

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK SIÇAN YAVRULARINDA
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Dr. Hülya SEÇKİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK SIÇAN YAVRULARINDA
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Dr. Hülya SEÇKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ömer CEVİT

SİVAS

2009

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında “TIPTA UZMANLIK TEZİ” olarak kabul edilmiştir.

- BAŞKAN** : Prof. Dr. Dilara İçağasioğlu
ÜYE : Prof. Dr. Asım Gültekin
ÜYE : Prof. Dr. Hayri Bozkurt Toksoy
ÜYE : Prof. Dr. Ömer Cevit
ÜYE : Prof. Dr. Mübeccel Arslan

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

28 / 04 /2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimimde katkısı olan, başta C.Ü.Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimi yapmamda katkıda bulunan, çalışmalarım sırasında büyük yardımlarını gördüğüm, uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım ve kıymetli hocam C. Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömer CEVİT'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve katkıda bulunan sevgili hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN'a ve C.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK'e, C.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Sema ARICI ve Doç. Dr. Esin YILDIZ'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca dostça bir çalışma ortamını paylaştığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm tüm arkadaşlarıma ve dostlarıma teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri sevgi ve sıcaklıklarını her zaman yanımda hissettiğim, bana ait tüm güzel şeyleri borçlu olduğum, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip, haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca, tezimin çeşitli aşamalarında katkılarını esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Yılmaz'a ve canım kızım Beyza'ya teşekkürler...

Bu tıpta uzmanlık tezi Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında “PREEKLAMPTİK SIÇAN YAVRULARINDA HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME” adlı 373 nolu tez projesi ile gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar (PIH).....	3
2.1.1. Kronik Hipertansiyon:	4
2.1.2. Preeklampsi- Eklampsi.....	5
2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi.....	6
2.1.4. Geçici Hipertansiyon.....	7
2.1.5. HELLP Sendromu:	7
2.2. Preeklampsiye yatkınlığı arttıran faktörler.....	7
2.3. Preeklampside Patofizyoloji.....	8
2.3.1. Preeklampside Plasental Bozukluklar	9
2.3.2. Trofoblastik İnvazyonun Yetmezliği ve Hipoksi	10

2.3.3.	Preeklampitik Plasentada Vasküler Zedelenme	13
2.3.4.	Preeklampitik Plasentada Artmış Oksidatif Stres ve Vazokonstriksiyon	13
2.3.5.	Oksidatif stres	14
2.4.	Preeklampside Morfolojik ve fonksiyonel organ değişiklikleri	15
2.4.1.	Kardiyovasküler sistem	15
2.4.2.	Santral sinir sistemi ve beyin	15
2.4.3.	Hematopoetik sistem	16
2.4.4.	Böbrekler:	16
2.4.5.	Karaciğer:	17
2.4.6.	Plasenta:	17
2.4.7.	Endokrin sistem	17
2.5.	Preeklampsinin Komplikasyonları	18
2.5.1.	Maternal Komplikasyonlar	19
2.5.2.	Fetal Komplikasyonlar	21
2.6.	İntrauterin Gelişme Geriliği	21
2.6.1.	İnsidans	23
2.6.2.	İntrauterin Gelişme Geriliğinin Sınıflandırılması	24
2.6.3.	Etyoloji	26
2.6.4.	Tanı	31

2.6.5.	Morbidite ve Mortalite	36
2.7.	Preeklampsi İçin Hayvan Modelleri	39
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1.	Gebe Sıçanların Elde Edilmesi	42
3.2.	Deney Hayvanlarının Çalışma İçin Hazırlanması	42
3.3.	Ağırlık ve İndirekt Kan Basıncı Ölçümü:	43
3.4.	Sıçan İdrar Örneklerinde Protein Ölçümü.....	44
3.5.	Işık Mikroskopisi ve İmmunhistokimyasal Çalışma (İHC):	44
3.6.	İstatiksel İnceleme	46
4.	BULGULAR.....	47
5.	TARTIŞMA.....	56
6.	SONUÇLAR	64
7.	Kaynaklar	65

ÖZET

Preeklampsi, hem maternal hem de fetal ölüme yol açabilen ve hamilelerin yaklaşık %5'inde görülebilen önemli bir hastalıktır. Preeklampsinin fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır ve bu nedenle önlenebilir etkin bir tedavisi yoktur. Bu çalışmanın amacı; sıçanlarda N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ile oluşturulan preeklampsi modelinde plasental dokularda anjiogenezisin uyarılmasında major rol oynayan vasküler endotyal growth faktör (VEGF)' ü ve hipoksinin indüklediği faktör-1 (HIF-1)'i immünhistokimyasal boyanma yöntemi ile araştırmak ve preeklampsinin fetüs gelişimi üzerine etkilerini saptamaktır. Preeklampsi, gebelik günü belirlenmiş albimino Wistar cinsi sıçanlara, gebeliğin 11. gününden itibaren 7 gün süreyle her gün L-NAME (50 mg/kg/gün, gavaj ile) uygulanarak oluşturulmuştur. Preeklampsi modelindeki hayvanlar (n=15) normotansif grupta (n=15) karşılaştırıldığında, preeklampitik sıçanların 20. gün sistolik ve diastolik kan basınçları (mmHg) sağlıklı gebe sıçanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Preeklampitik sıçanların 20. gün idrar örneklerindeki protein miktarı, sağlıklı gebe sıçanların 20. gün idrar örneklerindeki protein miktarından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Preeklampitik sıçanların gebeliğin 20. günündeki maternal ağırlıkları, sağlıklı sıçanların gebeliğin 20. günündeki maternal ağırlıklarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Preeklampitik sıçanların hem fetüs sayısı ve hem de ortalama fetal ağırlıkları, sağlıklı sıçanlara göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Preeklampitik sıçanların plasental dokularında VEGF ve HIF-1 ekspresyonu sağlıklı sıçanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Preeklampitik sıçanların fetal dokularıyla sağlıklı sıçanların fetal dokuları arasında histopatolojik fark izlenmedi.

Anahtar sözcükler: Preeklampsi, Sıçan Modeli, L-NAME

ABSTRACT

Preeclampsia is a significant disease caused both of maternal and fetal death and seen in about 5% of pregnant women. The pathophysiology of preeclampsia has been yet fully explained and thus no treatment is to be effective to prevent this disease. The aim of this study is to investigate vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), play a major role on stimulation of angiogenesis on placental tissues, by immunohistochemical stain method and to detect how preeclampsia affected the fetal growth on rats that preeclampsia model has been developed by N- nitro- L-arginin metil ester (L-NAME). On albimino Wistar type rats been determined pregnancy day, preeclampsia is developed by daily administration of L-NAME for 7 days beginning from 11st day of pregnancy. When preeclamptic animals (n=15) compared with normotensive group (n=15), the sistolic and diastolic pressure (mmHg) of preeclamptic rats was significantly higher than healthy rats on 20th day of pregnancy ($p<0.05$). The protein amount of urine samples of preeclamptic rats was significantly higher than healthy rats on same day ($p<0.05$). Maternal weights on 20th day of those were significantly lower than healthy rats ($p<0.05$). Both of fetus number and mean fetal weights of preeclamptic rats were significantly lower than healthy rats ($p<0.05$). VEGF and HIF-1 expression on placental tissues of preeclamptic rats was significantly higher than healthy ones ($p<0.05$). No histopathological difference was observed between fetal tissues of preeclamptic and healthy rats.

Keywords: Preeclampsia, Rat Model, L-NAME

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG : The Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists

AGA : Appropriate for Gestational Age

Anti-HLA-G : Anti-human leukocyte antigen- G

α -FP : Alfa- fetoprotein

CANSCORE: Clinical Assessment of Nutritional Status

DIC : Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu

EGF : Epidermal Growth Factor

Flt-1 : Fms- like tyrosine kinase

FM : Fetal Malnütrisyon

GSH-Px : Glutation peroksidaz

HELLP : Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, platelet sayısında azalma

H&E : Hematoksilen –eozin

HIF- 1 : Hipoksi induceble faktör- 1

HCG : Human koryonik gonadotropin

HPL : Human plasental laktojen hormon

IGF- 1 : İnsulin like growth factor- 1

İUGR : İntrauterin gelişme geriliği

İP : İntraperitoneal

LBW	: Low Birth Weight
L-NAME	: N- nitro- L-arjinin metil ester
MABP	: Ortalama Arter Kan Basıncı
MBG	: Marinobufagenin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	: Nitrik oksid
NOS	: Nitrik oksid sentetaz
PBS	: Fosfatlı tamponize salin
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PIGF	: Placental growth factor
PI	: Ponderal indeks
PIH	: Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
SGA	: Small for Gestational Age
SOD	: Süper oksit dismutaz
TGFβ-3	: transforming growth factor beta 3
TXA2	: Tromboksan
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Spiral arter kan akımı ve villöz yapıyı gösteren maternal-fetalyüzeyin şekli.	10
Şekil 2.2. Normal (a) ve preeklampitik (b) gebelikte endometriyumun trofoblastik invazyonu.	11
Şekil 2.3. İntrauterin Büyüme Geriliği Sınıflandırması	26
Şekil 3.A. Sezaryen	43
3.B. Fetus ve plasentalar.	43
3.C. Fetus, plasenta ve rezorbe olmuş gebelik materyali	43
Şekil 3.D. Tansiyon ölçümü için kuyrukların ısıtılması.	44
3.E. Kuyruk kaf metodu ile tansiyon ölçümü.	44
Şekil 4.1. Plasental trofoblastlarda VEGF ekspresyonu	53
4.2. Plasental trofoblastlarda HIF-1 ekspresyonu	53
Şekil 4.3-4 Fetal dokuların histopatolojik görüntüleri	54-55

TABLolar

	Sayfa
Tablo 2.1 Gebeliğin İndüklediği Hipertansif Hastalıkların Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti' ne göre sınıflaması	4
Tablo 2.2. Ağır ve hafif preeklampsinin ayrımı için kriterler.	6
Tablo 2.3. Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar	8
Tablo 2.4 Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar	19
Tablo 2.5 İUGR olan bebeklerde perinatal sorunlar	39
Tablo 4.1. Maternal Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı (mmHg) Değerleri	48
Tablo 4.2. Maternal İdrar Örneklerinde Protein Düzeyi	49
Tablo 4.3. Maternal ağırlık sonuçları	50
Tablo 4.4 Fetal sonuçlar	50
Tablo 4.5 Plasental sitotrofoblastlarda VEGF ekspresyonun skorları	51
Tablo 4.6 Plasental sitotrofoblastlarda VEGF ekspresyonunun sonuçları	51
Tablo 4.7 Plasental sitotrofoblastlarda HIF-1 ekspresyonun skorları	52
Tablo 4.8 Plasental sitotrofoblastlarda HIF-1 ekspresyonunun sonuçları	52

1. GİRİŞ

Her yıl gebeliğe bağlı hastalıklar nedeniyle birçok kadın yaşamını yitirmektedir. Hipertansif hastalıklar gebeliğin en sık karşılaşılan medikal komplikasyonudur. Bu hastalıklardan biri olan preeklampsi, hem maternal hem de fetal ölüme yol açabilen ve hamilelerin yaklaşık %5'inde görülebilen önemli bir hastalıktır. Preeklampsi, annede artan kan basıncı ve proteinüri, bebekte ise genellikle bunlara eşlik eden büyüme geriliğiyle karakterizedir (1).

Gebeliğin 2. yarısında veya erken postpartum dönemde görülen preeklampsinin fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak endotelial disfonksiyonun preeklampsi patogenezinde en önemli mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Arteriyollerin yetersiz adaptasyonu, uteroplental kan akımının azalmasına ve bu durum da lokal hipoksiye yol açmaktadır (2).

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, endotel hücreleri tarafından sentez edilip salgılanan önemli bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. NO yıkım ürünlerinin preeklampitik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplental ünitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Hastalığın patofizyolojisinde yatan bu görüşten yola çıkarak son yıllarda preeklampsi ve eklampside NO üzerinde değişik çalışmalar yapılmaktadır. Damar endotelinde bulunan nitrik oksid sentetaz (NOS) aracılığı ile oksijen mevcudiyetinde L-arjinin'den üretilen NO, normal bir gebelik süresince maternal serumda artış göstermekte ve gebelik süresince damar tonüsünün kontrolü ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol almaktadır (4, 5). Preeklampitik kadınlarda NO azalması, plasental perfüzyonun azalmasına ve kan basıncının artmasına neden olur. Çeşitli laboratuvar çalışmalarında gebe sıçanlarda N-nitro-L arjinin metil ester (L- NAME) ya da diğer NO sentetaz inhibitörleri uygulanarak oluşturulan modellerde, periferik ve renal vazokonstriksiyon, glomerüler proteinüri, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve artmış fetal morbiditeyle birlikte hipertansiyon geliştiği de bulunmuştur (6-9).

Başarılı bir gestasyon için implantasyon ve plasentasyon sırasındaki damar gelişimi çok önemlidir. Plasentasyon sırasındaki vasküler yetmezlik ve hipoksi, preeklampsi gibi obstetrik komplikasyonlara neden olmaktadır. Bunun yanında plasenta anjiogenezinin regülasyonu ve plasental hipoksi hakkında bildiklerimiz çok azdır. Dolayısı ile NO ve damar gelişim faktörleri olan vasküler endotyal growth faktör (VEGF) ve hipoksinin indüklediği faktör-1 (HIF-1) arasındaki ilişkinin gösterilmesi, preeklampsinin etyopatogenezini açıklamada ve daha iyi hayvan modellerinin geliştirilmesinde faydalı bilgiler verebilecektir. Bu çalışmanın amacı; sıçanlarda L-NAME ile oluşturulan preeklampsi modelinde plasental dokularda anjiogenezisin uyarılmasında major rol oynayan VEGF ve HIF-1'i immünohistokimyasal boyanma yöntemi ile araştırmak ve preeklampsinin fetüs gelişimi üzerine etkilerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar (PIH)

Gebelik öncesi tansiyon ölçümleri normal olan bir kadında, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen, özellikle gebeliğin son altı haftasında daha sık görülebilen hipertansiyon olarak tanımlanabilir. PIH, primigravidlerde %14-20, multiparlarda %5.7-7.3, kronik hipertansif gebelerde %25 oranında görülür. Gebelikte ölümlerin %15'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (10).

Amerika Obstetrik ve Jinekologlar Koleji Terminoloji Komitesi (The Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists :ACOG), gebelikte hipertansiyon tanısı için klasik olarak, 20. gebelik haftasından sonra 6 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümde tansiyon arterial değerlerinin 140/90 mmHg ve üzerinde saptanması ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik basınçta 30 mmHg veya daha fazla, diastolik basınçta 15 mmHg veya daha fazla yükselme tesbitini gerekli görmektedir (11).

Kalbin çalışma yükünün göstergesi, Ortalama Arter Kan Basıncı (MABP) dır. Kalbin çalışmak zorunda olduğu direncin ölçümünde yararlanılır.

$$MABP= [Sistolik Kan Basıncı + (Diastolik kan basıncı x 2)] /3$$

Bu formülle TA= 140/90 mmHg olan bir hastanın Ortalama Arter Basıncı 106-107 mmHg olur. 106 mmHg üstü değerler hipertansiyon varlığını gösterir.

Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti'nin kabul ettiği sınıflama sistemi günümüzde halen geçerliliğini korumakta olup pek çok klinik tarafından kullanılmaktadır. Tablo 2.1'de kabul edilen sınıflandırmaya dair veriler sunulmuştur (12).

Tablo 2.1.Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti'nin kabul ettiği sınıflama sistemi (12)

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

*AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrojenaz Cre: Kreatinin Plt: Platelet

2.1.1. Kronik Hipertansiyon:

Gebelikte kronik hipertansiyon sıklığının %1 oranında olduğu bildirilmektedir. Kronik hipertansiyon gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzeri olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca

puerperyum ve sonrası kan basıncı yüksekliğinin devam ettiği durum da kronik hipertansiyon olarak adlandırılabilir (13). Kronik hipertansif gebelerde preeklampsi gelişsin veya gelişmesin IUGR veya fetal ölüm gelişme ihtimali çok yüksek olarak bildirilmektedir (14).

2.1.2. Preeklampsi- Eklampsi

Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesine rağmen, primigravidlerde %10-14, multigravidlerde ise %5.7-7.3 arasında bildirilmiştir. Avrupa'da ise bu oran nulliparlar için %2-7 arasında değişebilmektedir (15).

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra oluşan gebeliğe özgü bir hastalıktır. Ulusal Hipertansiyon Eğitim Programı Çalışma Grubu (The National High Blood Pressure Education Program Working Group) gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri gelişmeksizin yüksek kan basıncı gelişmesi ve postpartum kan basıncı düzeylerinin normale döndüğü olguları tarif etmek için “gebeliğin indüklediği hipertansiyon” terimini önermiştir (12). Çalışma grubu tarafından oluşturulan kriterlere göre hipertansiyon, gebe kadında gebelik öncesi kan basıncının normal olması ve gebeliğin 20. haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha yüksek veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek olması şeklinde tanımlanmıştır. Gestasyonel hipertansiyonlu kadınların dörtte birinden fazlasında proteinüri gelişir. Proteinüri, üriner sistem enfeksiyonu dışlandıktan sonra 24 saatlik idrarda 0.3 g veya daha fazla veya en az 4 saat arayla yapılan iki farklı idrar test çubuğunda 1+ veya daha fazla protein bulunmasıdır. Preeklampsi, hipertansiyon ve proteinüri ile tanımlanan ve hatta ödem, görme bozuklukları, baş ağrısı ve epigastrik ağrı gibi çok sayıda diğer semptom ve bulgularla ilgili olabilecek bir sendromdur.

Preeklampsi ağır ve hafif olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu ayrımın doğru ve kesin olarak yapılması klinik olarak önemli olabilir. Ağır preeklampsi ve hafif preeklampsinin ayrımı için kriterler Tablo 2.2' de sunulmuştur.

Tablo 2.2. Ağır ve hafif preeklampsinin ayrımı için kriterler.

Bulgu	Hafif	Ağır
Diastolik kan basıncı	< 100 mmHg	>110 mmHg
Proteinüri	Eser-1+ arası	2+ ve üzeri
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Üst karın ağrısı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülziyon	Yok	Var (eklampsi)
Kreatinin	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciğer enzim artışı	Minimal	Belirgin
İntrauterin Gelişme Geriliği	Yok	Var
Pulmoner ödem	Yok	Var

Eklampsi, preeklampsili bir kadında yeni başlangıçlı “grand mal” tipi epileptik nöbetlerin olması şeklinde tanımlanır. Eklampsi dışında nöbetlerin diğer nedenleri arteriyovenöz malformasyon kanaması, rüptüre anevrizma veya idiyopatik epilepsiyi içermektedir. Bu tanılar yeni başlayan nöbetlerin doğumdan 48-72 saat sonra geliştiği vakalarda daha olasıdır (12).

2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Daha önceden hipertansif olduğu bilinen gebelerde sistolik kan basıncında 30 mmHg veya üzerinde artış, diastolik kan basıncında 15 mmHg veya üzerinde artış olması ya da ortalama arteriel basınçta 20 mmHg veya üzerinde artış olmasıdır. Bütün bu bulgulara tanı için şart olmayan ancak tanıya yardımcı olan proteinüri ve ödem eklenebilir. Kronik hipertansiyonun hafif şeklinde preeklampsi oranı %5.2–

18.8 arasında iken, şiddetli şeklinde bu oran %54–100 olarak değişmektedir. Bu hastalarda kullanılan antihipertansif tedavi preeklampsi gelişmesini engellemede yetersiz kalabilmektedir (17).

2.1.4. Geçici Hipertansiyon

Gebelik esnasında veya doğum sonrası ilk 24 saat içinde ortaya çıkan ve on gün içinde normale dönen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Preeklampsinin diğer bulguları yoktur. Bu durumun ileride kronik hipertansiyon gelişmesi açısından risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (13, 16).

2.1.5. HELLP Sendromu:

Yukarıdaki sınıflamalara ilave olarak preeklampsi ve eklampsililerin %20' sinde görülen hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, platelet sayısında azalma (HELLP) ile karakterize bir durumu ifade etmektedir. Beyin ve böbrekler başta olmak üzere pek çok organ tutulumu olabilir. Bu duruma yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC) eşlik edebilir (17). HELLP sendromu gelişen hastalarda kötü fetal sonuçlar görülmektedir. İntrauterin ölüm oranı %19.3 yenidoğan dönemindeki ölüm oranı %17.4, IUGR oranı %31,6'dır (18).

2.2. Preeklampsiye yatkınlığı arttıran faktörler

Preeklampsi genellikle ilk gebelikte görülür. Çoğul gebelikler, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, gebelik öncesi diyabetes mellitus (DM), vasküler ve bağ doku hastalıkları, nefropati, antifosfolipid antikor sendromu, obezite, dislipidemi, yüksek testosteron ve homosistein düzeyi, 35 yaş ve üzeri gebelikler ve Afrika-Amerika ırkından olmak diğer risk faktörleri arasındadır (16, 19, 20). Genetik ve çevresel faktörlerin preeklampsi riski ve insidansı üzerine rolü net olarak belli değildir (16).

Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar incelendiğinde kadına, erkeğe ve fetüse ait faktörler olmak üzere üçe ayrılabilir. Tablo 2.3' de preeklampsi için risk faktörleri görülebilmektedir.

