun reddinin önlenmesini, gebeliğin sağlıklı olarak devamı için gerekli spiral arterlerdeki değişimlerin oluşturulmasını, fetusun zararlı etkilerden korunmasını sağlar (1). Bu çalışmada placenta fonksiyonlarının anlaşılmasına katkıda bulunmak, maternal-fetal morbidite ve mortalitede önemli rolü olan preeklampsi, IUGR ve preterm eylemin etyopatogenezinin aydınlatılması amacıyla son yıllarda placenta dokusunda enzim aktiviteleri araştırılmıştır.

Swieca ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada term doğum yapmış (40. gebelik haftasında) ve immatür doğum yapmış (25. gebelik haftasının altı) hastalardan elde edilen placenta örnekleri incelenmiştir. Placental dokuda AMP deaminaz aktivitesine bakılmıştır. Elde edilen taze insan placentaları öncelikle serum fizyolojik ile yıkanmış sonra bu dokudan homojenat elde etmek için pH 6,5 olan 0,089 M fosfat tamponu kullanılmıştır. Elde edilen homojenat çift katmanlı filtreden geçirilerek 10.000Xg'de 10 dakika ve 100.000Xg'de bir saat santrifüj edilmiştir. Böylelikle enzim aktivitesi bakılmak üzere sitoplazmik fraksiyon elde edilmiştir. Elde edilen bu sitoplazmik fraksiyonda fenol-hipoklorit metodu ile kolorimetrik olarak enzim aktivitesi saptanmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak immatür doğum grubunda normal doğum grubuna göre AMP deaminaz aktivitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gebeliğin erken dönemlerinde, gelişen placentada hücre çoğalması ön planda olduğu için gebelikte gelişmekte olan placentada AMP

deaminaz enzim aktivitesinin kademeli olarak azalması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yoneyama ve ark. (235) MDA seviyesi ve ADA aktivitesi ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Preeklampsi patogeneğinde endotelial disfonksiyon, lipid peroksidasyon ve immün sistem değişkenliğinin sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. İmmün yanıtta ADA aktivitesi T hücre aktivitesinin göstergesi olduğu için preeklampside ADA aktivitesinin anlamlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmaya 26 normal gebe ve 26 preeklampitik gebe dahil edilmiştir. Preeklampitik gebeler seçilirken gebeliğin ilk 20 haftasında arteriyel tansiyonun normal olması, herhangi bir kardiyovasküler sistem hastalığının olmaması, bağ dokusu hastalığının olmaması, diabetes mellitus olmaması, böbrek hastalığının olmaması, antioksidan ilaç kullanım öyküsünün olmaması, antihipertansif ilaç kullanmıyor olması, aspirin kullanmaması, gebelik takibinde fetal anomali saptanmamış olması, OGTT'nin normal olması, gebelikte intrauterin enfeksiyon öyküsünün olmamasına dikkat edilmiştir. Kontrol grup ve hasta grup bir gecelik açlıktan sonra, sabah çalışmadan bir saat önce sessiz bir odaya alınıp istirahat sonrası antekübital venden kan alınmıştır. Alınan kan bir saat bekletildikten sonra 10000Xg' de beş dakika santrifüj edilmiş, kromotografi methoduyla ADA aktivitesi, MDA seviyesine bakılmıştır. Preeklampitik grupta normal grup ile karşılaştırıldığında ADA aktivitesinin ve MDA seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Karabulut ve ark. (236) tarafından yapılan çalışmada preeklampitik ve normal gebelerde plazma ADA aktivitesine bakılmıştır. Çalışmaya 29 preeklampitik gebe, 33 normal gebe dahil edilmiştir. Çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır. Preeklampsi grubuna gebeliğinin 20. haftasından sonra 140/90 mmHg ve

üzeri tansiyonu olan ve idrar tahlilinde proteinüri (0.3g/24h) saptanan hastalar dahil edilmiştir. Anneden antekubital venden ve doğum sonrası fetal umbilikal korddan alınan kan heparinize edilmiş ve 3000 g'de 20 dakika santrifüj edilip -70 derecede saklanmıştır. Çalışmada ortalama anne yaşı preeklampitik grupta 30.6 ± 6.9 ve normal gebe grubunda 29 ± 5.1 saptanmıştır. Ortalama gebelik yaşı açısından önemli farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada ADA aktivitesi preeklampitik gebe grubunda normal gebe grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Yükselmiş ADA aktivitesinin preeklampsi etyopatogenezinde sorumlu tutulan endotel hücre hasarında rol oynadığı savunulmuştur.

