



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

**MATERNAL SERUMDAKİ ÇÖZÜNEBİLİR HLA-G
DÜZEYLERİNİN GEBELİK SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. İSMAİL BIYIK

DÜZCE-2011



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

MATERNAL SERUMDAKİ ÇÖZÜNEBİLİR HLA-G DÜZEYLERİNİN GEBELİK SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. İSMAİL BIYIK
Tez danışmanı: DOÇ. DR. İSMAİL ÖZDEMİR

DÜZCE-2011

ÖNSÖZ

Elimize ilim kapısının anahtarını tutuşturanlara ithaf olunur...

Dr. İsmail BIYIK

ÖZET

Giriş ve Amaç: Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, oligohidramnios, abortus, preterm doğum ve erken membran rüptürü önemli gebelik komplikasyonlarıdır. Yetersiz trofoblastik invazyon sayılan gebelik komplikasyonlarının patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Çözünebilir HLA-G1/G5 trofoblast invazyonu ile ilişkili moleküllerden bir tanesidir. Gebelik komplikasyonlarının önceden belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Gebelik komplikasyonların önceden tahmin edilebilmesi durumunda gerekli stratejiler geliştirilip, önlemler alınması gündeme gelecektir. Çalışmamızda ilk ve ikinci trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri; PAPP-A, serbest beta HCG, AFP, ikinci trimester uterin arter doppler verileri ile gebelik komplikasyonlarını belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Prospektif yürütülen çalışmamızda 180 gebe takip edildi.

Çalışmamızda 11-14. haftada down sendromu taraması için başvuran gebelerin PAPP-A, serbest beta hCG, NT gibi değerlerine ek olarak maternal serum çözünebilir HLAG1/G5 düzeylerine bakıldı. Aynı hastaların 16-18. haftalardaki AFP düzeylerine ve 20-24. haftalardaki uterin arter doppler verileri kaydedildi. Belirtilen parametreler ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmamızda ek olarak belirtilen belirteçlerin birbirleriyle ilişkileri de araştırıldı. Gebeler gebelik sonuçlarına göre normal gebelik, preeklampsi, oligohidramnios, IUGR, abortus, preterm doğum, EMR grubu olmak üzere 7 gruba ayrıldı.

Bulgular: Gruplar arasında ilk ve ikinci çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak preeklampsi gelişmeyen grubun ilk trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri ve PAPP-A, gelişmeyenlere oranlı anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Gebelik komplikasyonlarının önceden belirlenmesi durumunda, riskli gruba giren gebeler yakın takibe alınarak komplikasyonlar erken tanı alacak ve gerekli önlemleri alınması söz konusu olabilecektir. Daha geniş serilerle çalışmamızın desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çözünebilir HLA-G, ilk trimester, gebelik komplikasyonları

ABSTRACT

Introduction and Objective: Preeclampsia, intrauterine growth retardation, oligohydramnios, abortus, preterm birth and preterm rupture of membranes are significant pregnancy complications. Insufficient trophoblastic invasion is play important role of the pregnancy complications's pathophysiology that said above. Soluble HLA-G1/G5 is a molecule that associated with trophoblast invasion. The studies about prediction of pregnancy complications is made. When pregnancy complications predict early, essential strategies improved and prevention will be come in to question. Aim of our study was investigate relationship first and second soluble HLA-G1/G5 levels, PAPP-A, free beta hCG, AFP, second trimester uterin artery doppler parameters with pregnancy complications.

Materials and Methods: In our prospective study 180 pregnant followed up. In our study in addition to the pregnant that applicant for 11-14 week down syndrome screening PAPP-A, free beta hCG, NT values, maternal blood soluble HLA-G1/G5 levels recorded. Pregnants AFP levels during 16-18 week and uterine artery doppler parameters during recorded. In our study the relationship stated parameters with pregnancy complications are investigated. In addition evaluation of predictive values of markers, we compared the markers relation. The pregnant classified as normal pregnancy, preeclampsia, oligohydramnios, IUGR, abortus, preterm birth, PROM 7 different groups.

Results: First and second trimester HLA-G1/G5 levels was not significantly different between groups. But in preeclamptic patients first trimester HLA-G1/G5 levels and PAPP-A levels was significantly significantly lower than non-preeclamptic pregnant.