Tablo 2.3. Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar

Hasta	Partner İle İlgili Faktörler	Fetüs İle İlgili Faktörler
Yaş	Tek eşlilik	Çoğul gebelik
Nulliparite	Sınırlı sperm maruziyeti	Hidrops fetalis
Daha önce preeklampsi geçirmiş olmak	Donör inseminasyon	Kromozom anomalileri (trizomi 13 triploidi)
Ailesel preeklampsi anamnezi	Oosit donasyonu	Mol hidatiform
Esansiyel hipertansiyon	Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olmak	
Bazı spesifik renal hastalıklar		
Obesite		
Trombofililer		
Otoimmün hastalıklar (SLE), Diabetes Mellitus		

2.3. Preeklampside Patofizyoloji

Çok yaygın olarak görülen bir hastalık olmasına ve birçok literatür plasentada trofoblastik invazyonun derecesi üzerine odaklanmasına rağmen preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Preeklampsinin nedeni olarak tek bir faktör gösterilememiştir. Bozulmuş prostaglandin I₂ (PGI₂)–tromboksan (TXA₂) dengesi ve nitrik oksit metabolizması, artmış oksidatif stres, vazokonstriktör ajanların üretimi, değişmiş plasental sitokin yapımı ve plasenta tarafından üretilen diğer toksik bileşiklerin oluşumu gibi birçok etken preeklampsideki endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Bunun gibi plasental faktörlerin maternal vasküler hücreler (örn. endotel hücreleri, nötrofiller ve trombositler) üzerine etkileri, mevcut maternal risk faktörleri (vasküler, renal ve metabolik hastalıklar), immün bozukluklar ve genetik faktörlerle birleştiğinde gebelikte preeklampsi gelişimi için gerçek risk faktörleri

ortaya çıkar (2, 21, 22).

Vazopressör ajanlara karşı damarların artmış sensitivitesi nedeniyle oluşan yoğun vazospazma sekonder olarak tüm organlara giden kan akımı azalmıştır. Perfüzyon daha ileri aşamada koagülasyon kaskatının aktivasyonu ile daha da bozulur. Ayrıca intravasküler alandan sıvı kaybıyla plazma volümü daha da azalır (2, 23, 24).

2.3.1. Preeklampside Plasental Bozukluklar

Preeklampsi, sadece plasenta varlığında oluşur ve plasentanın çıkarılması ile iyileşme gösterir. Preeklampşik ekstrauterin gebeliklerde yalnız fetüsün çıkarılması yetersiz kalmış; semptomlar plasenta doğurtuluncaya kadar devam etmiştir (25).

İnsan plasentasında, maternal kan direkt sinsityotrofoblastlar arasında yüzer. Normal oksijen ve besin transportu, atıkların temizlenmesi, hormon sekresyonu ve netice itibariyle fetal gelişim için normal trofoblast fonksiyonu çok önemlidir. Ancak, plasentadaki bazı biyokimyasal bozuklukların preeklampsi patofizyolojisine katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Örneğin:

1. Plasentada artmış vazokonstriktör ve azalmış vazodilatatör üretimini gösteren kanıt vardır.
2. Preeklampside hem plasental redoks hem de antioksidan durumunun değiştiğini gösteren kanıt vardır ve
3. Plasental sitokin üretiminin şeklinin değiştiğini gösteren kanıtlar vardır (25).

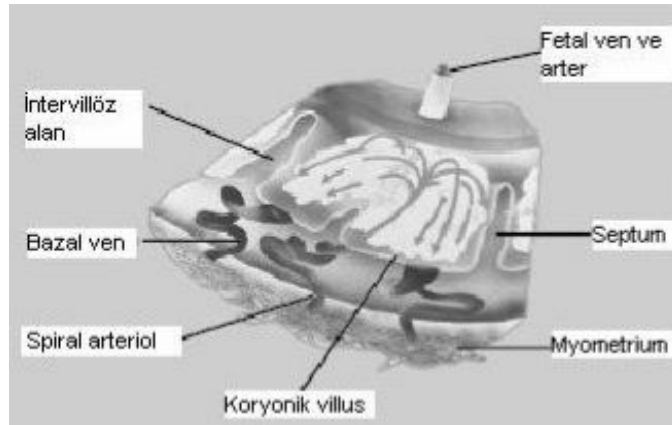
Uzun süren ve şiddetli preeklampside plasental hipoperfüzyon ve iskeminin patolojik bulguları gösterilmiştir. Bu bulgular ortak olmamakla beraber, hastalığın klinik şiddeti ile korele olduğu görülmüştür (25-27). Gebe primatlarda uterin kan akımının kesilmesiyle proteinüri oluşturulmuştur (24). Bu gözlemler plasental iskeminin erken ve uyarıcı bir olay olduğunu göstermektedir. Fakat plasental iskeminin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Örneğin uterin hipoperfüzyon

temeline dayanan hayvan çalışmalarında preeklampsinin multiorgan tutulum bulguları oluşturulamamıştır (28).

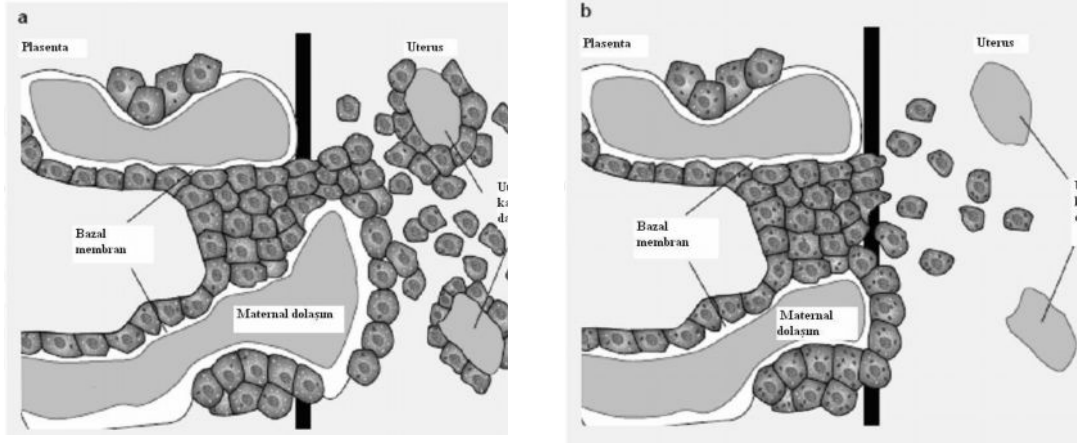
2.3.2. Trofoblastik İnvazyonun Yetmezliği ve Hipoksi

Normal gebelikte, spiral arterlerin lümen çapı oldukça genişlemiş ve duvarları çok az düz kas içerecek şekilde yeniden şekillenmiştir. Bu değişiklikler myometriyumun iç üçte birindeki damarlara kadar uzanarak intervillöz alana geniş çaplı ve düşük dirençli akım sağlar. Bu değişiklikler fetal trofoblastların maternal damarlara endovasküler invazyonu ile ilgilidir (2) (Şekil 2.1).

Trofoblast invazyonu normal gebelikte 20-22. haftaya kadar tamamlanır. Ancak, preeklampsi olgularında bu zamana kadar uterin spiral arteriollerin sitotrofoblast invazyonu tamamlanmamış ve spiral arterler muskuloelastik yapısını kaybetmede yetersiz kalmıştır (21, 24) (Şekil 2.2).



Şekil 2.1. Spiral arter kan akımı ve villöz yapısını gösteren maternal-fetal yüzeyin şekli. (Lancet 2000; 356: 1260–65’den alınmıştır.)



Şekil 2.2. Normal (a) ve preeklampitik (b) gebelikte endometriyumun trofoblastik invazyonu. (Molecular Medicine Today, 1998: 286-291'den alınmıştır.)

Sonuç olarak plasental hipoksi ve azalmış plasental perfüzyon preeklampsideki esas problemlerdir. Fox ve Path (29), trofoblastlar üzerine hipoksinin etkisini inceledikleri çalışmada düşük O₂ ile inkübe edilen villusların değişken sinsityal dejenerasyon ve sitotrofoblast hücrelerinin sayısında belirgin artış olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlem in vivo olarak preeklampitik plasentada artmış sitotrofoblast proliferasyonu ile uyumludur. Fisher ve ark. (30), in vitro organ kültür modelinde hipoksinin sitotrofoblastların “invazif” fenotipli hücelere dönüşmesini bloke ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca, invazif fenotip belirteçleri olan anti-integrin $\alpha 1$ ve anti-HLA-G (anti-human leukocyte antigen-G) yapımı incelenmiş ve hipoksik sitotrofoblastların integrin $\alpha 1$ üretmediğini gösterilmiştir (30).

Uteroplasental yetmezliğin patogenezinde anjiyogenik büyüme faktörlerinin muhtemel rolleri pek çok kez çalışılmıştır. Desidual makrofajlar tarafından VEGF üretimi ile intermediate ve ekstravillöz trofoblastlardaki flt-1 (fms-like tirozin kinaz) reseptör varlığı sonucunda makrofajlar ile T ve B hücre reseptörleri tarafından büyüme faktörlerinin ekspresyonu, preeklampsi ve IUGR'deki ekstravillöz trofoblast invazyonunun engellenmesinden sorumlu tutulmuştur (28).

Bilindiği üzere VEGF, anjiyogenezin uyarılmasında anahtar role sahip endotele özgün bir mitojendir, aynı zamanda preeklampside düzeylerinin azaldığı gösterilmiş olan nitrik oksit ve prostasiklin adlı sinyal moleküllerinin üretimini

uyararak vazodilatasyona neden olur. Faaliyetleri, yüksek afiniteli reseptör olan tirozin kinazlarla kontrol edilir. Bunlardan biri de flt-1 olup sadece vasküler endotel yüzeyinde tanımlanır; endojen bir protein olan sFlt-1 (VEGF reseptörü-1 olarak da bilinir.)'e dönüştükten sonra hücre zarına yapışamaz ve maternal kana salıverilir. Dolaşımında VEGF' ye bağlanıp onun endojen reseptörlerle etkileşmesini önler; sFlt-1 ayrıca VEGF ailesinin bir üyesi olan ve esas olarak plasentada yapılan plasental büyüme faktörüne (PlGF) bağlanır ve etkilerini antagonize eder (28)

Genetik yapıları modifiye edilerek renal VEGF üretimi %50 oranında azaltılan farelerde glomerüler endotelyoz ve proteinüri gözlenmiştir. sFlt-1 preeklampitik kadınların plasenta ve kanlarında normal gebelere göre daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Hipertansiyon ve proteinüri oluşmadan 5 hafta kadar önce sFlt-1 düzeylerinin arttığı ortaya konmuştur. Normal gebeliklerde 35. haftadan doğuma kadar olan dönemde sFlt-1 düzeylerinde belirgin bir artış olsa da preeklampitik gebelerde söz konusu artış 20. gebelik haftasından sonra olmaktadır. Her iki grupta da doğumdan sonra sFlt-1 düzeyleri hızlı bir şekilde düşmekte olup, bu da enzimin büyük oranda plasenta kökenli olduğuna işaret etmektedir. SFlt-1 düzeyleri, preeklampitik gebelerde proteinürinin şiddeti ile de doğrudan ilişkili bulunmuştur. Bir adenoviral vektör kullanılarak sFlt-1 geninin gebe farelere transfer edilmesi, preeklampsinin klasik patolojik renal lezyonu olan glomerüler endotelyoza yol açmakta ve söz konusu farelerde hipertansiyon ve proteinüri gelişmektedir. Bu verilerden yola çıkarak; artmış sFlt-1 düzeylerinin, VEGF ve PlGF'ü nötralize ederek preeklampsideki maternal sendromun patogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği söylenebilir. Burada kısaca PlGF' den de söz etmek gerekirse, VEGF ailesinden plasentaya spesifik bir anjiyogenetik faktör olduğu ve sFlt-1'e zıt olarak preeklampsinin başlangıcından 9-11 hafta önce azalmaya başladığı, hipertansiyon ve proteinüri gelişiminden 5 hafta kadar önce belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (28).

Plasental hipoksi normal plasenta gelişimi ve patolojisinde önemli rol oynar. Hipoksi ile indüklenen transkripsiyon faktörleri, HIF-1 α ve -2 α sayısız genlerin regülasyonuna öncülük eden insan plasentasını da içeren birçok dokuyu uyaran hipoksinin major transduktörleridir (31-33). Gebeliğin ilk 3 ayında rölatif hipoksik çevreyle uygun şekilde hem HIF-1 α hem de -2 α proteini sinsiyo-trofoblast, villöz

trofoblast ve fetoplasental damar sisteminde artmıştır (34-36). 1.trimester sonunda kan akımı ve plasental oksijenizasyon artmaya başlayınca (35, 36) , HIF- α proteinleri uygun şekilde azalmaktadır (36).

HIF-1 α ve -2 α proteinleri primer olarak sinsityotrofoblast çekirdekleri ve fetoplasental kan damarlarının bulunduğu preeklampitik plasentada anlamlı şekilde artmıştır. Çünkü preeklampitik plasentadaki villöz dokular in vitro olarak oksijenasyon üzerinde HIF-1 α ve -2 α 'yı uygun şekilde azaltmayı başaramaz, bu metabolik anormallik in vivo olarak artışlara katkıda bulunur (37). Preeklampitik plasentada HIF- α proteinlerin artması erken gestasyonel dönemde trofoblast invazyonunun bozulmasına öncülük eden plasental fonksiyonu bozan sayısız genin düzensizliğine ve geç gestasyon döneminde endotelyuma zararlı olan çeşitli proteinlerin olgunlaşmasına katkıda bulunduğu muhtemeldir.

2.3.3. Preeklampitik Plasentada Vasküler Zedelenme

İnfarktlar, kanamalar, ateros ve villöz doku nekrozunu içeren plasental vasküler değişiklikler preeklampsi/eklampsi olgularında ortak özelliklerdir. Trofoblastlarca vazokonstriktör maddelerin fazla yapımı sonucu meydana gelen vasküler hasar plasental perfüzyonu belirgin olarak azaltır. Plasental damarlarda artmış köpük hücreleri, artmış lipid peroksidasyonun sonucu olabilir. Artmış lipid peroksidasyonu, vazokonstriktör ajanların salınımına neden olur (2, 21).

2.3.4. Preeklampitik Plasentada Artmış Oksidatif Stres ve Vazokonstriksiyon

Aterosklerozda endotelial değişikliklerin oksidatif stresi uyarmasının patolojik olarak önemli olduğunu gösteren yeni hipotezler vardır (21). Aterojenik dislipideminin bir parçası olan LDL (low density lipoprotein)'ler proteoglikanlara bağlandıkları subendotelial alana daha kolay girebilirler ve diğer LDL'lerden daha uzun kalırlar. Düşük yoğunluklu LDL (Small dense LDL) kalıtsal olarak daha kolay okside olur özelliğindedir. Subendotelial alanda dolaşımdaki antioksidanlardan korunurlar ve okside LDL oluştururlar. Okside LDL oldukça reaktiftir ve membran protein ve fosfolipidlerini değiştirir ve monositleri uyaran sinyal moleküllerinin yapımını artırır. Monositler okside LDL' leri alıp köpük hücreleri ve sonunda

aterosklerozun özelliği olan damar duvarındaki yağlanmayı oluştururken okside LDL tarafından oluşturulan membran hasarı endotel fonksiyonunu değiştirir (21).

Ateroskleroz ve diyabetik vaskülopatide olduğu gibi oksidatif stres, preeklampsinin de bir komponentidir (21). Normal plasentada gebelik yaşı ilerledikçe süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz'ın antioksidan aktiviteleri giderek artarken, lipid peroksit üretimi azalmaktadır. Preeklampitik plasentada daha fazla lipid peroksit ve daha az Vitamin E düzeyi, Vitamin A, β -karoten, SOD ve glutation peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi saptanmıştır. Antioksidanlar, dokuları reaktif oksijen ürünleri ile hasarlanmaya karşı korumada önemli oldukları için, antioksidanların azlığı ve düşük antioksidan enzim aktivitesi nedeniyle preeklampside süperoksit (SO) ve diğer reaktif oksijen metabolitlerinin yapımı artmıştır (22, 38).

Trofoblastlar lipid peroksitlerin ana kaynağıdır. TXA2 ve PGI2 gibi bazı prostanooidlerin yapımını artıran siklooksijenazın uyarılması lipid peroksitlerin etkileri arasındadır. Lipid peroksitler, PGI2 sentazı inhibe edip PGI2 yapımını da azaltırlar. Bu, TXA2 / PGI2 oranının artmasına neden olur. Bu dengesizliğin maternal hipertansiyona, trombosit agregasyonunda artışa ve uteroplazental kan akım azalmasına katkısı olduğuna inanılır (2, 24, 39). Artmış lipid peroksidasyonu proteinlere endotelial geçirgenliği artırabilir ve endotel hücre zarına yağ asitlerinin yapışmasını artırır. Renal glomerüllerde endotel permeabilitesindeki değişim, proteinüriye ve sistemik dolaşımda kapillerlerin permeabilitesinin artması, ödeme neden olur. Lipid peroksitler ve oksidanlar ayrıca birlikte trombus oluşumuna neden olan trombin yapımında artış ve antitrombin III (AT III) düzeyinde azalmaya neden olabilirler.

2.3.5. Oksidatif stres

Toplam oksidan üretimi antioksidan kapasiteyi aştığında oksidatif stres oluşur. Önceki çalışmalar, reaktif oksijen türevleri (ROT) kardiyovasküler bozukluklarla giden hiperlipidemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi hastalıkların başlangıç ve progresyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir (40, 41). Hipertansiyonun pek çok formunda artmış nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazlardan türemiş ROT'lar oksidanlarla endotelial NOS'ların

birleşmesini engelleyen mekanizmayı tetikler (41). Migrasyondaki inflamatuvar hücreler ve/veya vasküler hücrelerce üretilen ROT'lar her hücre tipi üzerinde farklı fonksiyonel etkilere sahiptir (40). Bu etkiler endotelial disfonksiyon, renal tübül sodyum transportu, hücre büyümesi, migrasyon, enflamatuvar gen ekspresyonu ve matriks regülasyonudur. ROT, vasküler endotelial, düz kas ve renal tübül hücre fonksiyonunu düzenleyerek renal basınç, natriürezis ve kan basıncının ayarlanmasında rol oynar (42, 43). Giderek artan çeşitli hayvan modellerindeki deneysel bulgular göstermektedir ki ROT'lar sodyum duyarlı hipertansiyonda rol oynamaktadır (40, 43). İnsan hipertansiyonunda oksidatif stresin önemi belirsizdir. Hipertansiyonda total oksidan üretimi ile antioksidan kapasite arasında dengesizlik, hepsinde olmamakla birlikte bazı raporlarda bildirilmiştir (40). Ayrıca pek çok çalışma, düşük doz vitamin E ve C' nin kan basıncı üzerinde az veya hiç etkisi olmadığını göstermiştir (40).

2.4. Preeklampside Morfolojik ve fonksiyonel organ değişiklikleri

2.4.1. Kardiyovasküler sistem

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir (44). Hipovolemi vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklampitik gebelerde, tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur (45). Preeklampitik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları, vazospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da artacaktır. Preeklampitik gebeler volüm yüküne hassas oldukları kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer.

2.4.2. Santral sinir sistemi ve beyin

Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere

oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklamptik konvülziyonlardan sonra ise hastaların %75'inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur (46). Bu hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ise lokal ödem ve kanama ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir.

2.4.3. Hematopoetik sistem

Bütün preeklamptik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Görülen patolojiler şunlardır; trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma, hemoliz. Preeklampsi-eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülmektedir, ancak doğumdan birkaç gün sonra normal seviyeye çıkar. Trombositopeninin derecesi her hastada farklıdır. Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmuştur (47). Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. AT III seviyesi ise azalmıştır (48). Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde DIC görülmektedir. DIC' te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır (49). DIC'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (50). Hemolizin oluş mekanizması; vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde şizositosis ve ekinositosis görülmüş, bu değişiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir.

2.4.4. Böbrekler:

Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Fakat preeklamptik hastalarda normal gebelere kıyasla renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon hızı %32 oranında azalır. Preeklamptik hastalardan alınan renal

biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir. Bu hastaların glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelere ait depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından glomerüler kapiller endoteliyozis adı verilmiştir (51). Glomerüler değişiklikler ancak postpartum haftalar sonra normale dönebilmektedir.

2.4.5. Karaciğer:

Preeklampsi ile birlikte görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir durum olan HELLP sendromu tariflenmiştir. Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematomlara neden olabilmektedir (18).

2.4.6. Plasenta:

Preeklampsi olgularında uteroplental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate, rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklampitik hastaların uteroplental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılır. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir (24).

2.4.7. Endokrin sistem

Normal gebelikte renin, anjiyotensin ve aldosteron artarken, preeklamptiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiyotensin ve aldosterona karşı direnç varken preeklamptikler ise hassastır. Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış

vardır (52, 53). Bu olgularda vasodilatatör etkili PGE2 ve PGI2 miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili PGF2 miktarı artmıştır (54).

Human koryonik gonadotropin (HCG) seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür (55).Yapılan bir araştırmada normal gebeler ile karşılaştırıldığında, preeklampsik gebelerde beta HCG değerini daha yüksek bulunmuştur; hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark bulunmamıştır. Yine preeklampside human plasental laktojen hormon (HPL) konsantrasyonu azalmış, atriyal natriüretik peptid ise yüksek bulunmuştur (56).

2.5. Preeklampsinin Komplikasyonları

Preeklampsi ve eklampsi, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir olgudur. Preeklampsiklerde %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklampsiklerde %13-37,9 arasında değişmektedir (57). Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir (Tablo 4). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın (52), eklampside bu oran %0-17.5 arasında değişmektedir (52, 57, 58).