Kafkaslı ve ark. (237) tarafından yapılan çalışmaya 33 normal gebe, 12 hafif preeklampitik gebe, 17 şiddetli preeklampitik gebe dahil edilmiştir. Bu çalışmada maternal kan, plasental doku, umbilikal kord kanındaki ADA aktivitesi ile preeklampsinin şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Hasta grupları belirlenirken Yoneyama ve ark (235) yapmış oldukları çalışmada kullandıkları kriterlere dikkat edilmiştir. Hafif preeklampsi grubuna tansiyon değeri 140/90 mmHg ve idrar tahlilinde (+) proteinüri saptanan hastalar dahil edilmiştir. Şiddetli preeklampsi grubuna tansiyon değeri 160/110 mmHg olan ve idrar tahlilinde (3+) proteinüri saptanan hastalar dahil edilmiştir. Maternal ve umbilikal heparinize edilen kan 3000Xg' de beş dakika santrifüj edilmiştir. Plasental doku ise 50 milimolar fosfat tamponunda homojenize edilmiştir. Elde edilen bu fraksiyonlardan spektrofometrik yöntemle ADA aktivitesine bakılmıştır. Çalışma sonucunda normal doğum grubuyla karşılaştırıldığında preeklampitik gebe grubunda ADA aktivitesi daha yüksek saptanmıştır. ADA aktivitesinin şiddetli preeklampsi grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza normal, immatür, preeklamptik, IUGR ve preterm doğum yapan hastalar dahil edildi. Çalışmaya 23 normal doğum, 14 preterm doğum, 15 preeklamptik doğum, 16 immatür doğum ve 16 IUGR doğum yapan hasta dahil edildi. Bu hastalardan doğum sonrası elde edilen plasentalar önce homojenize edildi sonrasında santrifüj edildi. Elde edilen süpernatanda ADA ve AMP deaminaz enzim aktivitelerine bakıldı. Çalışmaya alınan gruplardaki bireylerin yaş ve AMP deaminaz değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), ADA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu. ($p<0.05$) Gruplara ait ADA değerleri ikili karşılaştırıldığında normal doğum grubu ile immatür doğum grubu; preterm doğum grubu ile immatür doğum grubu; preeklamptik doğum grubu ile immatür doğum grubu; IUGR doğum grubu ile immatür doğum grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulundu. ($p>0.05$)

ADA aktivitesi ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi ilk olarak Yoneyama (235) ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada ADA aktivitesinin preeklamptik doğum grubunda normal doğum grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Kafkaslı ve ark.'ın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda preeklamptik doğum grubu ile normal doğum grubu arasında plasental ADA aktivitesi açısından bir fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Benzer şekilde bu iki grup arasında plasental AMP deaminaz aktivitesi karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Swieca ve ark.'ın (5) yapmış olduğu çalışmada immatür doğum grubu ile normal doğum grubu AMP deaminaz enzim aktiviteleri karşılaştırılmış immatür doğum grubunda AMP deaminaz aktivitesinin normal doğum grubuna göre yüksek

olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda bu iki grup arasında AMP deaminaz enzim aktivitesi açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda immatür doğum grubu ADA aktivitesi ile normal doğum grubu ADA aktivitesi arasında anlamlı farklılık saptanmış olup immatür doğum grubu ADA aktivitesinin normal doğum grubuna göre yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Gebeliğin erken dönemlerinde, gelişen plasentada hücre çoğalması ön planda olduğu için gebelikte gelişmekte olan plasentada ADA enzim aktivitesinin kademeli olarak azaldığı sonucuna varılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada normal doğum yapmış 23 olgu, preterm doğum yapmış 14 olgu, preeklampitik doğum yapmış 15 olgu, immatür doğum yapmış 16 olgu, IUGR doğum yapmış 16 olgudan doğum sonrası elde edilmiş plasenta dokuları kullanıldı. Elde edilen plasentalar homojenize edilip santrifüj edilerek elde edilen süpernatandan Amp deaminaz ve adenozin deaminaz enzim aktivitelerine bakıldı Aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Normal doğum grubuna dahil edilen 23 olgunun yaşları 17-39 arasında saptanmış olup ortalama yaş değeri $25,3 \pm 4$ bulundu.
2. Preterm doğum grubuna dahil edilen 14 olgunun yaşları 18-38 arasında saptanmış olup ortalama yaş değeri $27,5 \pm 6$ bulundu.
3. Preeklampitik doğum grubuna dahil edilen 15 olgunun yaşları 18-36 arasında saptanmış olup ortalama yaş değeri $27,6 \pm 5$ bulundu.
4. İmmatür doğum grubuna dahil edilen 16 olgunun yaşları 19-42 arasında saptanmış olup ortalama yaş değeri $26,8 \pm 7$ bulundu.
5. IUGR doğum grubuna dahil edilen 16 olgunun yaşları 19-47 arasında saptanmış olup ortalama yaş değeri $26,1 \pm 7$ bulundu.
6. Yaş yönünden istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$).
7. Normal doğum grubuna dahil edilen 23 olguda plasental AMP deaminaz değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. AMP deaminaz ölçüm değeri $0,0045 \pm 0,01$ bulundu.

8. Preterm doğum grubuna dahil edilen 14 olguda plasental AMP deaminaz değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. AMP deaminaz ölçüm değeri 0.0008 ± 0.001 bulundu.
9. Preeklampitik doğum grubuna dahil edilen 15 olguda plasental AMP deaminaz değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. AMP deaminaz ölçüm değeri 0.0005 ± 0.0006 bulundu.
10. İmmatür doğum grubuna dahil edilen 16 olguda plasental AMP deaminaz değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. AMP deaminaz ölçüm değeri 0.0005 ± 0.0004 bulundu.
11. IUGR doğum grubuna dahil edilen 16 olguda plasental AMP deaminaz değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. AMP deaminaz ölçüm değeri 0.0008 ± 0.001 bulundu.
12. AMP deaminaz düzeyi yönünden istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık önemsiz bulundu ($p > 0.05$).
13. Normal doğum grubuna dahil edilen 23 olguda plasental ADA değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. ADA ölçüm değeri 0.0002 ± 0.0001 bulundu.
14. Preterm doğum grubuna dahil edilen 14 olguda plasental ADA değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. ADA ölçüm değeri 0.0002 ± 0.0001 bulundu.
15. Preeklampitik doğum grubuna dahil edilen 15 olguda plasental ADA değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. ADA ölçüm değeri 0.0002 ± 0.0001 bulundu.

16. İmmatür doğum grubuna dahil edilen 16 olguda plasental ADA değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. ADA ölçüm değeri 0.0009 ± 0.0005 bulundu.
17. IUGR doğum grubuna dahil edilen 16 olguda plasental ADA değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. ADA ölçüm değeri 0.0003 ± 0.0005 bulundu.
18. Çalışma gruplarının plasental ADA düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında sadece immatür doğum grubunun ADA düzeyi diğer grupların ADA düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Çalışmamızda immatür doğum grubu ADA aktivitesi ile normal doğum grubu ADA aktivitesi arasında anlamlı farklılık saptanmış olup immatür doğum grubu ADA aktivitesinin normal doğum grubuna göre yüksek olduğu saptandı. Gebeliğin erken dönemlerinde, gelişen plasentada hücre çoğalması ön planda olduğu için gebelikte gelişmekte olan plasentada ADA enzim aktivitesinin kademeli olarak azaldığı sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Madazlı R. Placenta. Nobel Tıp Kitabevleri, 4 s, 2008.
2. Madazlı R. Placenta. Nobel Tıp Kitabevleri, 227 s., 2008.
3. Madazlı R. Placenta. Nobel Tıp Kitabevleri, 201 s. 2008.
4. Alan H. D, Lauren N., Murphy G., Neri L. Current Diagnosis and Treatment Serisi: Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Çeviri Editörü Bülent Tıraş, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 273 s, 2010
5. Swieca A, et al, AMP-Deaminase from Developing Human Placenta, Placenta (2010), doi:10.1016/placenta.2010.02.009
6. A Kafkaslı, AB Karabulut, R Atmaca ve R Laurini: Clinical Correlation Between Adenosine Deaminase Activity and Preeclampsia Severity. The Journal of International Medical Research 34: 247 – 255, 2006.
7. Guzeloglu-Kayisli, O, U.A. Kayisli, and H.S. Taylor, The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. Semin Reprod Med, 2009. 27(1): p. 62-79.
8. Pijnenborg, R, et al, Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. Placenta, 1983. 4(4): p. 397-413
9. Manaster, I, et al, Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. J Immunol, 2008. 181(3): p. 1869-76
10. Hanna, J, et al, Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. Nat Med, 2006. 12(9): p. 1065-74.