Conclusions: If pregnancy complications predicted in early pregnancy, high risk pregnant follow up closely. In this wise pregnancy complications will ve diagnose early, necessary preventative methods will be possible. But large series that support of our study is needed.

Key words: Soluble HLA-G, first trimester, pregnancy complications

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar	2
2.1.1. Tanımlar	2
2.2. Preeklampsi	3
2.2.1. Tanı Kriterleri	3
2.2.2. Patogenez	3
2.3. İntrauterin Gelişme Geriliği	4
2.3.1. Genel Bilgiler ve Tanım	4
2.3.2. Etyoloji	5
2.3.3. Patofizyoloji	5
2.4. Oligohidramnios	6
2.5. Preterm Doğum	6
2.6. Prematür Erken Membran Ruptürü ve Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü	7
2.7. HELLP Sendromu	7
2.8. Abortus	7
2.9. HLA-G	7
2.10. PAPP-A	9
2.11. Serbest Beta hCG	9
2.12. AFP	10
2.13. Uterin Arter Doppler	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Çalışma Yeri	13
3.2. Çalışma Zamanı	13

3.3. Örnekleme Biçimi	13
3.4. Tansiyon Arteriyel Ölçümü	15
3.5. Laboratuvar Ölçümleri	15
3.6. Gruplar	15
3.7. Çalışmanın Şekli	16
3.8. İstatiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	48

KISALTMALAR

AFI: Amniotik sıvı indeksi

AFP: Alfa fetoprotein

ALT: Alanin aminotransferaz

APGAR: Doğumdan sonra bebeğin durumunu belirlemeye yarayan skorlama sistem

AST: Aspartat aminotransferaz

β hCG: Beta insan koryonik gonadotropini

C/S: Sezaryen sekiyo

EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit

EMR: Erken membran rüptürü

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

HELLP: Hemoliz, karaciğer enzim artışı, trombositopeni

HLA: İnsan lökosit antijeni

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

MoM: Çoğulların ortancası

NSD: Normal spontan vaginal doğum

NT: Ense kalınlığı

PI: Pulsatilite indeksi

PROM: Erken membran rüptürü

PPROM: Preterm erken membran rüptürü

PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein - A

RI: Rezistif indeks

S/D: Sistolik/Diastolik oranı

SGA: Haftasına göre küçük fetüs

TA: Arteryel basınç

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize bir durumdur. Preeklampsi maternal mortalite ve morbidite nedenleri arasında dünyada ilk sıralarda yer almaktadır. İntrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, preterm erken membran rüptürü ise fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasındadır. Bu gebelik komplikasyonlarını önceden tahmin etmeye yönelik sayısız çalışma yapılmış fakat rutin kullanıma girmiş test ya da yöntem bulunmamaktadır.

Preeklampsi patogenezinde rol alan en önemli teori trofoblast invazyonunun yetersiz olmasını öne süren teoridir. Ancak patolojinin plasenta düzeyinde olması nedeniyle prenatal dönemde noninvaziv metotlarla belirlenmesi oldukça zordur. Maternal serumda birçok molekül bakılmış ancak rutin kullanıma girememiştir. Fetüsün genlerinin yarısı paternal kaynaklıdır ve fetüse maternal immun toleransın nasıl geliştiği açık değildir. Fetal dokuların ve trofoblastların reddini önleyen moleküllerden biri de, aynı zamanda maternal serumda saptanabilen çözünebilir HLA-G'dir. Bu molekül başlıca ekstrasvillöz trofoblastlar, plasental makrofajlar ve mezenkimal koryonik villuslardaki endotelial hücreler tarafından üretilir. HLA-G antijeni maternal spesifik sitotoksik T lenfosit cevabını baskılar ve NK hücrelerinin fonksiyonlarını azaltarak annenin gebelik ürünlerine karşı immün yanıtını baskılar.

Preeklampside erken tanı ve fizyopatolojinin anlaşılması maternal ve fetal komplikasyonları önlemeye yönelik tedbirler alma açısından yararlı olacaktır. Çalışmamızda preeklampsi başta olmak üzere intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, dekolman plasenta, gibi anormal plasentasyon ile ilgili önemli gebelik komplikasyonlarının ilk trimesterde öngörülme çalışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

2.1.1. Tanımlar

Gebelikte hipertansif hastalıklar hemoraji ve enfeksiyon ile birlikte maternal mortalite ve morbiditenin en önemli üç nedeni arasında yer almaktadır (1). Hipertansif hastalıklar gebelerin % 5 – 10'unu etkilemekte, neonatal ve maternal mortalite ve ve morbiditeye önemli katkı sağlamaktadır (2,3).