Tablo 2.4 Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar :

Anne	Fetus
Serebral Hemoraji	Ablasyo Plasenta
Kortikal Körlük	IUGR
Retina Dekolmanı	Fetal Asfiksi
Hepatik Rüptür	Perinatal Ölüm
D.I.C.	Prematürite
Pulmoner Ödem	Respiratuar Distress Sendromu,
Akut Renal Kortikal Nekroz	İntraventricüler Hemoraji
Ablasyo Plasenta	Bronkopulmoner Displazi
Maternal Ölüm	Nekrotizan Enterokolit
Oligohidramnios	Konvülziyon
Eklamptik konvülziyonlar	
HELLP Sendromu	

2.5.1. Maternal Komplikasyonlar

Eklamptik Konvülziyonlar: Eklampsi, preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülziyonların eklenmesi olup, preeklamptik hastaların %1'inde oluşur. Konvülziyonlar serebral korteks kökenlidir, santripedaldır. Yüzden ve üstten başlayarak bütün çizgili kaslara yayılır. Çizgili kasın istem dışı kasılmalarına solunum kasları ve diyafragmanın katılması ile solunum durur, anoksi gelişir. Çene kaslarının sürekli kasılması ile dil ısırılabilir, hatta bazen kopabilir. Gebelerde konvülziyonlar genellikle öncü belirtiler sonrasında olabildiği gibi bazen de baş ağrısı, vizüel bozukluklar, ödem, proteinüri ve hipertansiyon gibi uyarıcı belirtiler olmadan aniden gelişebilir. Konvülziyonlar gelişmeden önce görülebilen uyarıcı semptomlar; şiddetli ve sebat eden baş ağrısı, görmede bulanıklık, fotofobi, irritabilite, geçici mental değişiklikler, epigastrik ağrı, bulantı ve kusmadır. Eklampsi, % 0,5-14 oranında mortaliteye yol açıp, intraserebral hemoraji en sık rastlanan ölüm sebebidir (46).

Perinatal mortalite %10-28 oranında olup, kısmen prematürite ve fetal

gelişme geriliğine bağlıdır. Eklampsideki ölü doğumların çoğu, ablasyo plasenta yüzündendir. Perinatal mortalite açısından ise Douglas ve Redman (59) 1992 yılında İngiltere’de rapor edilen 383 eklampsi vakasını incelediler. Çalışılan 411 total doğum arasında, 14 ölü doğum ve 16 neonatal ölüm vardı (Perinatal mortalite %7,3 idi.). Perinatal ölümlerin çoğu (30 vakanın 24’ü) 1500 gr altı doğumlar idi. Yenidoğanların 100 tanesi (%28’i) gestasyon yaşına göre küçük (SGA: Small for Gestational Age) idi.

İntraserebral Hemoraji: Preeklampsinin nadir bir komplikasyonu olmakla birlikte preeklampsiden ölen kadınların otopsilerinde sık rastlanan bir bulgudur. Hayvan deneylerinde, önceden normal kan basıncı hayvanlarda diyastolik basıncın 120 mmHg’ya yükseltilmesi intraserebral hemoraji riski yaratmaktadır. Dolayısıyla diyastolik basıncın 110 mmHg’dan fazla olduğu olgularda antihipertansif tedavinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır (10)

Körlük: Nadir bir komplikasyon olup retinal veya serebral ödeme ya da arteriyel spazma sekonder olarak gelişir (15)

Akut Tübüler Nekroz: Böbreklerin yetersiz perfüzyonundan oluşur. Renal vazokonstriksiyon ve hipovolemi, şiddetli preeklampsinin yaygın elemanlarıdır. Birçok şiddetli preeklampitik gebede oligüri oluşur, bununla birlikte akut tübüler nekrozun olabileceği şiddette olgulara sık rastlanmaz (51)

Subkapsüler Hematom: Hepatik iskemi sonucu oluşup hemoraji aşırı olabilir ve nadiren hepatik rüptürle sonuçlanabilir (18)

Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem: Şiddetli preeklampsilerde sol ventrikül yetmezliği olabilir. Pulmoner kapiller wedge basınç yaklaşık 20-25 mmHg olduğunda saf kardiyojenik pulmoner ödem kendini gösterir. Bu hastalarda sık rastlanan düşük kolloid onkotik basınç veya artmış kapiller permeabilite, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına neden olur. Uzamış oksitosin infüzyonu ile dengesiz ve yanlış sıvı tedavisi de pulmoner ödem oluşumunu kolaylaştırır (15)

Trombositopeni: Şiddetli preeklampsilerde %10 oranında gözlenir. Trombosit

tüketiminin mekanizması tam olarak anlaşılammakla, birlikte endotel hasarı ile oluşan aşırı trombin aktivitesine sekonder olarak intravasküler tüketimin olduğuna inanılmaktadır (47)

Akut Dissemine İnvasküler Koagülopati: Şiddetli preeklampsilerde olabilen ablasyo plasenta olgularında, tromboplastin gibi prokoagülanların salınımına bağlı olarak akut koagülopati oluşabilir (49)

2.5.2. Fetal Komplikasyonlar

Yapılan bir araştırmada; diyastolik kan basıncının >95 mmHg olması durumunda fetal mortalitenin 4 kat arttığı saptanmıştır. Hipertansiyonun belirgin proteinüri ile birlikte olması ise bu oranı 7 kat arttırmaktadır. Preeklamptik kadınlarda; uterusun plasental kısım damarlarında endotel ve düz kas kaybı gibi normal fizyolojik değişiklikler oluşmaz. Histolojik çalışmalar desidual damar lezyonlarının, rejekte edilmiş transplante böbreklerin damarlarında gözlenen lezyonlara benzediğini göstermektedir. Bu değişiklikler; plasental perfüzyonda azalma ve sonuçta intrauterin gelişme geriliğine yol açmaktadır. Gelişme geriliği, şiddetli preeklampside sık rastlanan bir komplikasyon olup, bir çalışmada hastaların %56'sında olduğu gözlenmiştir. Şiddetli preeklamptiklerde doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu %40'lık bir prematürite oranı yaratmaktadır. Yine şiddetli preeklamptiklerde sık rastlanan ablasyo plasenta da perinatal mortalite oranını artıran nedenlerden biridir. Ayrıca kullanılan antihipertansifler de perfüzyon basıncında aşırı düşme sonucu fetusu yetersiz kanlanma riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Böylece preeklampsinin kendisi kadar preeklampsisi için uygulanan değişik tedavi rejimleri de perinatal mortalitenin artmasından sorumlu olmaktadır (52).

2.6. İntrauterin Gelişme Geriliği

IUGR, perinatal mortalitenin ikinci sıklıktaki nedenidir. Bu nedenle, normal gelişme gösteren fetustan 6-20 kez daha fazla perinatal mortalite görülmektedir. Perinatal komplikasyonların bir kısmı, engellenebilir komplikasyonlardır. Bunun temelinde IUGR fetusların önceden tespit edilmesi yatmaktadır (60).

Büyüme ve gelişmesini tamamlamadan doğan bebeklere ait literatürler 1940'lara kadar uzanır (61). Ancak küçük yenidoğanın modern kaynaklarda tanınması ve tanımlanması 1919'dadır, doğum ağırlığı 2500 gramın altında doğan tüm çocuklara "prematüre" denilmesi önerilmiştir (62). 1919-1962 yılları arasında 2500 gramın altında doğan tüm bebekler "prematüre" olarak tanımlanırdı (63). Ancak intrauterin büyüme ve gelişmenin bireysel farklılıklar gösterdiği ve gestasyon yaşına uygun seyretmediğinde fetal ölüme dahi neden olabileceği, 1967 yılında Battaglia ve Lubchenko'nun yayınından sonra (64) yaygın kabul görmüştür. Bu yayında SGA'lı bebekleri, gebelik yaşına göre ağırlıkları 10. persentilin altında olarak tanımlamışlardır.

1963'te Denver'dan Lubchenko ve çalışma arkadaşları, büyümenin normal değerlerini ortaya koyma çabası içerisinde, gebelik yaşı ile doğum ağırlıklarının ayrıntılı karşılaştırmışlardır (65).

Fetal Malnütrisyon (FM) ise, ne İUGG ne de SGA ile eş anlamlı değildir. İUGG ve/veya SGA olan bebekte Fetal Malnütrisyon bulunması şart değildir. Biri diğeri olmadan da meydana gelebilir. Fetal Malnütrisyon klinik olarak cilt altı yağ dokusunun ve kas kitlesinin normal miktara ulaşamaması ya da belirgin intrauterin kaybı ile karakterizedir. Fetal Malnütre bir bebeğin kilo, boy ve baş çevresi normal sınırlarda olabilir veya olmayabilir (66, 67).

Gestasyon yaşına uygun büyüme ve gelişme göstermemiş bebekler için fetal malnütre bebek, IUGR olan bebek, SGA bebek gibi birçok isim verilmiştir. Günümüzde bunların farklı veya benzer etyolojik faktörlerle oluşabileceği ve aslında farklı durumları ifade ettikleri gösterilmiştir (68).

Intrauterin Gelişme Geriliği: Fetusun büyüme potansiyelini olumsuz yönde etkileyen faktörler nedeni ile fetal büyüme paterninin gerekenden düşük olmasıdır (68).

Gestasyonel Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı (Small Gestational Age): Bebeğin kilosunun, gestasyon yaşına uygun olarak saptanmış toplum normallerinin altında [-2SD (Standart Deviasyon = Standart Sapma), < %5, < %10, < 3. persentil]

olmasıdır (61, 65, 69, 70, 71). Bu normaller kullanıldığında patolojik büyüme geriliği olmayan ancak normal genetik varyasyonlar nedeni ile küçük olan bebek SGA kabul edilir.

İUGR tanımı genetik büyüme potansiyeline ulaşamamış ama AGA (Appropriate for Gestational Age: Gestasyon yaşına uygun) olarak tanımlanmış bebekleri de içine alır (68, 72-74).

İUGR olan bebeklerin tümü SGA olmadığı gibi, SGA bebekler de İUGR'ne neden olan olumsuz faktörlerle hiç karşılaşmamış olabilir (66, 68).

FM ise, ne İUGR ne de SGA ile eş anlamlı değildir. İUGR ve/veya SGA olan bebekte FM bulunması şart değildir. Biri diğeri olmadan da meydana gelebilir (66, 75).

İUGR olan bebekler simetrik ve asimetrik diye ikiye ayrılırlar. Bu ayrımın amacı büyüme potansiyeli azalmış bebekle, FM'a bağlı olarak büyümesi duraklamış olanı ayırmaktır (74, 76).

FM her ülkede ve her türlü sosyoekonomik düzeyde görülebilecek bir durum olarak ilk defa Usher tarafından tanımlanmıştır (66, 74, 77). FM herhangi bir doğum kilosunda ortaya çıkabilir. FM klinik olarak cilt altı yağ dokusunun ve kas kitlesinin normal miktara ulaşamaması ya da belirgin intrauterin kaybı ile karakterizedir. Fetal Malnütre bir bebeğin kilo, boy ve baş çevresi normal sınırlarda olabilir veya olmayabilir (66).

2.6.1. İnsidans

Toplumdaki SGA insidansı, SGA'yı tanımlamada kullanılan kriterlere göre değişir. İngiltere'de tüm canlı doğumların %7'si düşük doğum ağırlıklı (Low Birth Weight: LBW) iken 1/3 SGA'dır. Fakir ve malnütrisyonun olduğu ülkelerde tüm canlı doğumların %50'si LBW, bunların da 2/3'ünün SGA olduğu tahmin edilir (72).

-2SD sıklıkla %2,5 düzeyine tekabül ettiğinden 10. persentilin altı SGA olarak alındığında tanımlama sınırları içine giren bebeklerin büyük kısmı diğer

sınıflamada SGA olmayacaktır (67).

Hollanda’ da yapılan bir çalışmada 37 gestasyon haftasını tamamlamış 2991 canlı doğan bebekten 374’ünün (%12,5), Amsterdam gelişme eğrilerine göre, 10. persentilin altında olduğu saptanmıştır (78).

Hacettepe Üniversitesi’nin 1980 yılında Ankara Doğumevi’nde yaptığı 1018 olguluk bir seride SGA insidansı %8,9 olarak bulunurken, Hacettepe Üniversitesi Devamlı Bakım Ünitesi’nde yatan prematürelere %28’nin SGA olduğu saptanmıştır (79).

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 1 Temmuz 1993–30 Nisan 1994 tarihleri arasında olan canlı doğumlar değerlendirilmiş ve SGA insidansı %7,63 olarak bildirilmiştir (80).

Amerika Birleşik Devletleri’nde SGA insidansı %5-20 olarak bildirilirken, FM insidansı %2-3 oranında tespit edilmiştir. Gelişmekte olan ülkeler için bu oran % 8- 10 olarak tahmin edilmiştir (77).

Oklahoma Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada 1382 canlı doğan bebekten 153 (%11)’ü SGA olarak saptanmış olup 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yayınlanmıştır (67).

Preterm bebeklerde neonatal mortalite hızı yüksek olmasına rağmen SGA bebeklerde fetal ölüm hızı artmıştır. Neonatal ölüm riski ise aynı ağırlıktaki bir AGA bebeğe göre SGA bebekte daha azdır. Ölümlerin en sık sebebi ise asfiksi olup yaşayan SGA bebeklerde gerek yenidoğan dönemi ile ilgili, gerekse daha sonra pek çok problem olmaktadır. SGA bebeklerde ekstrauterin büyüme hızları yavaş ve büyümeyi yakalama oranları düşüktür. Nörolojik ve fiziki gelişimleri geri kalabilmektedir (67).

2.6.2. İnrauterin Gelişme Geriliğinin Sınıflandırılması

IUGR olan bebeklerin ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi, büyüme geriliğine yol açan nedenlerin zamanlamasına ilişkin fikir

verebilir. Buna göre simetrik ve asimetrik IUGR olmak üzere iki ayrı tip IUGR tanımlanabilir (Şekil 2.3).

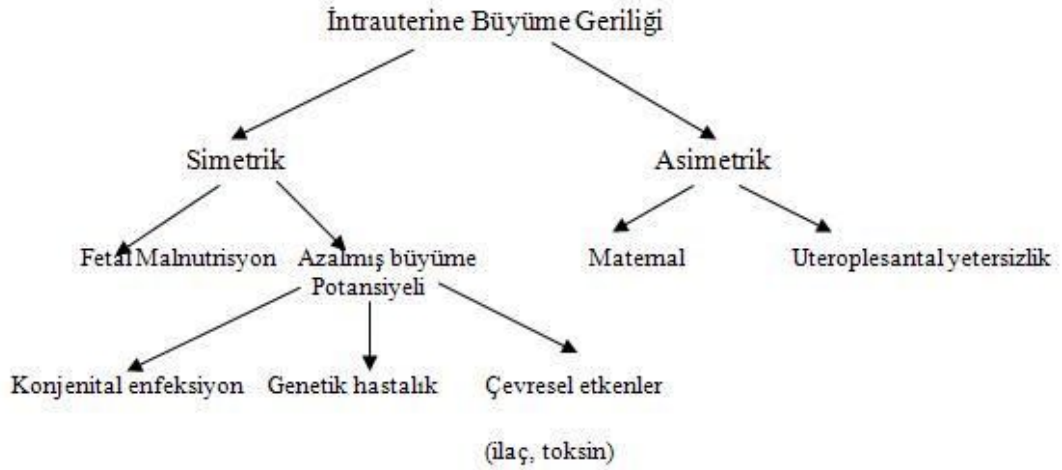
Simetrik İUGR: Ağırlık, boy ve baş çevresi orantılı olarak küçüktür ve fetal büyüme hücresele hiperplazinin hakim olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiştir. Tüm IUGR olan bebeklerin yaklaşık %20-30'u bu gruba girer. Baş çevresi, boy ve ağırlık genel olarak aynı persentillerdedir veya baş çevresi mikrosefalideki gibi vücuda oranla nispeten küçüktür. Başka bir neden olmaksızın yapısal etyolojiye bağlı olanlarda vücudun orantılı olarak küçük olması dışında özellik yoktur. Derialtı yağ dokusu normaldir, dismorfik bulgu yoktur. Ancak kromozom anomalileri, konjenital enfeksiyonlar veya çeşitli konjenital sendromlara bağlı simetrik büyüme geriliği olan bebeklerde neden olan hastalığın özgül bulguları (trizomilerin tipik görüntüsü, intrauterin enfeksiyonlarda karaciğer ya da dalak büyüklüğü, sarılık, deri döküntüleri, göz patolojileri, vb.) saptanabilir (66, 81).

Asimetrik İUGR: Boy ve baş çevresi korunurken ağırlık, gestasyona göre düşüktür. Büyüme geriliği 24-25. haftadan sonra ortaya çıkmıştır. Gebeliğin son trimesteri, hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği dönemdir. Bu dönemde, özellikle uteroplasental nedenlerle fetusun beslenmesinin bozulması asimetrik gelişme geriliğine neden olur. Beyin büyümesi korunurken adrenal, derialtı yağ dokusu, retikuloendotelial sistem, karaciğer büyümesi ve glikojen depolanması geri kalır. Gestasyon yaşına göre düşük ağırlıklı yenidoğanların yaklaşık %70-80'i bu gruptadır. Asimetrik gelişme geriliği olan bebeklerde deri kıvrımı kalınlığında azalma tanıda önemli bir bulgudur. Baş gövde ve ekstremitelere göre büyük, sütürler açık, ön fontanel geniştir. Yüz zayıftır ve "yaşlı adam yüzü" görünümü vardır. Derialtı yağ dokusu azalmıştır, deri kurudur, pullanma ve soyulmalar görülebilir. Verniks kazeoza azalmış veya hiç yoktur. Karın çökük, göbek kordonu incedir. Ekstremiteler ince ve yağ dokusu azalmıştır, tırnaklar uzun, el ve ayaklar gövdeye göre büyük görünür. İn utero mekonyum pasajı sık olduğundan deri, tırnaklar ve göbek kordonu mekonyumla boyanmış olabilir.

Simetrik ve asimetrik İUGR'de hidrosefali veya mikrosefaliye neden olacak sebepler de değerlendirilmelidir. Simetrik ve asimetrik İUGR vakaları, tüm gebelik

süresince görülen fetal büyüme anormalliklerinin iki uç fenotipini oluşturur (66, 81).

Simetrik İUGR olan bebeklerde postnatal büyüme uygun beslenmeye rağmen geri kalabilir. Fetal malnütrisyona bağlı olan gelişme geriliklerinde ise postnatal periyotta uygun beslenme sağlanırsa hızlı bir büyüme olabilir (66)



Şekil 2.3. İntrauterin Büyüme Geriliği Sınıflandırması

2.6.3. Etyoloji

2.6.3.1. Fizyolojik Olan Nedenler

Anneye Ait Fizyolojik Nedenler:

- Annenin boyunun kısa olması ve gebelik öncesi kilosunun düşük olması (61, 82).
- Annenin yaşının büyük veya çok küçük oluşu (>35yaş veya <20 yaş).
- Daha önceki gebeliklerinin sayısı (Primiparite veya grandmultiparite risk oluşturur) (81, 83, 84, 85).
- Annenin kendisinin SGA olarak doğmuş olması (61, 81, 86).
- Annenin gebelik süresince yüksek rakımda (deniz seviyesinden yüksek) bulunması (61, 81, 83).

Fetusa Ait Fizyolojik Nedenler:

- Bebeğin Cinsiyeti (Erkek bebekler doğumda kızlara göre 140 gr daha ağır olurlar) (86).
- Kalıtsal Faktörler: Bazı ırklarda (Asyalı ve zencilerde) doğum ağırlığı diğerlerine göre düşüktür (85). SGA bebek sahibi kadınların kız kardeşlerinin de SGA bebek doğurma şansları yüksektir (87).
- Multipl gebelikler: Bebeklerin toplam ağırlığı 3 kilograama ulaştığında büyüme yavaşlar. Büyüme kısıtlılığı ikizlerin %10-50'sinde rapor edilmiştir. (68, 81).

2.6.3.2. Patolojik Olan Nedenler

Anneye Ait Patolojik Nedenler:

Uteroplazental Vasküler Yetersizlik: Kronik hipertansiyon (88), DM (89), tekrarlayan antepartum kanamalar, renal hastalıklar (68, 81), orak hücreli anemi (61, 81), kollajen doku hastalıkları (90), siyanotik kalp hastalıkları (81, 91), antifosfolipid antikor sendromu (81), Preeklampsi (66).

Anneye Ait Kronik Hastalıklar: Astım Bronşiale (92), tüberküloz (92), anemi (61)

Beslenme Durumu: Akut beslenme bozukluğu son trimesterde ortaya çıkarsa fetal büyümeyi yavaşlatır (93). Daha erken dönemde ölü doğum nedenidir (94). Malnütrisyonun sık olduğu ülkelerde kronik beslenme bozukluğuna rastlanır. Ancak bu ülkelerde adolesan dönemde başlayan ve kısa aralıklarla tekrarlayan gebeliklere, annenin gebelik süresince ağır işlerde çalışmasına da sık rastlanıldığından fetusun etkilenmesinde primer hangi faktörün rol oynadığına karar vermek güçtür. (93, 95, 96). Gebeliğin ikinci yarısında yapılacak uygun beslenme programı ile bebeklerin kilo alımları arttırılabilir (93). Ortalama veya düşük ağırlıklı kadınlarda, gebelik boyunca yetersiz kilo alımı fetal büyüme kısıtlılığına eşlik edebilir. İkinci trimesterde yetersiz kilo alımı belirgin şekilde azalmış doğum ağırlığı ile ilişkilidir(93).

Açlığın fetal büyüme üzerine etkileri en iyi, Hollanda'da Alman ordusunun gebe kadınlar da dahil tüm yurttaşlar için günlük besin alımını 600 kcal ile sınırladığı 1944 yılı kışında belirlenmiştir. Kıtık 28 hafta devam etmiştir ve ortalama doğum

ağırlığında 250 gr. azalma olmuştur. Her ne kadar doğum ağırlığında ortalamada düşük bir azalma olmuşsa da fetal mortalite oranları belirgin olarak artmıştır (81).

Diyetteki Spesifik Eksiklikler: Çinko (Zn) düzeyinin düşüklüğü önemlidir. Zn plasentada etkili bir vazodilatatördür ve prostoglandin sentezinde rol alır (97, 98). Bakır ve Magnezyum düzeylerindeki düşüklüğün İUGR'ne neden olup olmadığı tartışmalıdır (61). Ayrıca vitamin A düzeyi de İUGR olan bebeklerde düşük bulunmuştur (74, 99).