11. Bischof, P, A. Meisser, and A. Campana, Control of MMP-9 expression at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol*, 2002. 55(1-2): p. 3-10.
12. Fisk, N.M, et al, Absent end-diastolic flow in first trimester umbilical artery. *Lancet*, 1988. 2(8622): p. 1256-7.
13. Merce, L.T, et al., Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 200(3): p. 315 e1-8.
14. Steer, P, Fetal growth. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105(11): p. 1133-5.
15. Lin, C.C. and J. Santolaya-Forgas, Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *ObstetGynecol*, 1998. 92(6): p. 1044-55.
16. Williams, R.L., et al., Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*, 1982. 59(5): p. 624-32.
17. Holmes, R.P., J.M. Holly, and P.W. Soothill, A prospective study of maternal serum insulin-like growth factor-I in pregnancies with appropriately grown or growth restricted fetuses. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105(12): p. 1273-8.
18. Chiesa, C., et al., Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem*, 2008. 54(3): p. 550-8.
19. Forbes, K. and M. Westwood, The IGF axis and placental function. a mini review. *Horm Res*, 2008. 69(3): p. 129-37.

20. Hauguel-de Mouzon, S., J. Lepercq, and P. Catalano, The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194(6): p. 1537-45.
21. Catov, J.M., et al., Maternal leptin across pregnancy in women with smallfor-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 196(6): p. 558 e1-8.
22. Kyriakakou, M., et al., Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *Eur J Endocrinol*, 2008. 158(3): p. 343-8.
23. Mise, H., et al., The relationship between maternal plasma leptin levels and fetal growth restriction. *Endocr J*, 2007. 54(6): p. 945-51.
24. Smith, G.C., et al., Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol*, 2007. 109(6): p. 1316-24.
25. Economides, D.L., et al., Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine starvation. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 161(4): p. 1004-8.
26. Bozzetti, P., et al., The relationship of maternal and fetal glucose concentrations in the human from midgestation until term. *Metabolism*, 1988. 37(4): p. 358-63.
27. Leonce, J., et al., Glucose production in the human placenta. *Placenta*, 2006. 27 Suppl A: p. S103-8.
28. Korgun, E.T., et al., Do glucose transporters have other roles in addition to placental glucose transport during early pregnancy? *Histochem Cell Biol*, 2005. 123(6): p. 621-9.

29. Fowden, A.L., et al., Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol*, 2006. 572(Pt 1): p. 5-15.
30. Jansson, T. and T.L. Powell, IFPA 2005 Award in Placentology Lecture. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? -- a review. *Placenta*, 2006. 27 Suppl A: p. S91-7.
31. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS, Hauth CJ, Gilstrap III CL, Wenstrom DK. *Williams Obstetrics* (22nd edition), Newyork, 2005;761-809.
32. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States 1991–1997. *Obstet Gynecol*. 2003;101:289-96.
33. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:51.
34. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102:181-92.
35. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184: 979-83.
36. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(11):1177-84.
37. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician*. 2002 Jul 15;66(2):330-1.
38. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2004;24:588-95.

39. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:137–41.
40. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *AmJ Obstet Gynecol.* 2002;186:66-8.
41. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 1992; 326:927-32.
42. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:460-5.
43. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:938-2.
44. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330:549-50.
45. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:723-8.
46. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: Recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1408-12.