Gebelikte hipertansif hastalıklar dörde ayrılır:

- a. Gestasyonel hipertansiyon
- b. Kronik hipertansiyon
- c. Preeklampsi – Eklampsi
- d. Süperempoze preeklampsi – Eklampsi

2.1.1.1. Gestasyonel hipertansiyon: Daha öncesinde normotensif olan hastada son adet tarihine göre 20. gebelik haftasında sonraki dönemde proteinüri olmaksızın ortaya çıkan hipertansiyon durumudur. Kesin tanısı hipertansiyonun postpartum 6. haftadan sonra normale dönmesi ile konulur. Bu grup hastaların dörtte birinde gebeliğin sonraki dönemlerinde preeklampsi gelişir (4).

2.1.1.2. Kronik hipertansiyon: Gebelik öncesinde var olan, ya da gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan proteinüri olmaksızın hipertansiyon durumudur. Kesin tanısı ya gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon tanısı olanlarda ya da postpartum 6. haftadan sonra hipertansiyonu devam edenlerde konulur.

2.1.1.3. Preeklampsi ve eklampsi

2.1.1.3.1. Preeklampsi: Genellikle 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri birlikte görülen bir durumdur. En az 6 saat aralarla ölçülen tansiyon arteryel değeri sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg ve üzeri ise hipertansiyondan bahsedilir. Proteinüri spot idrarda 30 mg/dL ("1+ dispstik "), 24 saatlik idrarda 300 mg/gün ve üzeri protein atılması durumudur.

2.1.1.3.2. Eklampsi: Preeklampstik hastalarda başka nedenlerle açıklanamayan konvülsiyon olması durumunda eklampsi tanısı konulur.

2.1.1.4. Süperempoze preeklampsi: Hipertansiyonun alevlenmesi ile birlikte yeni gelişen proteinüri veya baş ağrısı, epigastrik ağrı veya karaciğer enzimlerinin artması

gibi laboratuvar anormalliklerinin gelişmesi durumunda süperempoze preeklampsi düşünülür.

2.2. Preeklampsi

2.2.1. Tam kriterleri

Tansiyon arteryel uygun boyutta manşon ile kalp hizasındayken sağ koldan ölçülür. Hasta en az 10 dakika dinlendikten sonra, ideali oturarak ölçülmelidir. Diastolik tansiyon ölçümünde Koratkoff V sesi esas alınır. Koratkoff V sesinin duyulmadığı durumlarda, Koratkoff IV sesi esas alınır, ancak bu durum belirtilmelidir (5).

Preeklampsi klinik ve laboratuvar bulgularına göre ikiye ayrılır (2,6).

1. Hafif preeklampsi

2. Ağır preeklampsi

a. Kriterler:

- Sistolik kan basıncının 160 mmHg'den veya diastolik kan basıncının 110 mmHg'den yüksek ölçülmesi
- 24 saatlik idrarda 2g/gün'ün üzerinde, spot idrarda 3 pozitifden fazla proteinüri saptanması
- Oligüri: 24 saatte 500 cc'den az idrar çıkışı olması
- Trombosit değerinin $100.000/mm^3$ 'ün altında olması
- Artmış karaciğer enzimlerinde yükselme
- Epigastrik ağrı
- Bulantı – kusma
- Pulmoner ödem
- Persistan ciddi serebral bozukluklar veya görme bozuklukları

2.2.2. Patogenez

Preeklampsinin nedeni yüzyılı aşkın bir süredir merak edilegelmiş, bu konu ile ilgili sayısız çalışma yapılmıştır. Ancak preeklampsinin etyopatogenezinde tek bir teori yoktur. Bu konu ile ilgili öne çıkan teoriler aşağıda sıralanmıştır.