Sigara Kullanımı: Sigara içimi en sık maternal sebeptir. Annenin sigara içimi plasental kan akımının azalması ve uteroplasental damarların gelişiminin inhibisyonu nedeniyle veya direkt fetal toksik etkilerden dolayı İUGR'ne neden olabilir (66). Bebeğin doğum ağırlığı içilen sigara sayısı ile direkt orantılıdır. Anne 15 sigara /günden fazla tüketiyorsa, erişilen doğum ağırlığı olması gerekenden 300 gr daha az olur (68, 85, 87, 100, 101) . Otuzbeş yaş ve üzerinde olup sigara içen annelerin bebekleri, 25 yaş ve altında olup sigara içen annelerin bebeklerine göre daha fazla risk altındadır (82).

Alkol Kullanımı: Hasar doza bağımlıdır. Gebeliğin ilk haftalarında günlük 10 gr. alkol alınması doğum ağırlığında 225 gr. azalmaya neden olur (102, 103).

İlaç Kullanımı: Antimetabolitler ve alkilleyici ajanlar (61), warfarin, antikonvülzanlar (hidantoin, trimetadon ve barbitüratlar) (83, 97, 98), steroidler, bağımlılık yapan ilaçlar (kokain, eroin, marihuana) (83, 102, 103), Thalidomid (93), , amfetamin (104) vs. kullanımı büyüme ve gelişme problemlili bebeklerin doğmasına neden olur.

Tedavi amacıyla ya da kaza sonucu radyasyona maruz kalma

Sosyoekonomik Düzey: Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda beslenme bozukluklarına sık rastlandığından ve sigara, alkol vb. madde kullanımı da bu toplumlarda yaygın olduğundan beraberinde intrauterin büyüme ve gelişme problemlerine sık rastlanması beklenen bir durumdur. Yine bu toplumlarda sosyoekonomik yetersizlik nedeni ile annelerde ortaya çıkan ruh sağlığı ile ilgili

sorunlarında intrauterin yaşamı olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (83, 93, 105).

Ekstrauterin Gebelik: Uterusun dışında yerleşen fetus genellikle büyüme kısıtlılığı gösterir. Ayrıca bazı maternal uterus malformasyonları da fetal büyüme kısıtlılığı ile bağlantılı bulunmuştur (76)

Plasentaya Ait Patolojik Nedenler:

Doğum ağırlığı, plasentanın ağırlığı ve villusların yüzey alanı ile ilişkilidir (106). Azalmış doğum ağırlığı ile ilgili plasental problemler;

- İkiz gebeliklerde, optimal olmayan implantasyon yeri nedeni ile ve anormal vasküler anastomozlar sayesinde fetuslardan biri donör gibi davranarak besinlerden daha fazla faydalanıp diğerinde beslenme bozukluğuna neden olabilir.
- Koryoanjioma
- Nedeni bilinmeyen veya TORCH nedeni ile oluşmuş villit.
- Avasküler villus
- İskemik villöz nekroz
- Vaskülit (Desidual arterit).
- Multipl infarktlar
- Sinsitiyal düğümler
- Kronik separasyon (Abruptio placentae)
- Placentanın ağırlığı veya yüzey alanında azalma.
- Hidatiform değişiklikler
- Tek umbilikal arter, fetal damarlarda tromboz
- Placentanın circumvallata (68).

Fetusa Ait Patolojik Nedenler:

Kromozomal Anomaliler: Fetal büyümede duraklaması olan bebeklerin %2'sinde kromozomal anomalilere rastlanır. Bunlar; Trizomi 8, 13, 18 ve 21, Turner Sendromu v.b. leridir (79, 83). Otozomal trizomili fetusların, plasentalarının tersiyer stem villuslarında azalma vardır. Böylece hem plasental yetmezlik hem de anormal hücrel büyüme ve farklılaşma sıklıkla karyotip anomalileri ile giden ciddi fetal büyüme kısıtlılığına katkıda bulunabilir. Her ne kadar Trizomi 21'li çocuklarda postnatal büyüme gecikmesi belirginse de, fetal büyüme kısıtlılığı genelde hafiftir. Trizomi 21'e eşlik eden hafif ve değişken büyüme kısıtlılığının aksine Trizomi 18'li fetuslar hemen daima ağır bir şekilde etkilenmişlerdir. Bir miktar büyüme kısıtlılığı da sıklıkla Trizomi 13'lü fetuslarda görülür fakat genelde Trizomi 18'deki kadar ağır değildir. Büyüme kısıtlılığı, Turner sendromu (45, X0 veya gonadal disgenezi) veya Klinefelter Sendromu (47, XXY) ile birlikte görülmez. Trizomi 16 ise; spontan abortuslarda en sık görülen trizomidir ve her zaman değilse de genelde, nonmozaik durumlarda fetus için ölümcüldür. Plasentadaki trizomi 16 lekeleri-plasentaya sınırlanmış mozaizim denir- daha önceden açıklanamamış birçok fetal büyüme kısıtlılığı vakasına eşlik edebilen plasental yetmezliğe yol açar. Bu gebeliklerde, kromozom anomalisi plasentaya sınırlanmıştır (83).

Konjenital Anomaliler: Vakaların %5-15'inde de konjenital anomaliler saptanır (107). Anensefali, iskelet displazileri, VATER Sendromu, Cornelia de Lange Sendromu, Prader Willi Sendromu, Osteogenesis imperfekta, Akondroplazi vb. leri (68). Bu durum konjenital anomalili bebeklerde uterin kan akımının düşük bulunması ile açıklanır. Ayrıca bu gözlem plasentanın gelişmesinde fetusun da etkisi olduğunu düşündürür (83, 93).

Konjenital İnfeksiyonlar: Vakaların %5'inde intrauterin enfeksiyona rastlanır. Bunlar; Rubella, CMV (Sitomegalovirüs), Herpes virüs (HSV), Varicella Zoster Virüs (VZV) enfeksiyonları, Sifiliz, Toksoplazmozis, Malaria, Chagas Hastalığı olabilir (83, 93, 105). Rubella ve CMV en iyi bilinenleridir. Fetal büyümeyi etkileme mekanizmaları bu iki viral enfeksiyon için farklı gibi görünmektedir. Sitomegalovirüs direkt sitoliz ve fonksiyonel hücrelerin kaybı ile ilişkilidir. Rubella enfeksiyonu küçük damarların endotelini yıkarak vasküler yetmezliğe neden olur. Konjenital Rubella enfeksiyonları büyümeyi de kötü etkileyebilir. Listeriosis, tüberküloz ve sifilisin fetal büyüme kısıtlılığına neden olduğu bildirilmiştir. Paradoks bir şekilde sifilis vakalarında ödem ve perivasküler enflamasyondan dolayı plasenta hemen daima ağırlık ve boyut olarak artmıştır. Toksoplazma fetal büyümenin tehlikeye girdiği en sık görülen protozoa enfeksiyonudur, fakat konjenital malaria da aynı sonucu oluşturabilir (83).

Endokrin Nedenler: Fetal tiroksin, insülin, insülin benzeri polipeptidlerin eksikliği (IGF-I ve II) (61, 108).

Metabolik Nedenler: Pankreatik agenezi, Galaktozemi, Hipofosfatazia, Konjenital Lipodistrofi, Generalize Gangliosidozis tip I (61, 68, 74).

2.6.4. Tanı

Fetal büyümedeki duraklama veya yavaşlamayı erken ve doğru olarak saptamak için bazı metodlar geliştirilmiştir. Ancak yine de bu metodların kullanılabilirlikleri ile yararlılıkları hakkında pek çok farklı yayın vardır.

2.6.4.1. Prenatal Tanı

Anamnez ve Muayene Yöntemleri: Eğer kadın son adet tarihinden eminse %89 olasılıkla doğum tarihi (14 gün hata ile) saptanabilir. Ancak oral kontraseptif kullanıyorsa ya da adetleri düzensizse yanlış payı artar (109). Basit sorular (anne tarafından fetal aktivitenin ilk tespit edildiği zaman) ve muayeneler (fundus yüksekliğinin düzenli aralıklarla ölçülmesi) tanıya yardımcı olabilir. Fundus yüksekliği ölçümünün yüksek riskli toplumlardaki duyarlılığı %76 iken, düşük riskli

toplumlardaki duyarlılığı %56'dır (61). Gebelik boyunca dikkatlice yapılmış, seri fundus yüksekliği ölçümü gebelik yaşını belirlemek için basit, güvenli, ucuz ve hata payı az olan bir tarama yöntemidir (83).

İyi bir anamnez, kesin bilinen son adet tarihi, düzenli aralıklarla yapılan fizik muayeneye rağmen intrauterin büyüme ve gelişmesinde problem olan bebeklerin ancak %50'si prenatal tanı alır (68, 110, 111).

Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri:

Amniotik Sıvı İçeriğindeki Değişiklikler: Ultrasonografide fetus gestasyon yaşına uygun boyutların altında bulundu ise ve amnion sıvısında fosfatidil gliserol varsa ve köpük testi matürse bebek %80-100 olasılıkla SGA' dır (112, 113). Yine fetusun büyümesi olumsuz etkilenmişse amnios sıvısında C peptid, hidrokspirolin, katekolamin düzeyi düşük bulunur (61, 74).

Annenin Kan ve İdrar Analizleri: Fetüsün gelişmesi etkilendi ise ve beraberinde plasentada kronik villit ya da vasküler değişiklikler varsa anne serumunda alfa-fetoprotein (α -FP) yüksek bulunur (114).

IUGR olan bebeklerin annelerinin idrarında Epidermal büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor = EGF) düşük bulunmuştur. Bunun nedeni olarak IUGR olan bebeklerde akciğer ve plasentada EGF bağlanması artışı gösterilmiştir (61). IUGR'li fetus doğuran annelerde hematolojik değişiklikler de olur. Annelerin lökositlerinde adenozin difosfat (ADP) yapımı, fosfofruktokinaz aktivitesi, RNA (Ribonükleik asit) ve hücre boyutları ile fetal malnütrisyon arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma gebeliğin birinci yarısı tamamlanınca anneden alınacak kan örneği ile FM tanısının konulabileceğini göstermektedir (80, 110). Anne serumunda karoten, çinko, kolesterol ve bazı aminoasit (aspartik asit, serin, alanin, tirozin, arjinin) düzeylerinde azalma ile FM ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (115-117).

Annede estriol, HPL ve gebelikle ilgili diğer proteinler bakılabilir, ancak güvenilir değildir (68).

Ultrasonografi: IUGR saptamakta oldukça yararlı bir yöntemdir (93). Bununla birlikte birinci trimesterden sonra normal gebeliklerde de görülen bireysel ve etnik etkilenmelerden dolayı daha sonraki dönemde yapılan ultrasonografinin gestasyonel yaşı tespit etmede zayıf bir tanı yöntemi olduğuna dair yayın da vardır (93). Fetal büyüme parametreleri (baş topuk mesafesi, baş çevresi, biparietal çap, abdominal çevre, baş ve abdomen hacmi, femur uzunluğu), anomaliler, oligohidroamnios ultrasonografi ile tespit edilebilir (68, 118, 119, 120, 121).

Asimetrik IUGR düşünülen vakalarda umblikal ven hizasından yapılan abdominal çevre ölçümlerinin de kullanılması önerilmektedir (74, 122). Abdomen çevresi ölçümleri, çoğu otör tarafından en güvenilir fetal boyut indeksi olarak kabul edilmiştir (83, 123, 124).

Ortalama amniotik sıvı çapının düşüklüğünün (<30 mm) FM'ü saptamada yardımcı olduğu gösterilmiştir (125). Oligohidroamniyos ile IUGR arasındaki bağlantı uzun zamandan beri fark edilmiştir. Amniyotik sıvının en geniş cebi dikey boyutu 2 cm'in altına düştüğünde perinatal mortalite anlamlı olarak artar.

Doppler Velosimetresi: Anormal umblikal arter Doppler velosimetresi- artmış empedans olarak görülen tersine dönmüş veya olmayan diastol sonu akım ile karakterizedir- IUGR ile bağdaştırılmıştır. Nonstres testler veya biyofizik profilleri gibi diğer fetal değerlendirme teknikleri ile birlikte Doppler velosimetresinin de kullanılması 2000 yılında American College of Obstetricians and Gynecologist tarafından öngörülmüştür (83). Dopplerle maternal ve fetal dolaşımdaki akım hızları saptanabilir. Bu yöntemle IUGR oluşumunda rolü olduğu düşünülen maternal ve fetal vasküler direnç IUGR oluşmadan saptanabilir (126).

2.6.4.2. Neonatal Tanı

Gestasyon yaşının belirlenmesi, sağlık istatistiklerinin standardizasyonu, yenidoğan bebeğin klinik değerlendirilmesi, prematüre ve fetal malnütrisyonlu bebekleri birbirinden ayırmak için gereklidir. Gestasyon yaşı, son menstruel dönemin başlangıcından itibaren doğuma kadar geçen süredeki tamamlanmış hafta olarak kabul edilir (Naegle formülü). Bunun için intrauterin gelişmenin değişik evrelerinde

gelişim özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir.

Gestasyon yaşının tayininde, güvenilir son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografisi gibi bilgiler kullanılmakla beraber Dubowitz veya Novak Ballard yöntemleri ile çeşitli fizik muayene bulguları ve nörolojik değerlendirme sonucu elde edilen gebelik yaşı değerlendirmeleri de kullanılmaktadır. Bir kısım araştırmacılar ise 26-34. gebelik haftası arasındaki prematüre lensin ön vasküler kapsülünün değerlendirilmesi ile gebelik yaşının doğru bir şekilde belirlenebileceğini bildirmektedir (127).

Gebelik yaşının belirlenmesi için fizik ve nörolojik muayene kriterlerinin birlikte değerlendirildiği Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı puanlama sistemi 1970'li yıllarda en çok kullanılan yöntemdi. Fizik muayene kriterleri doğumdan hemen sonra gebelik haftasının belirlenmesi için kullanılabilmesine rağmen, nörolojik muayene kriterlerinin değerlendirilebilmesi için bebek istirahat ve uyanık olmalıdır. Asfiktik doğum, primer nörolojik hastalığı olan veya annede kullanılan ilaçlar nedeni ile deprese doğan bebeklerde nörolojik muayene skorlaması yetersiz olur. Bu bebeklerde muayene, bebek tam olarak düzelineye kadar ertelenmelidir. Fizik ve nörolojik değerlendirmeden elde edilen puanlar toplanarak gebelik yaşı hesaplanır (129)

Dubowitz skorlama sistemi kulak kepçesinin katılığı, meme dokusunun büyüklüğü, lanugo kılları ve derinin değerlendirilmesi gibi 11 fiziksel muayene bulgusu; bacak, kalça ve kolların fleksiyonu, boyun fleksör kaslarının tonüsü, eklem gevşekliği gibi 10 nörolojik muayene bulgusunun değerlendirilmesini içerir (127).

Ballard ve arkadaşları Dubowitz skorlama sistemini, daha kolay uygulanabilmesi için, 6 fizik ve 6 nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır. Dubowitz skorlama sistemi 11 fizik ve 10 nörolojik muayene bulgusu içerdiğinden pek çok merkezde uygulama gücüne sahiptir. Ballard yöntemi de Dubowitz yöntemine benzer bir skorlama yöntemidir. Fizik ve nörolojik değerlendirmeden elde edilen puanlar kombine edilerek gebelik yaşı hesaplanır (66, 127)

İdeal olanı ırk, ülke veya toplum için geliştirilmiş intrauterin gelişme

eğrilerinin oluşturulmasıdır. Hatta aynı toplum için bile değerlerde zamanla değişimler saptandığı, belirli aralıklarla intrauterin gelişme eğrilerinin tekrarlanması gerektiği gösterilmiştir (128).

Intrauterin gelişme eğrilerinde 10'uncu persentilin altında olan yenidoğanlar SGA olarak kabul edilirler. Gruenwald herhangi bir gestasyonel hafta için ortalama kilonun 2 Standart Sapma (SD)'dan daha fazla altında olan bebekleri SGA olarak tanımlamıştır. Bu intrauterin gelişme eğrilerinde 3'üncü persentilin altına denk gelir.

Daha önceleri 10'uncu persentilin altında olan bebekler hem SGA hem de IUGR mevcut kabul edilirken 1970'li yıllardan beri IUGR olan bebeklerin hepsinin 10'uncu persentilin altında olmadıkları dikkati çekmiştir (129).

Baş çevresi, boy ve kilo için oluşturulmuş bu eğrilerden yararlanılarak simetrik gelişme geriliği (Tip I) ile asimetrik gelişme geriliği (Tip II) arasında ayırım yapılır (83, 93). Tip I ve Tip II gelişme geriliklerini ayırmada Ponderal indeks (PI) de kullanılır.

$$PI = \text{Doğum ağırlığı(gram)} \times 100 / \text{Boy (cm)}^3 \quad [N=2,32 - 2,85]$$

Tip I gelişme geriliklerinde PI normal (66)'dir, Tip II gelişme geriliklerinde ise azalmış olarak bulunur (61).

Baş-topuk mesafesi, kilo, baş çevresi, üst kol çevre ölçümleri ve bunların kombinasyonları gelişme geriliğini saptamakta giderek daha sık kullanılmaktadır (130, 131).

Postnatal dönemde term bebeklerde kullanılabilen, intrauterin gelişme eğrilerinde bebeğe uyan, persentilden bağımsız olan, uygulaması kolay bir yöntem geliştirilmiştir. **CANS** (Clinical Assessment of Nutritional Status: Nutrisyonel durumun klinik değerlendirilmesi) skorlaması (CANSORE) adı verilmiştir (67).

2.6.5. Morbidite ve Mortalite

Gelişme geriliği olan bebeklerde mortalite aynı gestasyon yaşında ve gelişme geriliği olmayanlara göre 5-20 kat daha fazladır (ortalama 10 kat) (68, 81, 132). İUGR olan bebeklerde perinatal sorunları belirlemek önemlidir (Tablo 2.5).

Perinatal asfiksi sık rastlanan problemlerdendir. Gelişme geriliği olan bebeklerin takibinde belirlenen sorunların çoğundan sorumludur (81, 133, 134).

Hipotermi; geniş yüzey alanı ve cilt altı yağ dokusunun azlığına bağlı olarak bu bebeklerde sıktır (61, 93).

Polistemi; Kronik hipoksiye bağlı olarak eritropoetin yapımındaki artış veya plasental eritrosit transfüzyonu nedeni ile hematokrit yüksektir (66). Viskozite artar ve koagülasyon bozuklukları ortaya çıkar (135). Polistemiye bağlı olarak solunum sıkıntısı, pleatöre, kalp yetersizliği, irritabilite ve konvülziyon gibi bulgular ortaya çıkar. Bazı vakalarda parsiyel exchange transfüzyon tedavisi gerekebilir (66).

Hipokalsemi; perinatal asfiksi nedeni ile oluşan hücre hasarı sonucu salgılanan fosfata, gelişen asidoza ve bunun düzeltilmesinde kullanılan bikarbonata bağlıdır (68). Utero-plasental kan akımında bozulma ile birlikte 1,25 OH vitamin D'nin fetal-plasental üretimi azalmıştır. Kemik mineral muhtevası ve osteoblastik aktiviteyi gösteren serum osteokalsin seviyeleri düşüktür. Kemikte mineralizasyonun sağlanması ve hızlı büyümedeki ihtiyacın karşılanması için 150-180 mg/kg/gün kalsiyum verilmelidir (66).

Karbonhidrat metabolizması da oldukça etkilenmiştir. Hipoglisemi daha sık olmak üzere hiperglisemi de gelişebilir (61, 93). Hipogliseminin etyolojisinde;

- Karaciğer glikojen depolarının azlığı
- Karaciğer enzimlerinin etkisinin başlamasının yavaş olmasından dolayı glukoneogenezin yetersiz olması
- Relatif hiperinsülinemi
- Azalmış katekolamin sekresyonu

- Polistemi ve soğuk stresten dolayı glukozun periferik kullanımının artması gibi faktörler rol oynar (66).

SGA bebeklerde gerek hücresel, gerekse hümorale immünite bozulmuştur (66, 81). Büyüme geriliğinin timusa etkisinden dolayı immünglobulin seviyeleri azalmıştır. T lenfositleri azalmış olup fitohemaglutinin cevabı bozulmuştur (66). Polimorfonükleer lökositler (PMNL) in kemotaktik mobilizasyonu ve bakterisidal kapasitesi azalmıştır. Bu bozukluklar büyümeyle erken yakalayan SGA bebeklerde hızlı bir şekilde düzelir (66).

SGA bebeklerde büyüme geriliği riski devam ettiğinden postnatal beslenme gereksinimleri ilk bir yaşta tam olarak karşılanmalıdır (66). Baş çevresi büyüme hızı özellikle erken dönemde anne sütü ile beslenen bebeklerde artmıştır. SGA bebeklerin enerji gereksinimleri AGA bebeklerden daha fazladır (66). Bunun sebebi olarak aşağıdaki nedenler gösterilebilir:

- Büyümeyle yakalamak için metabolik hız artar.
- Başın vücuda oranı fazladır (asimetrik tipte).
- Gastrointestinal emilim fonksiyonu ve ekzokrin pankreas fonksiyonlarının yetersizliği nedeniyle yüksek enerji kayıpları vardır.
- İstirahatte tüketilen bazal enerji yüksektir: SGA bebekte:283 kJ/kg /gün olup, AGA da ise 262 kJ/kg/gün'dür (66).

Postnatal büyüme IUGR'nin nedeni ve tipine bağlıdır. Simetrik tip gelişme geriliği olanlar genelde yaşam boyu küçük kalırlar, asimetrik tip olanlar ise doğum sonrası uygun beslenirlerse genellikle ilk 6 ayda büyümeyle yakalarlar. Uygun koşullarda doğan ve bakılan, doğumdan sonra beslenmenin erken başlatıldığı IUGR vakalarının %80'inin hızlı büyümeyle yaşitlarını yakalayabildikleri gösterilmiştir (81). Postnatal büyüme ayrıca sütçocukluğu dönemindeki beslenmeye ve sosyal çevreye bağlıdır (83). Nörolojik gelişim de postnatal çevreden etkilenmektedir. Yüksek sosyoekonomik statüye sahip ailelerin bebekleri, takipleri boyunca çok az gelişimsel problem gösterirler, ancak fakir ailelerin bebeklerinin belirgin gelişimsel bozuklukları olmaktadır (83).