47. Campbell DM, MacGillivray I. Preeclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92:131-40.
48. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1013-8.
49. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1359-75.
50. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FE, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005;67:2101-13.
51. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99:2152-64.
52. Brosens LA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol.* 1977;4:573-93.
53. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115:134-47.
54. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:669-74.
55. Frusca T, Morassi L, Pecorelli S, Grigolato P, Gastaldi A. Histological features of uteroplacental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:835-9.

56. Meekins JW, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia in placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:735-41.
57. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci.* 2007;14:508-23.
58. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:422-35.
59. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopez-Zeno JA. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta.* 1998;19:67-72.
60. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2000;356:1260-5.
61. Wang X, Athayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1445-51.
62. Yinon Y, Nevo O, Xu J. Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels. Hypoxic regulation via transforming growth factor-3. *Am J Pathol.* 2008;172:77-85.
63. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol.* 2007; 29:151-62.
64. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med.* 2008;59:61-78.

65. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1994; 344:973-5.
66. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188:1241-3.
67. Smith G, Walker M, Tessier J, Millar K. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:455-51.
68. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:5-7.
69. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14:827-37.
70. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med*. 2004;200:957-65
71. Huang SJ, Chen CP, Schatz F. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol*. 2008;214:328-36.
72. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14:178-185.
73. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med*. 2001;7:1003-9.

74. Xia Y, Wen H, Bobst S. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10:82-93.
75. Carr DB, Epplein M, Johnson CO. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:965-72.
76. Mogren I, Hogberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology.* 1999;10:518-22.
77. Van Dijk M, Mulders J, Poutsma A. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet.* 2005;37:514.
78. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344:867-72.
79. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ.* 1998;316:1343-7.
80. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105:94-113.
81. Amgrimsson R, Sigurardardottir S, Frigge ML. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet.* 1999;8:1799-805.
82. Moses EK, Lade JA, Guo G, Wilton AN. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1581-5.

83. Laasanen J, Hiltunen M, Romppanen EL. Microsatellite marker association at chromosome region 2p13 in Finnish patients with preeclampsia and obstetric cholestasis suggests a common risk locus. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:232-6.
84. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet.* 2003;72:168-77.
85. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:891-4.
86. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:239-45.
87. Treloar SA, Cooper DW, Brennecke SP. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:374-81.
88. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:499-506.
89. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1991;4:700-8.
90. Poston L. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Pharmacological Reports.* 2006;58:69-74.
91. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:202-3.

92. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1323-30.
93. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension.* 1997;30:247-51.
94. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *Clin Invest.* 1998;101:464-70.
95. Roberts JM, Edep ME, Goldfien A, Taylor RN. Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: morphological and biochemical evidence. *Am J Reprod Immunol.* 1992;27:101-8.
96. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome – a review. *Placenta.* 2004;25:72–78.
97. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factoralpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell ctivation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol.* 2004;164:1049–1061.
98. Fiore G, Florio P, Micheli L, Nencini C, Rossi M, Cerretani D, et al. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4205–4210.
99. Lentz SR. Does homocysteine promote atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1385-6.

100. Faraci FM and Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke*. 2004;35:345-347.
101. Raijmakers MT, Roes EM, Poston L, Steegers EA, Peters WH. The transient increase of oxidative stress during normal pregnancy is higher and persists after delivery in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(1):39-44.
102. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR and Haynes WG. Elevation of asymmetric dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Clin Sci*. 2001;100:161-167.
103. Austin RC, Lentz SR, Werstueck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Celi Death and Differentiation*. 2004;11:S56-S64.
104. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:4368-80.
105. Maynard SE, Min JY, Merchan J. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111:649-58.
106. Koga K, Osuga Y, Yoshino O. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2348-51.
107. Levine RJ, Maynard SE, Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350:672-83.

108. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1267-72.
109. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1541-7.
110. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology.* 2004;145:4838-45.
111. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642-9.
112. Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3052-4.
113. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol.* 2007;178:5949-56. Konakçı S, Kılıç B. İzmir’de sezaryen sıklığı ve buna etki eden faktörler. *T Klin Jinekoloj Obst*, 14(2):88-95, 2004.
114. Lubchenco, L.O., et al., Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics*, 1963. 32: p. 793-800.