1. Anormal trofoblastik invazyon: Erken gebelikte kalın duvarlı, musküler spiral arterler genişlemiş ve ince duvarlı, uterin kan akımını 10 kat artırmaya uyumlu yapıya dönüşür. Bu dönüşüm plasentanın endovasküler trofoblast hücrelerinin

spiral arterleri istilasını içerir. Preeklampsia geliştiren hastalarda uterin spiral arterlerin invazyonu eksik olur ve bu damarlar kalın ve musküler kalmaya devam eder. Bu durumda plasental hipoksi gelişir. Maternal yüzeyde preeklampsia öncülük eden immun sistem değişiklikleri araştırılmıştır. Klasik olmayan insan lökosit antijeni (HLA), HLA-G normal plasenta tarafından salgılanır ve immunolojik olarak yabancı olan plasentaya karşı maternal immun yanıtı düzenler. Preeklampitik gebelerden elde edilen plasental doku daha az ve değişik HLA-G proteinleri sentezler, plasentaya karşı maternal toleransın bozulmasına neden olur (2).

2. Vasküler yapıların vasopresör maddelere karşı aşırı yanıt vermesi: Normotensif bir gebede vasopresör maddelere karşı direnç gelişmiştir. Örneğin anjitenin II'ye karşı yanıtı azdır (4).
3. Preeklampitik gebelerde, normotensif gebelere göre prostanooidlerde dengesizlik vardır. Preeklampitik gebelerde vasokonstriktör madde olan tromboksan A₂ artmış, vasodilatatör olan prostosiklin düzeyleri azalmıştır (7).
4. Koagülasyon anormallikleri ve trombofililer
5. Vasküler endotel hasarı: Plasental iskeminin preeklampsia klinik sendromuna yol açtığı mekanizmanın, anne dolaşıma giren ve endotel hücre disfonksiyonuna neden olan, plasental faktörlerin üretilmesine bağlı olduğu düşünölmektedir (7).
6. İmmunolojik olaylar
7. Genetik yatkınlık
8. Anormal kalsiyum metabolizması
9. Nitrik oksit seviyelerindeki değişmeler
10. Artmış serbest oksijen radikalleri
11. Diyetteki bazı vitamin ve mineral eksiklikleri sorumlu olabilir (6).

2.3. İntrauterin Gelişme Geriliği

2.3.1. Genel bilgiler ve tanım

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), erken doğumdan sonra perinatal ölümlerin ikinci önemli nedenidir. Gelişimi normal olanlarla karşılaştırıldığında büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda perinatal ölüm oranı 6-10 misli daha fazladır (8). Doğum öncesi dönemde uygun tanı ve yönetim ile büyüme kısıtlılığı olan bazı

perinatal sorunların önlenmesi mümkündür. Tanım için sıklıkla doğum ağırlığı 10 persentil ve altı kabul edilir (9). Doğum ağırlığının 10 persentil ve altı kabul edildiğinde IUGR'li infantlar, tüm infantların % 10'unu oluşturur (10).

Haftasına göre küçük fetus (SGA) ile IUGR birbiri yerine kullanılabilmeyle birlikte farklı kavramlardır. SGA her zaman patolojik değildir. IUGR ise SGA'lı fetusların bir kısmını oluşturur. IUGR'de fetus genetik olarak büyüme potansiyelinin altında büyümektedir, patolojik bir duruma işaret eder (1,8,10-11).

2.3.2. Etyoloji

Patolojik büyüme uteroplansental ünite tarafından fetüse besine ve oksijen taşınmasının yetersiz olduğu uteroplansental yetmezliğin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Uteroplansental yetmezliğe neden olan faktörler plasental, fetal ve maternal olarak üçe ayrılır. Plasental nedenler kronik plasental ablasyon, plasenta previa, mozaizm (örn: lokalize plasental trizomi 16), marjinal veya velamentöz kord insersiyon ve primer plasental bozukluklardır. Fetal nedenler anöploidi, genomik baskı ve uniparental dizomi, malformasyonlar, preterm doğum, çoğul gebelik, intrauterin enfeksiyonlar, açıklanamayan yüksek alfa fetoprotein düzeyidir. Maternal nedenler ise annenin sigara ve kokain kullanımı, sistemik oksijenasyonu ve uteroplansental oksijen taşınmasını bozan kronik tıbbi hastalıklar (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, amfizem), diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, kollajen doku hastalıkları, kazanılmış trombofililer, kalıtsal trombofililer olarak sayılabilir (10,11).