SGA bebeklerde ani bebek ölüm sıklığı fazladır (66). Prenatal dönemde aortik diastolik akım kaybı saptanan SGA bebeklerde nekrotizan enterokolit riski artmıştır (66).

SGA bebeklerde, uzun dönemde nörolojik sorun görülme sıklığı yüksektir. Bunlar; spastik dipleji, konvülsiyon, görme problemleri, öğrenme güçlüğü veya mental problemlerdir (67). Miadında doğan SGA bebeklerde zeka seviyesi genellikle normaldir fakat okulda uyum problemleri ve öğrenme güçlüğü olabilir (66). Majör kromozomal anomalileri olan SGA bebeklerde (Trizomi 18-Trizomi 13 gibi) ciddi nörolojik kusurlar vardır ve sıklıkla erken dönemde kaybedilirler. Konjenital rubella enfeksiyonu olan SGA bebeklerin %75'inde zihinsel özür vardır (66). İşitme kaybı ve körlük sık rastlanılan sekellerdir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan SGA bebeklerde minör sekeller gözlenmekte olup bazen sekelsiz olarak yaşarlar (66).

Pek çok çalışmada; büyümeyi yakalamayan SGA bebeklerin 1/3'ünde konjenital anomaliler, perinatal hipoglisemi, hipokalsemi ve/veya polistemi saptanmıştır (78).

Gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan açlık sonucu fetal beyin gelişiminin azaldığı, hayvanlarda gösterildiği gibi insanlarda da bazı IUGR'lerinde aynı durum ortaya çıkabilir. Hill ve arkadaşlarının çalışmasında geç nörolojik ve entellektüel bozukluklar oluşmuş bebekler Fetal Malnütre'dir. Ancak intrauterin gelişme eğrilerine göre 10'uncu persentilin üzerindedirler (77).

Tablo 2.5: İUGR olan bebeklerde perinatal sorunlar

Sorun	Patogenez	Tedavi
Fetal ölüm	Plasental yetersizlik, kronik fetal hipoksi, Asidoz, enfeksiyon, Ölümcül anomali	Biyofizik profil, Doppler velosimetri, kordosentez, Anneye O ₂ , Salisilatlar, erken doğum
Asfiksi	Kronik fetal hipoksi üzerine eklenen akut hipoksi, asidoz, plasental yetersizlik	Ante- ve intrapartum yakın izlem, etkin resüsitasyon, kardiyak glikojen depo azlığı
Mekonyum Aspirasyon Sendromu	Hipoksik stres	Faringeal-trakeal aspirasyon
Hipoglisemi	Glikojen depoları ↓ Gluneogenez ↓ Hipoksi, hipotermi nedeniyle glukoz gereksinimi ↑ Hiperinsülinizm Katekolaminler ↓ “Açlık diabeti”	Erken oral veya intravenöz glukoz infüzyonu
Hiperglisemi		Hipoglisemi yoksa glukoz infüzyonu 8mg/kg/dk’yı geçmemeli
Polistemi Hipotermi	Fetal hipoksi Eritropoetin ↑ Deri altı yağ dokusu ↓ Katekolaminler ↓ Hipoksi, hipoglisemi Soğuk stres	Parsiyel kan değişimi Nötral termal çevrede tutmak, erken beslemek
Hipokalsemi	Hipoksi, neonatal stres	Saptanırsa oral veya intravenöz destek
Dismorfoloji	TORCH, sendromik, kromozomal, teratojenik	Hastalığa özgü tedavi veya korunma
İmmun Yetersizlik	“Malnütrisyon etkisi”	Bilinmiyor

2.7. Preeklampsi İçin Hayvan Modelleri

Preeklampsi için geliştirilen hayvan modelleri hastalığın etiyolojisi ve patolojisinin açıklanması açısından bir değer taşımaktadır. Preeklampsi için pek çok hayvan modeli geliştirilmesine rağmen bunların birçoğu başarısız olmuştur. Günümüzde halen kullanılan preeklampsi hayvan modellerine örnek olarak, uteroplasental iskemi modeli, kronik NO sentaz inhibisyonu, adriamisin nefropati modeli, kronik stres, sempatik hiperstimülasyon, Na⁺/K⁺ ATPase inhibitörü,

Marinobufagenin (MBG) uygulanması, endotoksin infüzyonu, süramin uygulanması gibi deneyler yapılmıştır. Ancak bu preeklampsisi modellerinin hiçbiri hastalığın bütün klinik özelliklerini oluşturmada başarılı olamamıştır.

Preeklampsili gebelerde uteroplental kan akımı azalmaktadır. Kronik preeklampsili hastalarda ise “akut aterosiz” olarak bilinen uterin vasküler lezyon görülmektedir. İlk kez 1939’da Ogden ve arkadaşları (136) “hamile hayvanlarda uteroplental iskemi hipertansiyonu indükler mi?” sorusunu araştırmışlardır. Araştırmacılar, hamile olmayan köpeklerin anestezi altında abdominal aortasına bir klips yerleştirilerek, uteroplental perfüzyon basıncının yaklaşık %50 oranında azaldığını göstermişlerdir. Sonraki yıllarda bu teknik geliştirilerek pek çok araştırmacı tarafından kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar aortik kasılmanın hamilelik sırasında farklı türlerde hipertansiyona yol açtığını göstermektedir. Ancak bu yöntemle oluşan hipertansiyonun tamamen ya da kısmen uteroplental perfüzyon basıncındaki azalma ile ilişkili olup olmadığı net değildir. Ayrıca metotta proteinüri artışı ve/veya fetal etkiler gibi preeklampside gözlenen şiddetli değişiklikler indüklenememiştir (137).

Sıçanlara tek doz adriamisin uygulaması, proteinüri, hipertansiyon ve kronik renal hasarla karakterize deneysel nefropati modelini oluşturur. Bu model preeklampsiyi andırmanın dışında hamilelikte oluşabilecek renal fonksiyon bozukluklarının mekanizmalarını anlamamız açısından önem taşımaktadır (138).

Preeklamptik kadınlarda sempatik vazokonstriktör aktivite artar. Hamile sıçanlarda sempatik hiperstimülasyon, artan plazma katekolaminleriyle ilişkili HELLP benzeri sendromu indükler (139). Preeklampsisi ile klinik benzerlikler gösteren bu modelin, preeklampsisi patogenezinde yer alan artan sempatik aktivite, endotelial ve plasental disfonksiyon arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamıza yardımcı olabileceği düşünülmektedir (139).

Preeklamptik gebelerde düzeyi artan inflamatuvar sitokinler, aynı zamanda endotoksin tarafından da indüklenir. Faas ve arkadaşları (140) geç hamilelik döneminde ultra düşük dozda bakteriyel endotoksinin yavaş enjeksiyonu ile hamile

ratlarda preeklampsi modeli oluşturmuşlardır. Endotoksin infüzyonları kan basıncı ve proteinüriyi artırırken fetal ölümler minimal düzeyde kalmıştır.

Hipertansiyon hastalarında ekstrasellüler sıvı hacminde Na^+/K^+ ATPase inhibitörü MBG düzeyinin arttığı bulunmuştur. Vu ve arkadaşları (141), hamile ratlara intraperitoneal yolla MBG vererek kan basıncında artışı gözlemlemişlerdir.

İnsan popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalar stresin hamilelikte istenmeyen etkileri olduğunu, intrauterin büyüme geriliği ve preeklampsi insidansında artışa neden olduğunu göstermektedir. Takiuti ve arkadaşları (142), kronik stres etkisi ile preeklampsi için yeni bir hayvan modeli oluşturmuşlardır. Hamilelik sırasında sıçanlara uygulanan şiddetli stres, artan arteriyel kan basıncına, proteinüriye, düşük NO aktivitesine ve düşük doğum ağırlığına neden olmuştur. Takiuti ve arkadaşları bu modelin ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle gelecekteki çalışmalarda hastalığın kaynağının araştırılmasında önemli olabileceğini düşünmüşlerdir.

Nash ve arkadaşları (143), preeklampsideki bozulan plasentasyona ait bilgilerden etkilenerek sıçanlarda plasental vasküler gelişimi etkileyerek preeklampsi benzeri bir durumun indüklenebileceğini düşünmüşlerdir. Bu nedenle hamile sıçanlara suramin verilerek insandaki preeklampsi benzeri bir durum oluşturulması hedeflenmiştir.

Damar endotelinden sentezlenen NO'nun gebelik süresince damar tonüsünün kontrolü ve düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Preeklampitik kadınlarda NO azalması, plasental perfüzyonun azalmasına ve kan basıncının artmasına neden olur. L-NAME ya da diğer NO sentaz inhibitörleri uygulanarak oluşturulan modellerde, kronik NO sentaz inhibisyonu doza bağımlı hipertansiyonla birlikte, renal vazokonstriksiyon, glomerüler kan basıncında artma, proteinüri ve glomerüler hasar oluşturur (144). Bu çalışmada; ratlara gebeliklerinin 11. gününden başlanarak 7 gün süreyle her gün L-NAME (50 mg/kg/gün, gavaj ile) uygulanarak preeklampsi modeli oluşturuldu.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gebe Sıçanların Elde Edilmesi

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından sağlanan, vücut ağırlıkları 200-250 gr. olan 12-16 haftalık albimino Wistar cinsi 30 adet erişkin dişi albino sıçan kullanıldı. Hayvanların kullanılması ve çalışılması için hayvan etik kuruluna başvurularak izin alındı. Çalışmaya dahil edilen sıçanların yaş ve ağırlıklarının birbirine yakın olmasına dikkat edildi. Sıçanlara standart şartlarda (12 saat ışık, 12 saat karanlık, havandırmalı, sabit ısıli odalarda) özel kafeslerde bakıldı. Sıçanların başlangıç ve sonuç ağırlıkları ölçüldü. Sıçanlar 8 mm' lik standart sıçan pellet yemi ile beslendi. Dişi sıçanların her biri 22° C sabit ısıda, 17.00 ile 09.00 saatleri arasında erişkin erkek sıçanlarla çiftleştirildi. Çiftleştirmeden sonraki gün vajinal sürüntü testi yapılarak spermler arandı. Vajinal sürüntüde spermatozoa görüldüğü gün gestasyonun 0. günü olarak kabul edildi ve bu sıçanlar ayrı bir kafese konularak üzerlerine gebelik tarihi yazıldı. Gebelik süresi ortalama 21 gün olan sıçanlar, gebeliklerinin 10. gününde her grupta eşit sayıda olmak üzere iki gruba randomize edildi. Sham, L-NAME grupları. L-NAME grubu gebeliğin 10. gününde preeklampsi modeli (PM) programına alındı.

Çalışma Grupları:

- 1- **Sham grubu:** Gebeliğin 11. günü başlanarak 7 gün süreyle her gün intraperitoneal (i.p.) 0,3 ml serum fizyolojik uygulandı.
- 2- **L-NAME grubu:** Gebeliğin 11. günü başlanarak 7 gün süreyle ve her gün L-NAME (50 mg/kg/gün, gavaj ile) uygulandı.

3.2. Deney Hayvanlarının Çalışma İçin Hazırlanması

Sıçanlar gebeliğin 20. gününde 40 mg/kg intraperitoneal (İP) Ketamin HCl (Ketalar, 50mg/ml, Eczacıbaşı ilaç Pazarlama A.Ş, Lüleburgaz, İstanbul, TÜRKİYE) ve 1 mg/kg Xylazine Hydrochlorid (Rompun 20 mg/ml, Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş, İstanbul, TÜRKİYE) kullanılarak kombine genel anestezi (ketamin 75 mg/kg ve ksilazin 15 mg/kg) altında sezaryen operasyonu sonrası öldürülmüştür (Şekil 3.A).

Yapılan sezaryen operasyonu ile yavru sıçanlar ve plasentalar çıkarılmıştır (Şekil 3.B, 3.C). Yavru sayıları ve ağırlıkları kaydedilmiştir. Çıkarılan plasentalar kaydedilmiştir ve serum fizyolojik ile yıkanarak histopatolojik çalışma için formol içine konulmuştur.



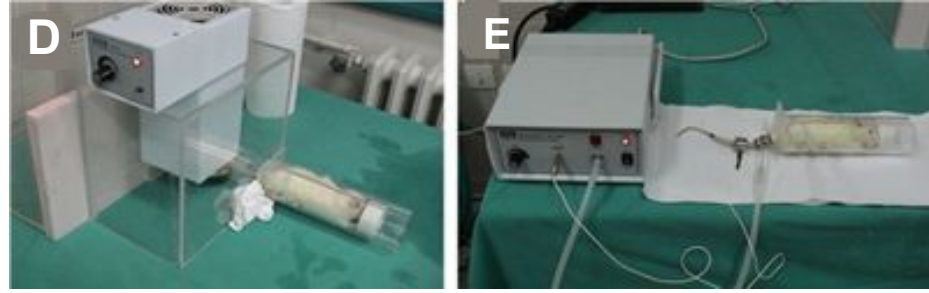
Şekil 3.A. Sezaryen

Şekil 3.B. Fetus ve plasentalar.

Şekil 3.C. Fetus, plasenta ve rezorbe olmuş gebelik materyali.

3.3. Ağırlık ve İndirekt Kan Basıncı Ölçümü:

Sıçanların gebelik öncesi ve preeklampatik model (PM) öncesi (10. gün) ile PM sonrası (gebeliğin 20. günü) ağırlıkları tartılmıştır. Sıçanların indirekt kan basınçları kuyruk kaf tekniğiyle gebelik öncesi dönemde, normal gebelik sırasında (preeklampsi öncesi dönemde) ve preeklampsi sırasında “May BPHR 9610 Blood Pressure Recorder System (Commat, Ankara, Türkiye)” cihazı kullanılarak ölçüldü (145). Anestezi altında olmayan sıçanların kuyrukları, kuyruk damarlarını dilate etmek amacıyla 30 dak. 39-40 °C sabit ısısı olan kapalı ortamda ısıtıldı (Şekil 3.D). Daha sonra kuyruğun proksimal kısmına yerleştirilen otomatik sfigmomanometre aracılığıyla sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüldü (Şekil 3.E). Her bir sıçanın kan basıncı ölçümleri 3 kez tekrarlanarak ortalama kan basıncı değerleri elde edildi.



Şekil 3.D. Tansiyon ölçümü için kuyrukların ısıtılması.

Şekil 3.E. Kuyruk kaf metodu ile tansiyon ölçümü.

3.4. Sıçan İdrar Örneklerinde Protein Ölçümü

Gebelik öncesi, preeklampsi öncesi ve preeklampsi sırasında sıçanlardan alınan idrar örneklerinde protein miktarına “dipstick” yöntemiyle bakıldı (Ulti Med Products (Deutschland) GmbH, 006T250) (146). Sıçanlarda proteinüri, idrar örneklerinin kolorimetrik şeritlere damlatılması ile tanımlandı. Dipstick üzerinde oluşan renk reaksiyonu renk skalasıyla karşılaştırılarak proteinüri miktarları “-”, “1+”, “2+” ve “3+” olarak derecelendirildi. “1+” - “2+” protein (30-100 mg/dl) hafif proteinürü gösterirken, “3+”-“4+” protein (300-2000 mg/dl) şiddetli proteinürü göstermektedir.

3.5. Işık Mikroskopisi ve İmmunhistokimyasal Çalışma (İHC):

Fetuslar %10’ luk tamponlanmış nötral formaldehit içerisinde tespit edildi. Fetuslardan çoklu aksiyel kesitler alındı. Elde edilen dokulardan alınan 5-7 μ kesitler H+E, Mallory Azan, PAS ve Gümüş çöktürme histokimyasal yöntemleri ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

İmmunhistokimyasal inceleme için gruplara ait her olgunun histolojik derecesini en iyi yansıtacak şekilde hücreden zengin alanlar içeren preparatlar seçildi. Bu preparatların parafin bloklarından 3 μ m kalınlıkta kesitler yapılarak polilizin-L ile kaplı lamlara alındı. Daha sonra VEGF kiti (Rabbit PAb RB-222-P₁ Lot:222P605 A Neomarkers), HIF-1 kiti (Alpha Antibody [H₁ alpha 67] GTX20001 Lot:12782 GeneTex konsantre) antikorları kullanıldı. Antikorlar 1/100 kez

sulandırıldı. Avidin-biotin-peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal boyama uygulandı.

İHC çalışmaları, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılmıştır.

Boyama işlemi, nemlendirilmiş, ısısı 26-27 °C'ye kadar çıkarılmış, zemini ıslak bir ortamda uygulandı. Formalinle fiske edilen ve parafine gömülü bloklardan 3 µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65 °C'de bir gece etüvde bekletildikten sonra 50 °C'de 30 dakika süreyle ksilende deparafinize edildi. Bu işlemden sonra dokular sırayla 5'er dakika 80°, 90°, 96°'lik alkollerden geçirilerek dehidrate edildi. Dehidratasyondan sonra 5 dakika distile suda ve 10 dakika fosfatlı tamponize salin (PBS) solüsyonunda tutulan preparatlar endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırabilmek için 10 dakika hidrojen peroksit ile inkübe edildi. PBS solüsyonunda 10 dakika tutulduktan sonra dokudaki antijenleri daha iyi ortaya çıkarabilmek için kesitler mikrodalga fırında VEGF için, yüksek ısıda 20 dakika, orta ısıda 15 dakika, HIF için yüksek ısıda 40 dakika kaynatıldı. Kaynatma solüsyonu olarak VEGF için, pH 8,4 olan EDTA tamponu, HIF için ise pH 8,7 olan EDTA tamponu kullanıldı. Takiben 20 dakika aynı solüsyonlar içerisinde oda ısısında tutuldu. PBS solüsyonunda 10 dakika bekletilen kesitlere U-V blok ile 20 dakika inkübasyon uygulandı. PBS solüsyonundan geçirilen preparatlar kullanıma hazır solüsyonları olan VEGF, HIF ile 1,5 saat oda ısısında ve nemli odada inkübe edildi, takiben 10 dakika PBS'te tutuldu. Bağlayıcı solüsyon (Link) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı, takiben 10 dakika PBS'te tutuldu. Streptavidin-Peroksidaz (Label) 20 dakika oda ısısında inkübe edildi ve 10 dakika PBS'te tutuldu. Son olarak substrat kromojen karışımım ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için 1 damla AEC kromojen ile 2 ml H₂O₂ ile substrat karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyon ile 20 dakika oda ısısında inkübe edildi. Zıt boyama için 30 saniye süreyle Mayer'in Hematoksilen'in kullanıma hazır formu uygulandı. Takiben distile sudan geçirildi. Doku kurutuldu ve immün mount kullanılarak lamel ile kapatıldı .

Lamlar, plasenta biyopsilerinin VEGF, HIF-1 boyaması olan bölgelerini saptamak için ışık mikroskopunda küçük büyütmede (x4 objektif) değerlendirildi.

Rasgele seçilen beş alanda boyanma derecesi skorlaması yapıldı ve skoru en yüksek olan alan tespit edildi. Her iki grup içinde, her X40 büyütme alanında en az 100 hücre işaretlendi. Kesitlerde, boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecesinin kriter olarak alındığı semikantitatif bir yöntemle, skorlama yapıldı. Boyanma derecesi: 0 (boyanma yok), +1(zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma) olarak değerlendirildi. Her kesit için immünohistokimyasal boyanma skorlaması, H- SCORE adı verilen ve $(I \times PC)$, (I: boyanmanın derecesi, PC: her derecede boyanan hücrelerin yüzdesi) formülüyle hesaplanan bir skorlama algoritması kullanılarak yapıldı. Datalar ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edildi. Gruplar arası farklılık Mann- Whitney U testi ile analiz edildi.

3.6. İstatiksel İnceleme

Çalışmamızın verileri SPSS (Ver: 2: 0 14. 0) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, Fisher kesin khi-kare testi uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,005 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Her iki gruptaki sıçanların indirekt sistolik ve diastolik kan basınçları gebelik öncesi dönemde, gebeliğin 9.günü ve gebeliğin 20.günü ölçüldü.