115. Battaglia, F.C. and L.O. Lubchenco, A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 1967. 71(2): p. 159-63.
116. Gardosi, J., et al., Customised antenatal growth charts. *Lancet*, 1992. 339(8788): p. 283-7.
117. Seeds, J.W., Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol*, 1984. 64(3): p. 303-10.
118. Usher, R. and F. McLean, Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*, 1969. 74(6): p. 901-10.
119. McIntire, D.D., et al., Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*, 1999. 340(16): p. 1234-8.
120. Owen, P., A.J. Harrold, and T. Farrell, Fetal size and growth velocity in the prediction of intrapartum caesarean section for fetal distress. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. 04(4): p. 445-9.
121. Owen, P. and K.S. Khan, Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth retardation in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105(5): p. 536-40.
122. Jacobsson, B., et al., Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG*, 2008. 115(10): p. 1250-5.
123. Paz, I., et al., The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol*, 1995. 85(3): p. 452-6.
124. Minior, V.K. and M.Y. Divon, Fetal growth restriction at term: myth or reality? *Obstet Gynecol*, 1998. 92(1): p. 57-60.

125. Wu, Y.W., et al., Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics*, 2006. 118(2): p. 690-7.
126. Boulet, S.L., et al., Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195(6): p. 1571-7.
127. Perelman, R.H., et al., Developmental aspects of lung lipids. *Annu Rev Physiol*, 1985. 47: p. 803-22.
128. Laatikainen, T.J., I.J. Raisanen, and K.R. Salminen, Corticotropin-releasing hormone in amniotic fluid during gestation and labor and in relation to fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol*, 1988. 159(4): p. 891-5.
129. Owen, J., et al., Is indicated or spontaneous preterm delivery more advantageous for the fetus? *Am J Obstet Gynecol*, 1990. 163(3): p. 868-72.
130. Friedman, S.A., et al., Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 172(6): p. 1785-8; discussion 1788-92.
131. Tyson, J.E., et al., The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics*, 1995. 95(4): p. 534-8.
132. Campbell, S. and A. Thoms, Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*, 1977. 84(3): p. 165-74.
133. Salafia, C.M., et al., Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 173(4): p. 1049-57.

134. Dashe, J.S., et al., Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 2000. 96(3): p. 321-7.
135. Roza, S.J., et al., What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol*, 2008. 168(10): p. 1145-52.
136. Simpson, J.W., R.W. Lawless, and A.C. Mitchell, Responsibility of the obstetrician to the fetus. II. Influence of prepregnancy weight and pregnancy weight gain on birthweight. *Obstet Gynecol*, 1975. 45(5): p. 481-7.
137. Emanuel, I., et al., Intergenerational studies of human birthweight from the 1958 birth cohort. II. Do parents who were twins have babies as heavy as those born to singletons? *Br J Obstet Gynaecol*, 1992. 99(10): p. 836-40.
138. Klebanoff, M.A., et al., Preterm and small-for-gestational-age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 176(3): p. 521-6.
139. Rode, L., et al., Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol*, 2007. 109(6): p. 1309-15.
140. Abrams, B. and S. Selvin, Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol*, 1995. 86(2): p. 163-9.
141. Bansil, P., et al., Eating disorders among delivery hospitalizations: prevalence and outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*, 2008. 17(9): p. 1523-8.
142. Lechtig, A., et al., Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. Socioeconomic factors. *Am J Dis Child*, 1975. 129(4): p. 434-7.

143. Stein, Z. and National Institutes of Health (U.S.), *Famine and human development; the Dutch hunger winter of 1944-1945*. 1975, New York,,: Oxford University Press. xx, 284 p.
144. Shankar, A.H., et al., Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomised trial. *Lancet*, 2008. 371(9608): p. 215-227.
145. Dejin-Karlsson, E., et al., Association of a lack of psychosocial resources and the risk of giving birth to small for gestational age infants: a stress hypothesis. *BJOG*, 2000. 107(1): p. 89-100.
146. Stagno, S., et al., Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*, 1977. 296(22): p. 1254-8.
147. Pollack, R.N. and M.Y. Divon, Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol*, 1992. 35(1): p. 99-107.
148. Waterson, A.P., Virus infections (other than rubella) during pregnancy. *Br Med J*, 1979. 2(6190): p. 564-6.
149. Remington, J.S. and J.O. Klein, *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th ed. 2000, Philadelphia ; London: Saunders. xiv, 1507 p.
150. Freeman, K., et al., Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children. *BMC Pediatr*, 2005. 5: p. 23.
151. Khoury, M.J., et al., Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*, 1988. 82(1): p. 83-90.