Tablo 4.1’de maternal sistolik ve diastolik kan basınçları, gebelik öncesi, gebeliğin 9. ve 20. gününde kaydedilen değerleri ile gösterilmektedir. Preeklampsi grubunun 20. gün sistolik kan basınçları (mmHg), sham grubunun 20. gün sistolik kan basınçlarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Sham grubunda gebelik öncesi, gebeliğin 9. ve 20. gün maternal sistolik kan basınçları arasında fark görülmedi ($p > 0.05$). Preeklampsi grubunda 20. gün maternal sistolik kan basınçları (mmHg), gebelik öncesi ve gebeliğin 9. gün değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Preeklampsi grubunun 20. gün diastolik kan basınçları (mmHg), sham grubunun 20. gün diastolik kan basınçlarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Sham grubunda gebelik öncesi, gebeliğin 9. ve 20. gün maternal diastolik kan basınçları (mmHg) arasında fark görülmedi ($p > 0.05$). Preeklampsi grubunda ise 20. gün maternal diastolik kan basınçları (mmHg), gebelik öncesi ve gebeliğin 9. gün değerlerine göre anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür ($p < 0.05$, Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Maternal sistolik ve diastolik kan basıncı (mmHg) değerleri

	Sham (n = 15)	Preeklampsi (n = 15)
Sistolik kan basıncı (mmHg)		
Gebelik öncesi	116.38 ± 3.24	121.13 ± 2.80
Gebeliğin 9. günü	120.64 ± 4.52	118.75 ± 5.62
Gebeliğin 20. günü	117.94 ± 11.44	167.93 ± 9.66 ^{a,b}
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		
Gebelik öncesi	79.64 ± 7.51	76.07 ± 3.03
Gebeliğin 9. günü	76.21 ± 4.2	80.47 ± 2.92
Gebeliğin 20. günü	80.52 ± 7.65	127.6 ± 18.48 ^{c,d}

^{a,c}p < 0.05 kontrol grubu 20. gün ile karşılaştırıldığında

^{b,d}p < 0.05 preeklampsi grubunun gebelik öncesi ve gebeliğin 9. günü ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.2’de her iki gruptaki sıçanlarda gebelik öncesi, gebeliğin 9 ve 20. günü alınan idrar örneklerindeki protein miktarları gösterilmiştir. Gebelik öncesi, gebeliğin 9 ve 20. günlerinde sham grubundaki sıçanlardan alınan idrar örneklerinde, protein saptanmadı. Preeklampsi grubundaki sıçanların idrar örneklerinde ise, gebelik öncesi ve preeklampsi öncesi (gebeliğin 9. günü) idrar saptanmazken, gebeliğin 20. günündeki idrar örneklerinde protein saptandı. Preeklampsi grubunun 20. gün idrar örneklerindeki protein miktarı, sham grubunun 20. gün idrar örneklerindeki protein miktarından istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05, Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Maternal idrar örneklerinde protein düzeyi

	Kontrol	Preeklampsi
	(n = 15)	(n = 15)
Gebelik öncesi	Negatif	Negatif
Gebeliğin 9. günü	Negatif / +	Negatif / +
Gebeliğin 20.günü	Negatif / +	++ / +++ ^{a,b}

^ap < 0.05 kontrol grubu 20 gün ile karşılaştırıldığında

^bp < 0.05 preeklampsi grubunun gebelik öncesi ve gebeliğin 9. günü ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.3’de Sham ve preeklampsi gruplarının gebelik öncesi, gebeliğin 9 ve 20. gün maternal ağırlıkları gösterilmiştir. Sham ve preeklampsi gruplarının maternal ağırlıkları gebelik öncesinde benzerdi ($p > 0.05$). Hem sham hem de preeklampsi gruplarının gebeliğin 20. günündeki maternal ağırlıkları, gebelik öncesi ve gebeliğin 9. gününe göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$) ve her 2 grupta gebeliğin 9. günündeki maternal ağırlıklar gebelik öncesine göre yüksekti ($p < 0.05$). Oysa preeklampsi grubunun gebeliğin 20. günündeki maternal ağırlıkları, sham grubunun gebeliğin 20. günündeki maternal ağırlıklarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$, Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Maternal ağırlık sonuçları

	Kontrol (n = 15)	Preeklampsi (n = 15)
Maternal ağırlık (g)		
Gebelik öncesi	210.38 ± 12.31	214.16 ± 18.26
Gebeliğin 9. gün	224.41 ± 11.42 ^a	220.82 ± 15.16 ^c
Gebeliğin 20.günü	242.54 ± 23.54 ^b	231.14 ± 16.51 ^d

^a p < 0.05 kontrol grubunun gebelik öncesi ile karşılaştırıldığında

^b p < 0.05 kontrol grubunun gebelik öncesi ve gebeliğin 9. günü ile karşılaştırıldığında

^c p < 0.05 preeklampsi grubunun gebelik öncesi ile karşılaştırıldığında

^d p < 0.05 preeklampsi grubunun gebelik öncesi ve gebeliğin 9. günü ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.4’de preeklamptik ve sham grubundaki gebe sıçanların fetal sonuçları karşılaştırılmıştır. Preeklampsi grubunun hem fetüs sayısı ve hem de ortalama fetal ağırlıkları, sham grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p < 0.05 Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Fetal sonuçlar

	Kontrol (n = 15)	Preeklampsi (n = 15)
Fetüs sayısı (n)	12.43 ± 4.21	8.42 ± 5.15 ^a
Ortalama fetal ağırlık (g)	3.26 ± 0.45	1.91 ± 0.50 ^b

^{a,b} p < 0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.5 ve 4.6’da preeklampsi ve sham grubu plasental dokularındaki VEGF ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Preeklampsi grubunun 2 tanesinde (%13.4) negatif boyanma (-), 3 tanesinde (%20) zayıf boyanma (+), 5 tanesinde (%33.3) orta boyanma (++) , 5 tanesinde (%33.3) ise güçlü boyanma (+++) saptanırken, sham grubunda ise boyanma saptanmadı (Şekil 4.1A -4.1.B).

Tablo 4.5. Plasental sitotrofoblastlarda VEGF ekspresyonun skorları

Gruplar		Yok	+	++	+++	Toplam
Preeklampsi	sayı	2	3	5	5	15
	%	13.4	20	33.3	33.3	100.0
Sham	sayı	15	-	-	-	15
	%	100	-	-	-	100,0

Yukarıdaki tabloda χ^2 (ki-kare) dağılımı ile ilgili varsayımlar yerine getirilemediğinden VEGF durumu negatiflik ve pozitiflik olarak karşılaştırıldı ve preeklampsi sığınlarının plasentalarındaki VEGF ekspresyonu, sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 4.6. Plasental sitotrofoblastlarda VEGF ekspresyonunun sonuçları

Gruplar		Negatif	Pozitif	Toplam
Preeklampsi	sayı	2	13	15
	%	13.4	86.4	100.0
Sham	sayı	15	-	15
	%	100	-	100,0

Tablo 4.7 ve 4.8’de preeklampsi ve sham grubu plasental dokularındaki HIF-1 ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Preeklampsi grubunun 2 tanesinde (%13.4) zayıf

boyanma (+), 13 tanesinde (%86.6) orta boyanma saptanırken, sham grubunda ise boyanma saptanmadı ((Şekil 4.2.A -4.2.B).

Tablo 4.7. Plasental sitotrofoblastlarda HIF-1 ekspresyonun skorları

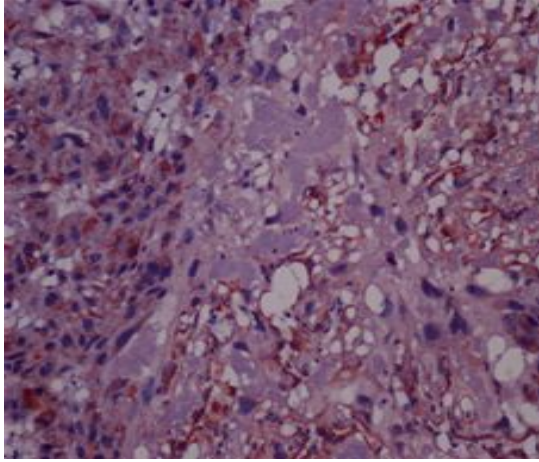
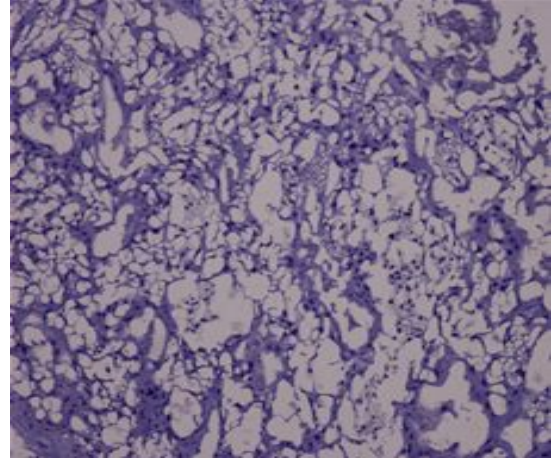
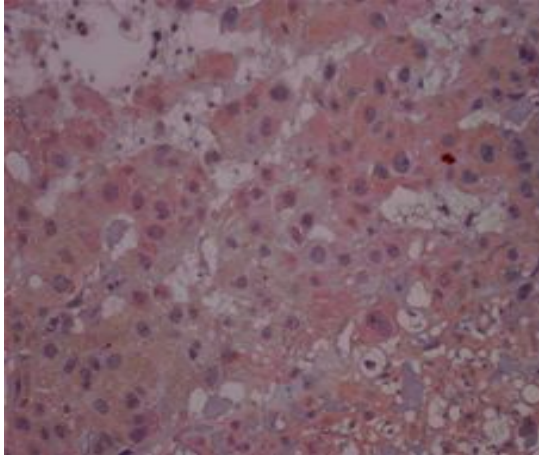
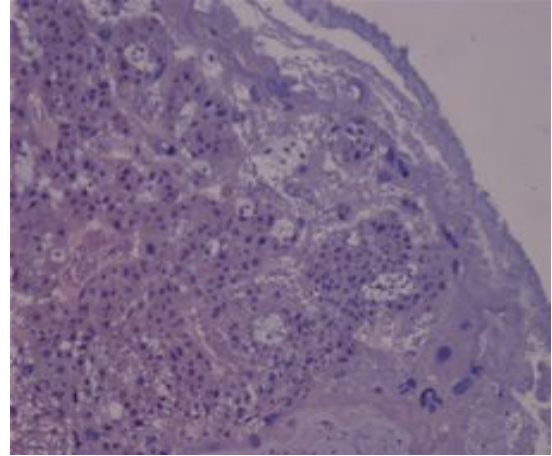
Gruplar		Yok	+	++	Toplam
Preeklampsi	sayı	-	2	13	15
	%	-	13.4	86.6	100.0
Sham	sayı	15	-	-	15
	%	100	-	-	100,0

Yukarıdaki tabloda χ^2 (ki-kare) dağılımı ile ilgili varsayımlar yerine getirilemediğinden HIF durumu negatiflik ve pozitiflik olarak değerlendirildi ve her 2 gruptaki anne ratların plasentalarındaki HIF-1 pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 4.8 Plasental sitotrofoblastlarda HIF-1 ekspresyonunun sonuçları

Gruplar		Negatif	Pozitif	Toplam
Preeklampsi	sayı	-	15	15
	%	-	100.0	100.0
Sham	Sayı	15	-	15
	%	100	-	100,0

Preeklampsi ve kontrol grubuna ait fetuslar %10'luk tamponlanmış nötral formaldehit içerisinde tespit edildi. Fetuslardan çoklu aksiyel kesitler alındı. Elde edilen dokulardan alınan 5-7 μ kesitler H+E, Mallory Azan, PAS ve Gümüş çöktürme histokimyasal yöntemleri ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Preeklampsi ve kontrol grubuna ait dokularda histopatolojik olarak fark bulunamadı (Şekil 4.3-4.4)

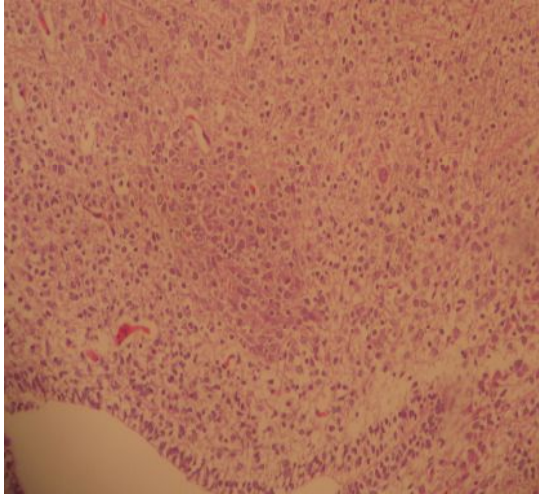
**4.1.A****4.1.B****4.2.A****4.2.B**

4.1.A: Trofoblastik hücrede VEGF güçlü (+++) pozitif, IHK x 20

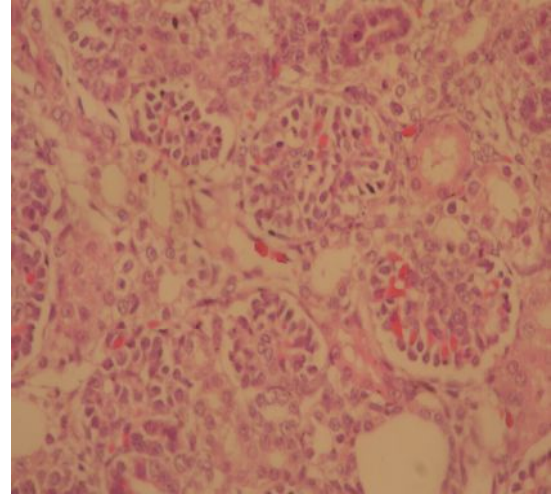
4.1.B: Trofoblastik hücrede VEGF negatif(-), IHK x 10

4.2.A: Trofoblastik hücrede HIF (+) pozitif, IHK x 20

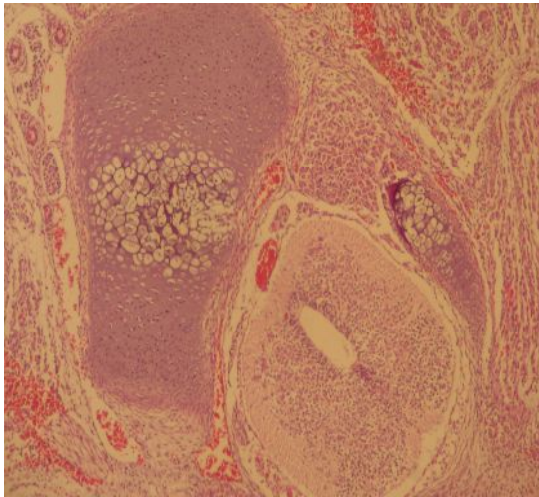
4.2.B: Trofoblastik hücrede HIF negatif (-), IHK x 10



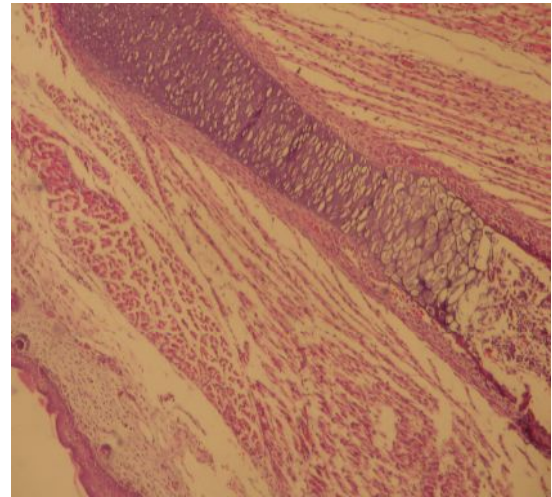
4.3.A



4.3.B



4.3.C



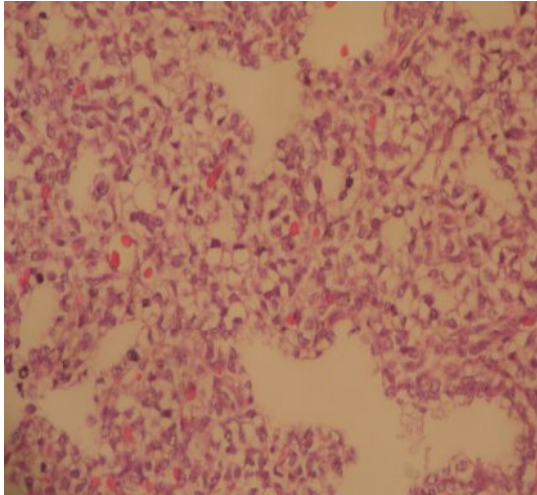
4.3.D

4.3.A: Sol alttaki boşluğu döşeyen ependim hücreleri, daha yukarda ise nöroglial hücrelerin bulunduğu normal histolojideki beyin dokusu (H&E, x 200).

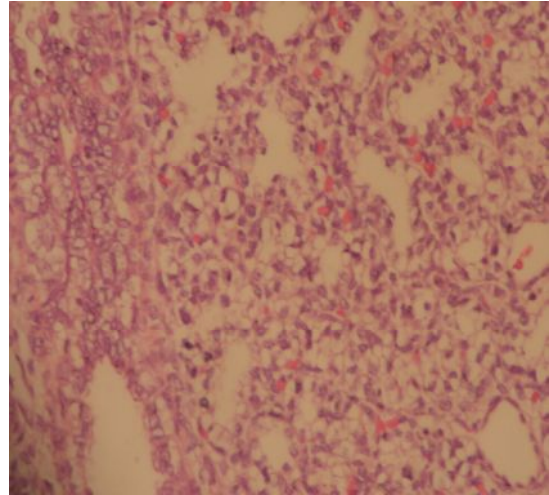
4.3.B: Glomerüllerin ve tubullerin bulunduğu normal histolojideki böbrek dokusu (H&E; x 400)

4.3.C: Sağ yarıda altta nöroglial dokunun izlendiği medulla spinalis kesiti, çevrede kıkırdak ve bağ dokuları normal histolojikgörünümindedir (H&E; x 100)

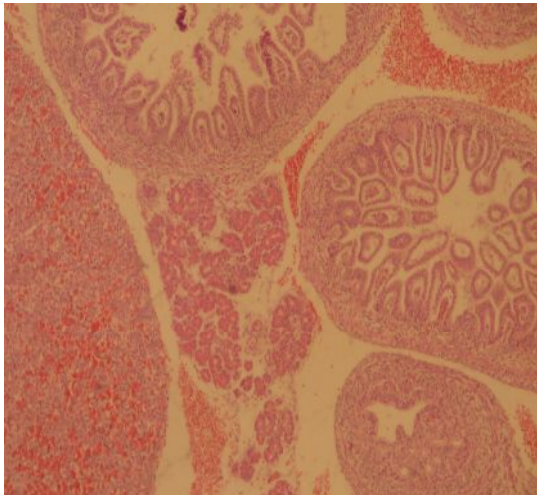
4.3.D: Sol alt köşede yüzeyde normal histolojik görünümdeki epidermis ve dermis, daha derinde çizgili kas lifleri ve kıkırdak kemik dokularından oluşan ekstremiteleden birine ait doku kesiti (H&E X 100)



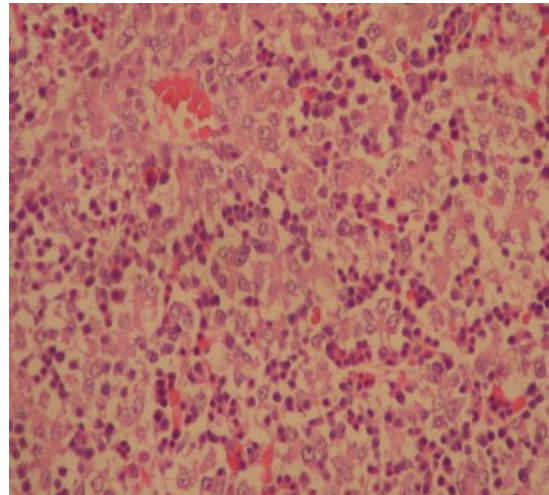
4.4.A



4.4.B



4.4.C



4.4.D

4.4.A: Alveoller ve bronşiollerin görüldüğü normal histolojideki akciğer dokusu (H&E; x 400)

4.4.B: Alveoller ve sol alt köşede tek bir bronşiolün görüldüğü normal histolojideki akciğer dokusu (H&E; x 400)

4.4.C: Solda karaciğer, sağ tarafta ince barsaklar ve ortada pankreas dokuları normal histolojik görünümde (H&E; x 100)

4.4.D: Sinüzoidlerde ekstramedüller hematopoezin bulunduğu normal histolojideki karaciğer dokusu (H&E; x 400)

5. TARTIŞMA

Preeklampsi, kan basıncı yüksekliği ve proteinüri ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastada, 20. gebelik haftasından sonra 6 saat ara ile ölçülen iki farklı kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması hipertansiyon açısından tanı koydurucudur. Proteinüri ise idrarda 24 saatte 300 mg ya da daha fazla proteinin olması veya spot idrar örneğinde en az 30 mg/dl (1+ dipstick) proteinin bulunması durumudur (23). Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller geçirgenliğin artması ile oluşur. Ancak ödem, günümüzde birçok normal gebe kadında görüldüğü için tanısal kriter olmaktan çıkmıştır (147).

Hamilelerin yaklaşık %5'inde görülebilen önemli bir hastalık olan preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Nulliparite, siyah ırk, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, maternal yaş, obezite, önceki gebeliğinde preeklampsi, pregestasyonel diabet, molar gebelik, ailesel preeklampsi veya eklampsi öyküsünün olması gibi pek çok durumda preeklampsi insidansı artmaktadır (148).

Preeklampsi, hem maternal hem de fetal ölüme yol açabilen önemli bir hastalıktır. Plasental yetmezliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum, plasentanın erken ayrılması ve oligohidramniyoz gelişebilir. Plasentanın erken ayrılmasına bağlı perinatal ölüm ve fetal asfiksi görülebilir (149). Preeklampside anne için söz konusu olan riskler; serebral kanama, kortikal körlük, retina dekolmanı, akciğer ödemi, hepatik rüptür, dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal kortikal tübüler nekroz ve dekolmandır (149).

Preeklampsinin fizyopatolojisi ve etiyolojisi konusunda bilgiler oldukça sınırlıdır. Son yıllarda NO üzerinde değişik çalışmalar yapılmaktadır. Damar endotelinde bulunan NOS aracılığı ile oksijen mevcudiyetinde L-arjinin'den üretilen NO normal bir gebelik süresince maternal serumda artış göstermekte ve gebelik süresince damar tonüsünün kontrolü ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol almaktadır. Preeklamptik kadınlarda NO azalması, plasental perfüzyonun azalmasına ve kan basıncının artmasına neden olur (4, 150).

Preeklampsi için geliştirilen hayvan modelleri hastalığın etiyolojisi ve patolojisinin açıklanması açısından önemli bir değer taşımaktadır. Preeklampsi için pek çok hayvan modeli geliştirilmesine rağmen, bunların hiçbiri hastalığın bütün klinik özelliklerini oluşturmada başarılı olamamıştır. Günümüzde halen kullanılan preeklampsi hayvan modellerine örnek olarak, uteroplasental iskemi modeli, kronik NO sentaz inhibisyonu, adriamisin nefropati modeli, kronik stres, sempatik hiperstimülasyon, Na⁺/K⁺ ATPaz inhibitörü, MBG uygulanması, endotoksin infüzyonu, suramin uygulanması gibi deneyler yapılmıştır. Bu araştırmada NO sentetaz inhibitörü olan L-NAME kullanılarak gebe sıçanlarda preeklampsi modeli oluşturuldu.

Çalışmamızda, preeklamptik sıçanların 20. gün sistolik ve diastolik kan basınçları sağlıklı gebe sıçanlardan daha yüksek bulunmuştur. Preeklamptik sıçanların 20. gün tansiyonları, gebelik öncesi ve gebeliğin 9. gün değerlerine göre yükselmiştir. Sağlıklı gebe sıçanların gebelik öncesi, 12. gün ve 19. gün sistolik ve diastolik kan basınçlarında değişiklik olmamıştır. Ayrıca preeklamptik sıçanlarında gebelik öncesi ve gebeliğin 9. gün tansiyonlarında farklılık izlenmemiştir. 10. gün L-NAME uygulanması ile birlikte tansiyonlardaki artış bariz olarak görülmüştür. Bu durum kullandığımız preeklampsi modelinin kan basınçları açısından başarılı olduğunu düşündürmektedir. Molnar ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada, sıçanlara gebeliklerinin 18. gününden postpartum 24. saatine kadar venöz kateterle devamlı L-NAME uygulanmış ve bu sıçanlarda hipertansiyon, proteinüri olduğu gösterilmiştir. Edwards ve ark. (6) ise sıçanlara gebeliklerinin 11. günlerinden 20. günlerine kadar 2.5 mg/kg/sa dozunda L-NAME infüzyonu uygulamış ve bu sıçanlarda hipertansiyon oluştuğunu göstermişlerdir. Yallampalli ve ark. (9) sıçanlara gebeliklerinin 17. günlerinden itibaren 50 mg L-NAME uygulamış ve bu sıçanlarda hipertansiyon, proteinüri gözlenmiştir. Bulgularımız yukarıda özetlenen tüm araştırma sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Bu bulgular bize NO'nin gebelik süresince damar tonüsünün kontrolü ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını, preeklamptik kadınlarda NO azalması, plasental perfüzyonun azalmasına ve kan basıncının artmasına neden olduğunu göstermektedir. Endotelden salınan en güçlü ve en önemli mediatörlerden biri olan NO, bir aminoasit olan L-Arginin'den sentezlenir. NO, daha sonra damar düz kaslarına geçerek hücre

içi guanilat siklaz enzimine bağlanır ve bu enzimi aktive ederek cGMP yapımını artırır. cGMP, düz kas içerisindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder, bunun sonucunda K kanalları fosforile, kalsiyum kanalları ise hiperpolarize olur. Hücre içi Ca miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar. NO'nun yarılanma ömrü oldukça kısadır. Saniyeler içerisinde (2-30 sn) inaktive olması nedeniyle etkisi lokaldır ve kısa sürmektedir (151).

Preeklampsi generalize endotelyal disfonksiyonla karakterizedir. Bugüne kadar elde edilen bilgiler endotelyal disfonksiyonun hem vasküler cevabı hem de intravasküler koagülasyonu değiştirerek preeklampsinin patogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (152). Endotel hücre hasarına bağlı olarak hücre membran bütünlüğü bozulur, protein sızıntısı oluşur ve buna bağlı olarak proteinüri gelişir (153). Çalışmamızda, L-NAME uygulanarak yapılan diğer preeklampsi çalışmalarında olduğu gibi (7, 9, 154-156), sağlıklı gebe sıçanlardan alınan idrar örneklerinde gebelik öncesi, gebeliğin 9 ve 20. günlerinde protein bulunamamıştır. Preeklampitik sıçanların idrar örneklerinde, gebelik öncesi ve preeklampsi öncesi (gebeliğin 9. günü) protein saptanamazken, gebeliğin 20. günü idrar örneklerinde proteinüri görülmüştür. Fernandez ve ark. (157), sıçanlara gebeliklerinin 1. gününden 18. gününe kadar içme suyunda 15 mg/kg/gün L-NAME vererek oluşturdukları preeklampsi modelinde idrarda protein atılımını yüksek bulmuşlardır. Irimie ve ark. (158) DOCA ve salin uygulayarak oluşturdukları preeklampsi modelinde, 24 sa idrarda protein atılımını preeklampitik gebelerde 9 ± 4.5 mg/24 sa ve normal gebelere 5.0 ± 2.0 mg/24 sa olarak bildirmişlerdir. Ancak Nash ve ark'ın (143) yaptığı suramin enjeksiyonu modelinde preeklampitik ve normal gebe sıçanlar arasında 24 sa idrarda protein atılımı açısından fark bulunamamıştır. Bu bulgunun değerlendirilmesi sonucunda araştırmamızda L-NAME kullanarak oluşturduğumuz preeklampsi modelinin idrarda protein atılımını yükselttiği sonucuna ulaşıldı. Dolayısı ile L-NAME ile oluşturduğumuz preeklampsi modeli hipertansiyon yanında proteinüri de oluşturarak hastalığın klinik özelliklerini yansıtmaktadır.

Preklampside fetoplasental alanda PGI₂/TxA₂ oranı bozulmakta ve NO salınımında azalma olmaktadır. Buna bağlı olarak fetoplasental perfüzyon bozulduğu için IUGR gelişmekte, kronik hipoksi ve perinatal ölüm meydana gelmektedir (159).

Preeklampside görülen intrauterin gelişme geriliğinin uteroplasental kan akımındaki azalmaya bağlı olduğu görüşünden yola çıkarak Soorona ve ark. (159), preeklamptik fetal gelişme geriliği olan gebeler ile fetal gelişimi normal olan sağlıklı gebelerde plasental yatak, plasenta ve umbilikal korda NOS aktivitesini ölçtükleri çalışmalarında, preeklamptik gebelerde bu aktiviteyi düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda preeklamptik ve sağlıklı sıçanların gebeliğin 20. günündeki maternal ağırlıkları, gebelik öncesi ağırlıklarına yüksekmiştir. Oysa preeklamptik sıçanların gebeliğin 20. günündeki maternal ağırlıkları, gebeliğin 20. günündeki maternal ağırlıklarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Araştırmamızda fetal gelişimin değerlendirilmesinde fetüs sayısı (sağlıklı ; 12.4 ± 4.2 adet, preeklamptik; 8.4 ± 5.1 adet) ve ortalama fetal ağırlık (sağlıklı ; 3.2 ± 0.4 g, preeklamptik; 1.9 ± 0.5 g) kullanılmıştır. Preeklampsisi hem fetüs sayısı ve hem de ortalama fetal ağırlıkları açısından değerlendirildiğinde normal sıçanlara göre bariz olarak düşmeye neden olmuştur. Ianosi-Irimie ve ark. (158), salin ve DOCA uyguladıkları gebe sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada fetüs sayısı normal gebelerde 12.4 ± 4.4 ve preeklamptik gebelerde 7.5 ± 6.1 ve total fetal ağırlıklar sırasıyla 50.7 ± 7.2 g'a karşın 37.8 ± 14.9 g olarak bulunmuştur. Nash ve ark (143)'ün yaptığı suramin enjeksiyonu modelinde, preeklamptik gebelerde normal gebe ratlara göre fetal ağırlıkların azaldığı gösterilmiştir. Isler ve ark. (160) UPBAT modeli ile yaptıkları çalışmada, preeklamptik ve normal gebe sıçanlar karşılaştırıldığında fetüs sayısında azalma olduğu, ortalama fetal ağırlığın benzer bulunduğu bildirilmiş ancak toplam fetal ağırlık verilmemiştir. Edwards ve ark. (6), Yallampalli ve ark.(9), L-NAME ile yaptıkları çalışmalarda IUGR oluştuğunu göstermişlerdir. Bu bulguların değerlendirilmesi sonucunda, preeklampsisi ile IUGR arasında bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz.

Waugh ve ark. (161), ortalama kan basıncı ve bebek kilosu arasında anlamlı bir korrelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Proteinürisi olmayan gebelerde, 24 saatlik kan basıncı takibi yaparak bebek doğum kilosu üzerine olan etkilerini saptamışlardır. Bu seriden elde edilen veriler göstermiştir ki, 24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinde her 5 mmHg'lık yükselme, doğum kilosunda 68.5 gr'lık

düşmeye neden olmaktadır (161). Hipertansiyonun şiddeti arttıkça bebekte düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır. %51.5 olguda (69 olgu) bebek kilosunun normal değerinin altında iken, %47 (63 olgu) olguda normal değerinde olduğu bulunmuştur (161).

Kronik hipertansiyonlu gebelerde SGA bebek doğurma oranı normal popülasyona göre artmış iken, preterm doğum ve perinatal mortalite oranlarında fark görülmemiştir (162). Bilindiği gibi IUGR hipertansif hastalıklarla ilişkilidir. Hipertansif hastalığı olan gebelerin çocuklarında IUGR oranı çalışmalar sonucunda %45.4 olarak bulunmuştur. Hipertansif hastalıklar, SGA infant doğumlarının en önemli risk faktörlerinden olup SGA riskinin hipertansiyon varlığında 2.9 kez, preeklampitik gebelerde ise 18.7 kez arttığı, atfedilen riskin ise % 28.4 olduğu bildirilmiştir (163).

Steel ve ark. (164), AGA gruptaki annelerde preeklampsiyi %8, SGA gruptaki annelerde ise %44,4 oranında saptayarak, SGA grupta anlamlı fark tespit etmişlerdir. Yine İtalya da yapılan bir çalışmada SGA yenidoğanların annelerinde preeklampsi oranı (%44) diğer iki kontrol grubuna göre (%16) belirgin yüksek bulunmuştur. Törel ve ark. (165), gebeliğin hipertansif hastalıkları içerisinde ele alınan hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve eklampsinin, fetus ve yenidoğan gelişimi üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada eklampsili ve ağır preeklampsili annelerden doğan yenidoğanların doğum ağırlığı, ballard skorlaması ve ponderal indeks değerleri, hafif preeklampsili annelerden doğan yenidoğanların değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür

Yapılan başka bir çalışmada preeklampside LBW infant doğma olasılığının 3.8 kat fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada preeklampitik annelerin SGA'lı çocuk doğurma sıklığının 3.6 kat arttığı gösterilmiştir (166). Sanchez SE ve arkadaşları (167) LBW infant sıklığını, normotansif kadınlarda %12, preeklampitik kadınlarda %32 olarak rapor etmişlerdir. Kanada'da yapılan bir çalışmada gebelik süresi preeklampitik kadınlarda 0.6 hafta daha kısa bulunmuştur. Aynı çalışmada preeklampside intrauterin büyüme geriliği ve LBW infant doğma sıklığının arttığını

göstermişlerdir (168). Çalışmamızda preeklampitik sıçanların ortalama sistolik kan basınçları 167.9 ± 9 mmHg, diastolik kan basınçları ise bulgular 127.6 ± 18 mmHg olup bu grupta ortalama fetal ağırlık sağlıklı sıçanlara göre azalmıştı. Bu bulgular bize eklampsi ve ağır preeklampsi ile intrauterin gelişme geriliği arasında direk bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda yürütülen çalışmalarda, NO'nin major kaynağının fetoplasental birim olduğu saptandı. Uterusta mevcut olan arjinin –NO sisteminin gebelik sırasında kan basıncının regülasyonunda önemli rol oynadığı rapor edildi (7, 9). Ayrıca NO'nin reproduktif fonksiyon alanında güçlü etkilere sahip olduğu gösterildi. Bu reproduktif etkiler hipotalamik ve hipofizer seviyelerde gonadotropin sekresyonunun kontrolü, follikül ovülasyonu, LH mekanizması, cinsel davranış, östradiol sentezini içine alır (169-171). Biswas ve ark. (172), sıçanlara gebeliklerinin 5. günü L-NAME uygulayarak oluşturdukları preeklampsi modelinde, NO yetmezliğine bağlı olarak implantasyon yetersizliği geliştiğini kanıtladı. Sekonder preembriyo gelişiminin zayıfladığını, embriyonik gelişme geriliği oluştuğunu gösterdiler. Araştırmamızda preeklampitik sıçanlardaki ortalama fetus sayısı, sağlıklı sıçanların ortalama fetus sayısından düşüktü. Bu gerçekler dikkate alındığında, NO'nin implantasyonda rol oynadığını düşünebiliriz.

VEGF, selektif olarak endotelial hücreler için mitojeniktir; vaskülojenesis ve anjiogenezisin uyarılmasında majör rol oynar. Hipoksi VEGF sentezini artıran potent bir uyarıcıdır. VEGF sistemi plasental hipoksiye yanıt olarak aktive olur (173-177).

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, normotansif gebelere göre, maternal serum VEGF konsantrasyonunun ve immün boyama ile plasental VEGF'in arttığını veya azaldığını belirten çalışmalar mevcuttur (178-184). Cooper ve ark. (185), preeklampsili gebelerin plasentalarında büyüme faktörü ekspresyonunda azalma saptamışlardır. Bu plasentalarda terminal villuslarda büyüme ve diferansiyasyon yetersizliği, fetal kapiller dallanmada azalma ve bu morfolojik değişikliklere neden olan VEGF'in düzeylerinde de azalma olduğunu belirtmişlerdir. Tsatsaris ve ark. (186), gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda artmış VEGF-A ve VEGF-R-1 mRNA düzeylerinin plasental hipoksiyi yansıttığını, fakat membran bağlı VEGF-R-1'in

preeklampsili gebelerin plasental dokularında düştüğünü rapor etmişlerdir.

Chung ve ark. (187). Preeklampsili gebelerin plasentalarında, normal gebelerinkine göre, VEGF ve VEGF-1 mRNA ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığını bulmuşlardır. Sgambati ve ark. (188), VEGF mRNA düzeylerinin, kontrol grubuna göre, gestasyonel hipertansiyon vakalarında daha yüksek, HELLP sendromunun eşlik ettiği preeklampsi vakalarında daha düşük ve preeklampsi vakalarında ise benzer düzeylerde olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde preeklampitik sıçanların plasental biyopsilerinde VEGF ekspresyonu yüksekti. Bu bulgular bize gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde VEGF düzeylerinin artmasının, kan akımını normal düzeye getirmek için oluşan bir kompanseuar mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

Plasental hipoksi plasental patolojilerde önemli rol oynar. Hipoksi ile indüklenen transkripsiyon faktörleri (HIF-1 α ve -2 α) insan plasentası dahil birçok doku geninin regülasyonunu başlatır (31-33). Gebeliğin ilk 3 ayında rölatif hipoksik çevreyle uygun şekilde hem HIF-1 α hem de -2 α proteini sinsityotroblast, villöz trofoblast ve fetoplasental damar sisteminde artmıştır (4-6). Birinci trimester sonunda kan akımı ve plasental oksijenizasyon artmaya başlayınca (35, 36), HIF- α proteinleri uygun şekilde azalmaktadır. HIF-1 α ve -2 α proteinleri primer olarak sinsityotroblast çekirdekleri ve fetoplasental kan damarlarının bulunduğu preeklampitik plasentada artmıştır (37,8). Rajakumar ve ark. (189), preeklampitik gebelerden elde edilen plasental dokularda HIF- α proteinlerinin arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde preeklampitik sıçanların plasental dokularında immunhistokimyasal yöntemler ile yapılan HIF-1 ekspresyonu artmıştır. Bu bulgular bize gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde, HIF- α protein düzeylerinin fetoplasental perfüzyon bozukluğu ve hipoksiye yanıt olarak arttığını göstermektedir.

Preeklampitik fetuslarda kronik intrauterin hipoksinin doku ve organlara çeşitli etkileri rapor edilmiştir. Anastasiadis ve arkadaşları (190) preeklampitik fetuslarla normal fetusların beyinde biyomanyetik sinyal düzeylerini değerlendirmişlerdir. Manyetik power spektral amplitüt değerleri preeklampitik

fetuslarda yüksek bulunmuştur. Preeklampitik sıçan yavrularında histopatolojik beyin bulgularının değerlendirildiği çalışmaya literatürde rastlamadık. Yaptığımız çalışmada preeklampitik sıçan yavruları ile normal sıçan yavrularının histopatolojik beyin bulguları benzerdi.

Zuppa AA ve ark. (191), preeklampitik anne bebeklerinde karaciğer protein sentezindeki değişiklikleri göstermişlerdir. Yaptığımız çalışmada preeklampitik sıçan yavruları ile normal sıçan yavrularının histopatolojik karaciğer doku bulguları benzerdi. Preeklampsinin fetal akciğer matürasyonuna etkisinin araştırıldığı çalışmalarda; preeklampitik anne bebeklerinde RDS sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Literatürdeki bulgular preeklampsinin fetal akciğer matürasyonunu olumsuz etkilediği yönündedir (192-193). Çalışmamızın doku kesitlerinin histopatolojik incelemesinde patolojik bulgulara rastlanmamıştır.

6. SONUÇLAR

Yukarıdaki bulgular ve literatür bilgileri ışığında L-NAME uygulanarak oluşturulan preeklampitik sıçan modelinin başarısı klinik ve labaratuvar bulgularına göre aşağıdaki gibi özetlenebilir.

Bu model maternal kan basıncını yükseltti. Spot idrar proteininde artışa yol açtı. Fetuslarda IUGR'in gerçekleştiğini gösterdi. Plasental dokularda hipoksi belirteçleri olan VEGF ve HIF-1 ekspresyonu arttı. L-NAME ile oluşturulan preeklampsi modeli hipertansiyon, proteinüri ve IUGR açısından uyumluluk göstermektedir.

İnsanlarda görülen preeklampsinin gestasyonel hipertansiyon, hafif preeklampsi, ağır preeklampsi, HELLP sendromu ve eklampsi gibi klinik tipleri vardır. Bu açıdan bakıldığında modelimizin preeklampsinin gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampsi tiplerini taklit edebildiği sonucuna ulaşıldı. Sonuç olarak L-NAME uygulanarak oluşturulan preeklampitik sıçan modeli henüz yeterli bir model değildir. Yeterli bir model olabilmesi için ağır preeklampsiyi iyi taklit etmesi gerekmektedir. Bunun nedeni maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampside çok az etkilenirken ağır preeklampside önemli ölçüde artmasıdır.

7. Kaynaklar

1. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;3:718-22.
2. VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res*. 2000;47:38-48.
3. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Lentile R, Buemi M, Squadrito F. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG*. 2004;111(10):1046-50.
4. Boccardo P, Soregaroli M, Aiell S et al. Systemic and fetal-maternal nitric oxide synthesis in normal pregnancy. *Obstet Gynecol Research* 1996;103: 879- 86
5. Begüm S, Yamasaki M, Mochizuki M. Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynecol Research* 1996;22:551- 9
6. Edwards DL, Arora CP, Bui DT, Castro LC Long-term nitric oxide blockade in the pregnant rat: effects on blood pressure and plasma levels of endothelin-1. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:484–488
7. Molnar M, Suto T, Toth T, Hertelendy F Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1458–1466
8. Pandhi P, Saha L, Malhotra S Effect of oral magnesium supplementation on experimental pre-eclampsia induced by prolonged blockade of nitric oxide synthesis in pregnant rats. *Indian J Exp Biol* 2002;40:349– 351
9. Yallampalli C, Garfield RE Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1316–1320
10. Villar MA, Sibai BM: Clinical significance of elevated mean arterial blood in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynaecol* 1989;160:419-423

11. American College of Obstetricians and Gynecologist: Hypertension in pregnancy. The College Technical Bulletin 1996;219,
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy Am J Obstet Gynecol 2000;183:1–2.
13. Sibai BM. Hypertension in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), Obstetrics normal and problem pregnancies. Churchill Livingstone Co. USA 1996;935–987.
14. Evelyne R, Couturier A. The prognosis of pregnancy in woman with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1410–16.
15. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003;102:181–92.
16. Cengiz C, Kimya Y, Maternal Fizyoloji In: Kisisçi HA, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgen T, Önderoglu LS (eds). Temel Kadın Hastalıkları ve Dogum Bilgisi, Günes Kitabevi, Ankara 1966;239–252.
17. De Boer K, Buller HR, Ten CJW et al. Coagulation studies in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. Br J Obstet Gynecol 1991;98:42- 7.
18. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP sendrome. Am J Obstet Gynecol 1990;75:445–452.
19. Brown MA, Wang J, Worth JA. The renin-angiotensin-aldesterone system in preeclampsia. Clin and Exper Hypertension 1997;19:713–726.
20. Jarvenpaa J, Pakkila M, Savolainen ER et al. Evaluation of F V leiden Prothrombin and MTHFR gene mutations in patients with severe pregnancy compliations. Gynecol Obstet Invest 2006;62:28–32.
21. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet. 2001;357:53- 56
22. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1359- 751.
23. ACOG committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol.