152. Rochelson, B., et al., A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol*, 1990. 75(1): p. 59-63.
153. Bahado-Singh, R.O., et al., First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 176(5): p. 976-80.
154. Schemmer, G., et al., First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn*, 1997. 17(2): p. 155-9.
155. Schwendemann, W.D., et al., Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol*, 2009. 26(2): p. 135-7.
156. Kalousek, D.K., et al., Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet*, 1993. 52(1): p. 8-16.
157. Towner, D.R., et al., Confined placental mosaicism for trisomy 14 and maternal uniparental disomy in association with elevated second trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin and third trimester fetal growth restriction. *Prenat Diagn*, 2001. 21(5): p. 395-8.
158. Droste, S., Fetal growth in aneuploid conditions. *Clin Obstet Gynecol*, 1992. 35(1): p. 119-25.
159. Mastrobattista, J.M. and V. Gomez-Lobo, Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol*, 2008. 112(4): p. 919-32.
160. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ*, 2008. 337: p. a2332.

161. Groom, K.M., et al., Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 2009. 113(2 Pt 1): p. 332-8.
162. Cunningham, F.G., et al., Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. 163(2): p. 453-9.
163. Vidaeff, A.C., E.R. Yeomans, and S.M. Ramin, Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol*, 2008. 25(7): p. 385-97.
164. Haeri, S., et al., The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(3): p. 278 e1-5.
165. Chakravarty, E.F., D. Khanna, and L. Chung, Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol*, 2008. 111(4): p. 927-34.
166. Tongsong, T., K. Srisupundit, and S. Luewan, Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009. 104(3): p. 206-8.
167. Duvekot, J.J., et al., Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*, 1995. 85(3): p. 361-7.
168. Ness, R.B. and B.M. Sibai, Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195(1): p. 40-9.
169. Zhu, J.L., et al., Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*, 2007. 110(6): p. 1326-34.

170. Levine, J.S., D.W. Branch, and J. Rauch, The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002. 346(10): p. 752-63.
171. Lockwood, C.J., Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*, 2002. 99(2): p. 333-41.
172. Engel, S.M., et al., Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195(5): p. 1231 e1-11.
173. Stonek, F., et al., Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*, 2007. 110(2 Pt 1): p. 363-8.
174. Delpisheh, A., et al., A case-control study of CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms, pregnancy smoking and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009. 143(1): p. 38-42.
175. Pineles, B.L., et al., Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 196(3): p. 261 e1-6.
176. Aardema, M.W., et al., Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta*, 2001. 22(5): p. 405-11.
177. Ferrazzi, E., et al., Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxicischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction *Placenta*, 1999. 20(5-6): p. 389-94.

178. Harrington, K., et al., Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. 104(6): p. 674-81.
179. Morrow, R.J., et al., Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 161(4): p. 1055-60.
180. Economides, D.L. and K.H. Nicolaides, Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 160(2): p. 385-9.
181. Economides, D.L., et al., Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine starvation. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 161(4): p. 1004-8.
182. Economides, D.L., D. Crook, and K.H. Nicolaides, Hypertriglyceridemia and hypoxemia in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. 162(2): p. 382-6.
183. Beltrand, J., et al., Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(10): p. 4027-32.
184. Giannubilo, S.R., et al., Doppler analysis and placental nitric oxide synthase expression during fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008. 21(9): p. 617-22.
185. Akalin-Sel, T., et al., Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol*, 1994. 84(3): p. 439-44.