- 2002;99(1):159- 67.
24. Wang Y, Alexander JS. Placental pathophysiology in preeclampsia. *Pathophysiology* 2000;6:261–270
 25. Chesley LC, Annitro JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women: sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:446- 59.
 26. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:818–822.
 27. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine* 1981;60:267–276.
 28. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1 and Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Pediatr Res* 2005;57:1-7
 29. Fox H, Path MC. Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture A morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107: 1058–1064.
 30. Fisher SJ, Roberts JM. Defects in placentation and placental perfusion, in: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (Eds.), *Hypertensive Disorders in Pregnancy*, Appleton and Lange, Stamford, CT. 1999;377–394.
 31. Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod* 2000;63: 559–69.
 32. Semenza GL. HIF- 1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:167–71.
 33. Wenger RH, Gassmann M. Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor- 1. *Biol Chem* 1997;378:609–16.
 34. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* 2003;162:115–25.
 35. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset

- of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000;157:2111–22.
36. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:283–5.
 37. Rajakumar A, Whitelock KA, Weissfeld LA, Daftary AR, Markovic N, Conrad KP. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2alpha, in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod* 2001;64:499–506.
 38. Atamer Y, Kocyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;11:960–66.
 39. Karalis I, Nadar SK, Yemeni EA, Blann AD, Lip GYH. Platelet activation in pregnancy- induced hypertension. *Thromb Res.* 2005;116(5):377-83.
 40. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms *Hypertension* 2003;42(6):1075-81
 41. Wilcox CS. Reactive oxygen species: roles in blood pressure and kidney function. *Curr Hypertens Rep* 2002 ;4(2):160-6.
 42. Romero JC, Reckelhoff JF. State-of-the-Art lecture. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:943-9
 43. Garvin JL, Ortiz PA. The role of reactive oxygen species in the regulation of tubular function. *Acta Physiol Scand.* 2003;179(3):225-32.
 44. Cotton DB, Lee W, Huhta JC et al: hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158, 523.
 45. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF: Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148, 152.
 46. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Eclampsia IV. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;184 92.
 47. Samuels P, Main AK, Tomaski A, Mennuli MT, Gabbe SG, Cines DB: Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their

- neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157, 69.
48. Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity: An aid the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142, 275.
 49. Bell WR: Disseminated intrvascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980;146, 189.
 50. Salch AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammom EF: Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157, 331.
 51. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol.* 1991;77(2):171-5.
 52. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL: The Preeclampsia- eclampsia Syndrome. In Danforth DN(ed): *Obstetrics and Gynecology* (4th ed). Harper and Row, Philadelphia 1982;455-474.
 53. Davison JM, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. In Sciarra JJ (ed): *Sciarra Gynecology and Obstetrics*. The Williams Byrd Pres, Philadelphia 1987;1-27.
 54. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA: Prostacyclin production during pregnancy: Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142: 817-821.
 55. Francoise M, Lionel S, Bernard LF, Laurence B, Gerard N, Jean CC and Paul G: Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175, 37-40.
 56. Hirai N, Yanahira T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159, 27.
 57. Pritchard JA, Mac Donald PC, Gant NF: Convulsions in hypertensive, proteinuric primiparas more than 24 hours after delivery. Eclampsia or some other cause? *Williams Obstetrics* (17th ed). Appleton Century-Crofts, Norwalk 1985;198
 58. Benson RC: *Gynecology and Obstetric*. In Krupp MA, Chatton MJ(eds): *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Publications, Los

- Altos 1975; 453-455.
59. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994;309: 1395
 60. Manning FA, Hohler C. Intrauterin growth retardation diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods In Fleischer AC, Romero R, Manning FA et al (eds): *The principles and practical of ultrasonography in Obstetrics and Gynecology* Appleton and Lange, Norwalk, 1991;331
 61. Crouse DT, Cassady G, The Small-for Gestational Age Infant. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. *Neonatology: Pathophysiology and management of the Newborn*. 4th. ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994:369-398.
 62. Bernstein I, Gabbe SG, Reed KL: Intrauterin Growth Restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 4th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2002;25:869
 63. Colman HI, Rienzo J. The Small Term Baby. *Obstetric and Gynecology*. 1962; 19:87- 91
 64. Battaglia FC, Lubchenco LO. A Practical Classification of Newborn Infants by Weight and Gestational Age. *J Pediatrics* 1967;71:159- 63.
 65. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793- 800.
 66. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji: Yenidoğanın Muayenesi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000;119, 181- 188.
 67. Metcalf J. Clinical Assessment of Nutritional Status at Birth. Fetal Malnutrition and SGA Are Not Synonymous. *Pediatric Clinics of North America* Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994;41(5):875- 891.
 68. Kliegman R, King K. Intrauterine Growth Retardation: Determinants of aberrant fetal growth. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Behrman's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 5th Edition. St. Louis: Mosby Year Book. 1992:149
 69. Beck GJ, Van den Berg BJ: The relationship of the rate of intrauterine growth

- of low birthweight infants to later growth J Pediatr 1975;86:504-511.
70. Van den Berg BJ, Yerushalmy J: The relationship of the rate of intrauterine growth of infants of low birthweight to mortality, morbidity, congenital anomalies. J Pediatr 1966;69:531-545.
 71. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 1966;37: 403-8.
 72. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In:Roberton N.R.C ed. Textbook of Neonatology. 2nd Edition. London: Churchill Livingstone. 1992;317.
 73. Watt J. The consequences of Intrauterine Growth Retardation: What do we know? Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1989; 29:3(2):279-87.
 74. Çıray FC. Fetal Malnütrisyonun Klinik Skorlaması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Çocuk Kliniği. İstanbul: 1997.
 75. Hill RM, Verinaud WM, Deter RL, et al: The effect of intrauterine malnutrition on the term infant: A 14-year prospective study. Acta Paediatr Scand 1984; 73: 482- 487.
 76. Warshaw JB. Intrauterine growth retardation. In: Oski AF, et al eds. Principles and Practice of Pediatrics. 2nd Edition. Philadelphia: JB Lippincott Company 1994:331
 77. Crosby WM. Studies in fetal malnutrition. Am J Dis Child 1991;145(8):871-6.
 78. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Touwen BC, Huisjes HJ. Apgar score, meconium and acidemia at birth in small for gestational age infants born at term and their relation to neonatal neurological morbidity. Br J Obs Gynaecol 1987; 94: 873-973
 79. Erdem G. İntrauterin gelişme geriliği. Katkı 1983; 4(10):964.
 80. Karatekin G, Çetinkaya O, Akmansoy A ve ark. Hastanemizde gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansı. Mocan H, Ökten A, ed. 38. Milli Pediatri Kongresi özet Kitabı 1994;90.
 81. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1: Yenidoğan Hastalıkları. İntrauterin

- büyüme geriliği. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002;7(4):338-340.
82. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: Prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol.*1990;162:21.
 83. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). Fetal Büyüme Bozuklukları. In: Williams Doğum Bilgisi Cilt 1. Akman AC (Çeviren). 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2005;29: 744 -764
 84. Behrman RE, Shiono PH. Neonatal risk factors. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.* 5th. Edition. St. Louis Mosby Year Book, 1992; 3.
 85. Abrams B, Newman V. Small for gestational age birth: Maternal predictors and comparison with risk factors of spontaneous preterm delivery in the same cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(3):785-90.
 86. Klebanoff MA, Yip R. Influence of maternal birth weight on rate of fetal growth and duration of gestation. *J Pediatr* 1987;111:287-92.
 87. Ounsted C,Ounsted M. Effect of Ychromosome on fetal growth rate. *Lancet* 1970;2:857.
 88. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester *Obstet Gynecol.* 1986;67:517-22.
 89. Pedersen JF, Molsted- Pedersen L. Early growth delay predisposes the fetus in diabetic pregnancy to congenital malformation. *Lancet* 1982;1:737.
 90. Ounstead M, Moar VA, Scott A. Risk factors associated with small for dates and large for dates infants. *B J Obstet Gynecol.* 1985;92:226-232.
 91. Shime J, Mocarski EJ, Hastings D, et al. Congenital heart disease in pregnancy: short and long term implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:313-22.
 92. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic woman. *Chest* 1990;98:389-92.
 93. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small

- for gestational age babies. In:Roberton N.R.C ed. Textbook of Neonatology. 2nd Edition. London: Churchill Livingstone. 1992;317.
94. Treasure JL, Russel GF. Intrauterine growth and neonatal weight gain in babies of women with anorexia nervosa. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1988;296:1038.
 95. Ferraz EM, Gray RH, Fleming PL, et al. Interpregnancy interval and low birth weight: findings from a case control study *Am J Epidemiol.* 1988;128(5):1111-6.
 96. Launer LJ, Villar J, Kestler E, de Onis M. The affect of maternal work on fetal growth and duration if pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynecol.* 1990;97:62-70.
 97. Meadows N, Ruse W, Keeling PW, et al. Peripheral blood leucocyte zinc depletion in babies with intrauterin growth retardation. *Archives of Disease in Childhood.* 1983;58:807-9.
 98. Simmer K, Iles CA, Slavin B, et al. Maternal nutrition and intrauterin growth retardation. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987;41(3):193-7.
 99. Neel NR, Alvarez JO. Chronic fetal malnutrition and vitamin A in cord serum. *Eur J Clin Nutr.* 1990; 44(3): 207-12.
 100. Murphy JF, Drumm JE, Mulcachy R, Daly L. The effect of maternal cigarette smoking on fetal birth weight and on growth of the fetal biparietal diameter. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87: 462-6.
 101. Mutale T, Creed F, Maresh M, Hunt L. Life events and low birth weight analysis by infants preterm and small for gestational age. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98(2): 166-72.
 102. Little BB, Snell LM. Brain growth among fetuses exposed to cocaine in utero asymmetrical growth retardation. *Obstet Gynecol* 1991;77:361-4.
 103. Frank DA, Bauchner H, Parker S, et al. Neonatal body proportionality and body composition after in utero exposure to cocaine and marijuana. *J Pediatr* 1993;117:622
 104. Castro LC, Azen C, Hobel CJ, Platt LD. Maternal tobacco use and substance abuse: reported prevalance rates and associations with the delivery of small for gestational age neonates. *Obstet Gynecol* 1993; 81(3):396-401.

105. Nagey DA, Viscardi RM. Retarded intrauterine growth. In: Pomerance JJ, Richardson CJ. Neonatology for the Clinician. 1st Edition. Connecticut. Appleton & Lange Simon & Shunter Business and Professional Group 1993; 83
106. Cefalo RC, Simkovich JW, Abel F, et al. Effect of potential surface area reduction on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:434-9.
107. Nylund L, Lunell NO, Lewander R, et al. Uteroplacental blood flow index in intrauterin growth retardation of fetal or maternal origin. *Br J Obstet Gynecol* 1983;90:16-20,
108. Foley TP Jr, DePhilip R, Pericelli A, Miller A. Low somatomedin activity in cord serum from infants with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* 1980;96:605-10.
109. Underhill RA, Beazley JM, Campbell S. Comparison of ultrasonud cephalometry, radiology and liqour studies in patients with unknown confinement dates. *British Medical Journal* 1971;3:736-8.
110. Mathews DD. Maternal assessment of fetal activity in small for dates infants. *Obstet Gynecol* 1975;45:488-93.
111. Galbraith RS, Karchmar EJ, Piercy WN, Low JA. The clinical prediction of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:281-6.
112. Sher G, Statland BE, Knutzen VK. Identifying the small for gestational age fetus on the basis of enhanced surfactant production. *Obstet Gynecol* 1983;61: 13-15.
113. Gross TL, Sokol RJ, Wilson MV, et al. Amniotic fluid phosphatidylglyserol: a potentially usefull predictor of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:277.
114. Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, et al. Plasental pathology at term assosiated with elevated midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1064.
115. Crosby WM, Metcoff J, Costiloe JP, et al. Fetal Malnutrition: an appraisal of correlated factors. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:22-31.
116. McClain PE, Metcoff J, Crosby WM, et al. Relationship of maternal aminoacid profiles at 25 weeks gestation to fetal growth. *Am J Clin Nutr*

- 1978;31: 401-7.
117. Metcoff J, Costiloe P, Crosby WM. Smoking in pregnancy: relation of birthweight to maternal plasma carotene and cholesterol levels. *Obstet Gynecol* 1989;74:302.
 118. Sabbagha RE, Turner JH, Rockette H, et al. Sonar BPD and fetal age: Definition of the relationship. *Obstet Gynecol* 1974;43:7-14.
 119. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82(9): 702-10.
 120. Deter RL, Rossavik IK. A simplified method for determining individual growth curve standards. *Obstet Gynecol* 1987; 70(5): 801-6.
 121. Queenan JT, O'Brien GD, Campbell S. Ultrasound measurement of fetal limb bones. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(3):297-302.
 122. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128(8):881-92.
 123. Manning FA: Intrauterine growth retardation: In: *Fetal Medicine. Principles and practice*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995;317.
 124. Snijders RJ, Nicolaides KH: Fetal biometry at 14 to 40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:34-48.
 125. Patterson RM, Pridoda TJ, Pouliot MR. Sonographic fluid measurements and fetal growth retardation a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(6):1406-10.
 126. Steel SA, Pearce JM, MacParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335(8705):1548-51.
 127. Nelson W. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16.th ed., Saunders com., 2000; 93:474-485
 128. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A Standard of fetal growth for the United States of America. *Am J of Gynecol* 1976;126:555- 64.
 129. Deter RL, Hadlock FP, Harrist RB. Evaluation of the fetal growth and the detection of intrauterine growth retardation. In: Cullen PW, ed. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. Philadelphia: WB Saunders

- 1983:113.
130. Georgieff MK, Sasanow SR, Chockalingam UM, Pereira GR. A comparison of the midarm circumference/head circumference ratio and ponderal index for the evaluation of newborn infants after abnormal intrauterine growth. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(2): 214-9.
 131. Sasanow SR, Georgieff MK, Pereira GR. Mid-arm circumference and mid-arm/head circumference ratios: standard curves for anthropometric assessment of neonatal nutritional status. *J Pediatr* 1986;109(2):311-5.
 132. Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small-for-gestational age infant. *Semin Perinatol* 1988;12:84-94.
 133. Dweck HS, Huggins W, Dorman LP, Saxon SA, Benton JW Jr, Cassady G. Developmental sequelae in infants having suffered severe perinatal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:811-5.
 134. Commey JO, Fitzhardinge PM. Handicap in the preterm small-for-gestational age infant. *J Pediatr* 1979;94:779-86.
 135. Rivers RP. Coagulation changes associated with a high haematocrit in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:449-56.
 136. Ogden E, Hildebrand GJ, Page EW. Rise of blood pressure during ischemia of gravid uterus. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1940;43: 49-51.
 137. Abitbol MM, Ober MB, Gallo GR, Driscoll SG, Pirani CL. Experimental toxemia of pregnancy in the monkey, with a preliminary report on renin and aldosterone. *Am J Pathol*. 1977;86(3):573-90.
 138. Podjarny E, Baylis C, Losonczy G. Animal models of preeclampsia. *Semin Perinatol*. 1999;23(1):2-13.
 139. Kanayama N, She L, Maehara K, Kajiwara Y, Terao T. Induction of HELLP syndrome-like biochemical parameters by stimulation of the celiac ganglion in rats. *J Hypertens*. 1996;14(4): 453-9.
 140. Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(1):158-64.
 141. Vu HV, Ianosi-Irimie MR, Pridjian CA, Whitbred JM, Durst JM, Bagrov AY, Fedorova OV, Pridjian G, Puschett JB. Involvement of marinobufagenin in a

- rat model of human preeclampsia. *Am J Nephrol.* 2005;25(5):520-8.
142. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):544-50.
143. Nash P, Wentzel P, Lindeberg S, Naessen T, Jansson L, Olovsson M, Eriksson UJ Placental dysfunction in Suramin-treated rats-a new model for pre-eclampsia. *Placenta.* 2005; 26(5): 410-8.
144. Molnar M, Hertelendy F. N omega-nitro-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis, increases blood pressure in rats and reverses the pregnancy-induced refractoriness to vasopressor agents. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(5):1560-7.
145. Bunag RD, Butterfield J. Tail-cuff blood pressure measurement without external preheating in awake rats. *Hypertension.* 1982; 4(6):898-903.
146. Schlembach D. Urine analysis in pregnancy. *Ther Umsch* 2006;63(9):585-9.
147. Cunningham FG. Hypertensive Disorders in Pregnancy (in): (Eds) Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clarks SL. *Williams Obstetrics 21st Ed.* Appleton & Lange 2001;567-618.
148. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2000;356(9237):1260-5.
149. Plouin PF, Chatellier G, Breart G, Hillion D, Moynot A, Tchobroutsky C, Beaufils M, Uzan S, Blot P. Factors predictive of perinatal outcome in pregnancies complicated by hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986;23(5-6):341-8.
150. Begüm S, Yamasaki M, Mochizuki M. Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynecol Research* 1996;22:551-9
151. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart.* 2001;85(3):342-50.
152. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(5):1200-4.
153. Redman CW. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1991;15(3):257-62.

154. Baylis C, Mitruka B, Deng A Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992;90:278–281.
155. Lubarsky SL, Ahokas RA, Friedman SA, Sibai BM The effect of chronic nitric oxide synthesis inhibition on blood pressure and angiotensin II responsiveness in the pregnant rat. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1069–1076
156. Matz RL, Overloop BV, Gairard A Hypotensive effect of endothelin-1 in nitric oxide-deprived, hypertensive pregnant rats. *Am J Hypertens* 2001;14:585–591.
157. Lina Fernandez C, Maite Carbajo R, Manuel Munoz R. Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in pregnant rats: effects on blood pressure, fetal growth and litter size . *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:243–248.
158. Ianosi-Irimie M, Vu HV, Whitbred JM, Pridjian CA, Nadig JD, Williams MY, Wrenn DC, Pridjian G, Puschett JB. A rat model of preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(8):605-17.
159. Sooranna SR, Leormont JG, Poston L, et all. Nitric oxide synthase activities in placentar tissue from normotensive, preeclamptic and growth retarded pregnancies *Br J Obstet Gynecol* 1995;102: 711-4.
160. Isler CM, Bennett WA, Rinewalt AN, Cockrell KL, Martin JN, Morrison JC et al. Evaluation of a rat model of preeclampsia for HELLP syndrome characteristics, *J Soc Gynecol Invest* 2003;151–153.
161. Wough J., Perry IJ., Halligan AWF., De Swiet M., Lambert PC., Penny JA., Taylor DJ.. Birth weight and 24 hour ambulatory blood pressure in non proteinuric hypertensive pregnancy. *Am. Journal. Obstetric and Gynecology* 2000; 183: 633-637,
162. Tuntiseranee P, Geater A., Chongsuvivatwong V., Koranantakul O. The effect of heavy maternal workload on fetal growth retardation and preterm delivery. A study among southern Thai women. *J Occup Environ Med* 1998;40 (11):1013-21.
163. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(2):123-964.

164. Steel SA, Pearce JM, McParland P, et al. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335: 1548-51
165. Törel-Ergür A, Leylek Ö, Gültekin A, Tanzer F, Preeklampsi Ve Eklampsinin Bağımsız Olarak İntrauterin Gelişmeye Etkileri *Am. Türk pediatri arşivi* 1998;1;34-39.
166. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13:157-162.
167. Sanchez SE, Zhang C, Williams MA. The influence of maternal triglyceride levels on infant birth weight in Peruvian women with pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13:328-333.
168. Xu Xiong, Damon Mayes, Nestor Demianczuk, David M. Olson, Sandra T. Davidge, Christine Newburn-Cook, L. Duncan Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999; 180:207-213.
169. Cecatelli S, Hulting A, Zhuang X, Gustafsson L, Villar M, Hokfelt T Nitric oxide synthase in the rat anterior pituitary gland and the role of nitric oxide in regulation of luteinising hormone secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90: 11292–11296.
170. Dixit VD, Parvizi N Nitric oxide and the control of reproduction. *Anim Reprod Sci* 2001;65: 1–16.
171. Jablonka-Shariff A, Olson LM The role of nitric oxide in oocyte meiotic maturation and ovulation: meiotic abnormalities of endothelial nitric oxide synthase knock-out mouse oocytes. *Endocrinology* 1998;139:2944–2954
172. Biswas S, Kabir SN, Palak The role of nitric oxide in the process of implantation in rats. *J Reprod Fertil* 1998;114:157–161.
173. Eleonora Sgambati, Mirca Marini, Giorgia D. Zappoli Thyron, Elena Parretti, Giorgio Mello, Claudio Orlando, Lisa Simi, Carmela Tricarico, Gherardo Gheri, Enzo Brizzi. VEGF expression in the placenta from pregnancies complicated by hypertensive disorders. *BJOG* 2004;111:564- 70.
174. Khong TY, Liddell HS, Robertson WB. Defective haemochorial placentation as a cause of miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:649- 55.
175. Poston L. Maternal vascular function in pregnancy. *J Hum Hypertens*

- 1996;10:391- 4.
176. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblast to mimic a vascular adhesion phenotype: one cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152- 64.
177. Damsky CH, Fisher SJ. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1998;10:660- 6.
178. VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res.* 2000;47:38- 48.
179. Kupfermine MJ, Daniel Y, Englender T, et al. Vascular endothelial growth factor is increased in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:302- 6.
180. Lyall F, Young A, Boswell F, Kingdom JCP, Greer IA. Placental expression of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia. *Placenta* 1997;18:269- 76.
181. Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, Capello JJ, Duits AJ. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1019- 22.
182. Hunter A, Aitkenhead M, Caldwell C, McCracken G, Wilson D, McClure N. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy. *Hypertension* 2000;36:965.
183. Bosio PM, Wheeler T, Anthony F, Conroy R, O'herlihy C, McKenna P. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:146- 52.
184. Cheng Z, Lin Q, Shen Z. Study on association of vascular endothelial growth factor with the pathogenesis of pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001;36:72- 5.
185. Cooper JC, Sharkey AM, Charnock-Jones DS, Palmer CR, Smith SK. VEGF mRNA levels in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1191- 6.

186. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Frankenne F, Foidart JM. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5555- 63.
187. Chung JY, Song Y, Wang Y, Magness RR, Zheng J. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2484- 90.
188. Sgambati E, Marini M, Zappoli Thyron GD, Parretti E, Mello G, Orlando C, Simi L, Tricarico C, Gheri G, Brizzi E. VEGF expression in the placenta from pregnancies complicated by hypertensive disorders. *BJOG.* 2004;111:564- 70.
189. Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Harger G, Conrad KP. Impaired oxygen-dependent reduction of HIF-1 alpha and -2alpha proteins in preeclamptic placentae. *Placenta* 2003;24:199–208.
190. Anastasiadis P, Anninos PA, Lüdinghausen MV, Kotini A, Galazios G, Limberis B. Fetal magnetoencephalogram recordings and Fourier spectral analysis *J Obstet Gynaecol.* 1999;19(4):390-3.
191. Zuppa AA, Maragliano G, Mazzotta M, Girlando P, Marrocco G, Tortorolo G. Changes in liver protein synthesis in the preterm newborn infant of a preeclamptic mother and/or with intrauterine growth retardation *Pediatr Med Chir.* 1994;16(4): 359-62
192. Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1414-7.
193. Winn HN, Klosterman A, Amon E, Shumway JB, Artal R. Does preeclampsia influence fetal lung maturity? *J Perinat Med.* 2000;28(3):210-3.