186. Arbeille, P., et al., Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol*, 1995. 21(7): p. 861-70.
187. Nijhuis, I.J., et al., Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000. 89(1): p. 27-33.
188. Rizzo, G., et al., Fetal cardiac and extracardiac flows preceding intrauterine death. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1994. 4(2): p. 139-42.
189. Gardosi, J. and A. Francis, Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(4): p. 309-17.
190. Jelks, A., R. Cifuentes, and M.G. Ross, Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynecol*, 2007. 110(4): p. 892-9.
191. Walraven, G.E., et al., Single pre-delivery symphysis-fundal height measurement as a predictor of birthweight and multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995. 102(7): p. 525-9.
192. Platz, E. and R. Newman, Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol*, 2008. 32(3): p. 140-7.
193. Smith, P.A., et al., Prenatal measurement of the fetal cerebellum and cisterna cerebellomedullaris by ultrasound. *Prenat Diagn*, 1986. 6(2): p. 133-41.
194. Dashe, J.S., et al., Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 2000. 96(3): p. 321-7.
195. Chauhan, S.P., et al., Intrauterine growth restriction and oligohydramnios among high-risk patients. *Am J Perinatol*, 2007. 24(4): p. 215-21.

196. Nicolaides, K.H., et al., Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. 162(2): p. 387-91.
197. Pardi, G. and I. Cetin, Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194(4): p. 1088-99.
198. Miller, J., S. Turan, and A.A. Baschat, Fetal growth restriction. *Semin Perinatol*, 2008. 32(4): p. 274-80.
199. Thornton, J.G., et al., Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. 364(9433): p. 513-20.
200. Kahn, B., et al., Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. *Obstet Gynecol*, 2003. 102(4): p. 685-92.
201. Baschat, A.A., et al., Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2007. 109(2 Pt 1): p. 253-61.
202. Goldenberg RL. The Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 002;100:1020-37.
203. Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol* 2008;61:1261-75.
204. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
205. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ ve ark. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010;125:4-15.
206. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489-97.

207. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K ve ark. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005;105:1084-91
208. Iams JD, Romero R. Preterm birth. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: normal pregnancies and problem pregnancies*. 5th ed. St. Louis: Churchill Livingstone 2007:668-712
209. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9
210. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003;110 Suppl 20:8-16.
211. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth *BJOG* 2003;110 Suppl 20:30-3
212. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD ve ark. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:562- 7
213. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA ve ark. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1317-24.
214. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1509-19.

215. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology* 1998;9:279-85.
216. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M ve ark. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:957-70.
217. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ ve ark. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1216-21
218. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver S ve ark. The Alabama Preterm Birth Project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:792-6.
219. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM ve ark. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995;85:553-7.
220. Iannucci TA, Tomich PG, Gianopoulos JG. Etiology and outcome of extremely lowbirth- weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1896–902.
221. Iams JD, Romero R. Preterm birth. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: normal pregnancies and problem pregnancies*. 5th ed. St. Louis: Churchill Livingstone 2007:668-712
222. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551–63.

223. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P ve ark. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet* 2001;18:245-49.
224. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997;89:368–72.
225. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F ve ark. Reproductive impact of congenital mullerian anomalies. *Human Reproduction* 1997;12:2277-81.
226. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with mullerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:229-37
227. Hossain R, Harris T, Lohsoonthorn V, Williams MA. Risk of preterm delivery in relation to vaginal bleeding in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:158-63.
228. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH ve ark. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160:118-25.
229. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C ve ark. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:775-81.
230. Klein LL, Gibbs RS. Infection and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005;32:397-410
231. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW ve ark. Clinical significance of intraamniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1339-45.

232. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol* 2005;32:523-59.
233. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F ve ark. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113:17-42.
234. P.C. Champe, R. A. Harvey. Lippincott's illustrated reviews serisi *Biyokimya*. 348.
235. Yoshio Y, Rintaro S, Shunji S ve ark. Relationship between plasma malondialdehyde levels and adenosine deaminase activities in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta* 2002;169-173
236. Aysun K, Ayşe K,ve ark. Maternal and fetal plasma adenosine deaminase, xanthine oxidase and malondialdehyde levels in pre-eclampsia. *Cell Biochemistry and Function* 2005;23:279-283.
237. Kafkaslı A, Karabulut AB ve ark. Clinical correlation between Adenosine Deaminase and preeclampsia severity. *The Journal of International Medical Research* 2006;34:247-255
238. Robert C. Pedersen and Arnold J. Berry. Sensitive, Optimized Assay for Serum AMP Deaminase. *Clin.Chem.*23/9, 1726-1733 (1977)
239. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusion: an aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1751-2.