2.3.3. Patofizyoloji

Plasentanın gelişimi her üç trimesterdeki gelişimi aşağıda özetlenmiştir. İlk trimesterde plasental tutunma, anjiogenez; glikoz, aminoasit ve yağ asitlerinin hücrel taşınma mekanizmaları ve maternal-fetal yüzeyden atık maddelerin atılımını kapsar. İkinci trimesterde uterin spiral arterlere trofoblastik invazyonu ve vasküler yeniden yapılanma, maternal-fetal madde değişimini artırmaya yönelik düşük dirençli akım oluşmasını içerir (11-13). Üçüncü trimesterde ise fetal büyümeyi sağlamak amacıyla fetal depoların doldurulmasını içerir. IUGR'de maternal spiral arterlerin trofoblastik invazyonunda ve damarsal yeniden yapılanmada eksiklik olur (11-13).

2.4. Oligohidramnios

Amnion sıvısı ilk trimesterde plasenta, amniotik membranlar, umbilikal kord ve fetal deri tarafından üretilirken, ikinci trimesterden itibaren daha çok fetal idrar üretimi ile oluşturulur. Amniotik sıvı fetüsün yutması ile uzaklaştırılır. Amnion sıvı ölçümü ultrasonografi ile yapılmaktadır. Tek cep ölçümü ya da dört kadran ölçümü yapılabilir. Amniotik sıvı indeksi (AFI) ölçümünde gebe uterusu dört kadrana bölünüp ultrasonografi probu hastanın uzun eksenine doğru yerleştirilerek yapılır. Oligohidramnios kriterleri tek cep ölçümünde en derin cep esas alınır. En derin cep 1-2 cm'den az olması durumunda, AFI ölçümünde ise dört kadran ölçümünün toplamı 5 cm'den az ise oligohidramnios tanısı konulur (11,14,15). Oligohidramniosun nedenleri fetal ve maternal nedenler olarak ikiye ayrılabilir. Fetal nedenler arasında renal agenezi, obstrüktif üropati, erken membran rüptürü, anormal plasentasyon, uzamış gebelik sayılabilir. Maternal nedenler arasında ise dehidratasyon, hipertansif bozukluklar, uteroplazental yetmezlik, antifosfolipid sendrom, idiyomatik nedenler yer alır. Oligohidramnios sıklığı % 1-3 arasında değişir. Birçok araştırmacı nedenine bakılmaksızın oligohidramniosun perinatal morbidite, fetal veya neonatal mortalite oranlarını artırdığını bildirmiştir (14-16).

2.5. Preterm Doğum

Preterm eylem 37. gebelik haftasında önce düzenli uterin kontraksiyonların başlaması ve buna bağlı servikal değişikliklerin olmasıdır. Preterm doğum 37. gebelik haftasından önce doğumu belirtir. Preterm doğum neonatal mortalitenin dörtte üçünden ve çocuklardaki uzun dönem nörolojik sekellerin yarısından sorumludur (17,18). İnflamasyondan sonra, spontan preterm doğumlarda plasental patoloji örneklerinde en sık görülen anomaliler maternal ve fetal dolaşımdaki vasküler lezyonlardır (18). Uteroplazental yetmezliğe neden olan spiral arterlerin miyometrial tabakasındaki dönüşümün yetersizliği preeklampsi ve IUGR'de olduğu gibi preterm eylem ve preterm prematür erken membran rüptüründe de gösterilmiştir (19,20).

2.6. Prematür Membran Ruptürü ve Preterm Prematür Membran Ruptürü

Gebelik yaşından bağımsız olarak, doğum eylemi başlamadan önce membranların spontan ruptürü erken membran ruptürü (EMR) olarak tanımlanır. Erken membran ruptürü gebeliklerin % 8-10'unu etkiler. Preterm erken membran ruptürü gebeliğin 37. haftasından önce görülür, tüm gebeliklerin % 3'ünü komplike eder, tüm preterm doğumların üçte birinden sorumludur (21,22). Gerek EMR, gerekse de preterm prematür erken membran ruptürü artmış fetal ve maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (22).

2.7. HELLP Sendromu

HELLP sendromu tanısı preeklampitik hastada hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve düşük trombosit sayımı ortaya çıktığında konulur. Sibai ve ark. HELLP sendromu gelişen hastaların % 20'sinde hipertansiyon olmayabileceğini bildirmiştir. Dolayısıyla HELLP sendromu normotansif hastalarda da gelişebilir (23). Mortalite ve morbiditesi gebelikte hipertansif hastalıklara oranla daha ciddidir.

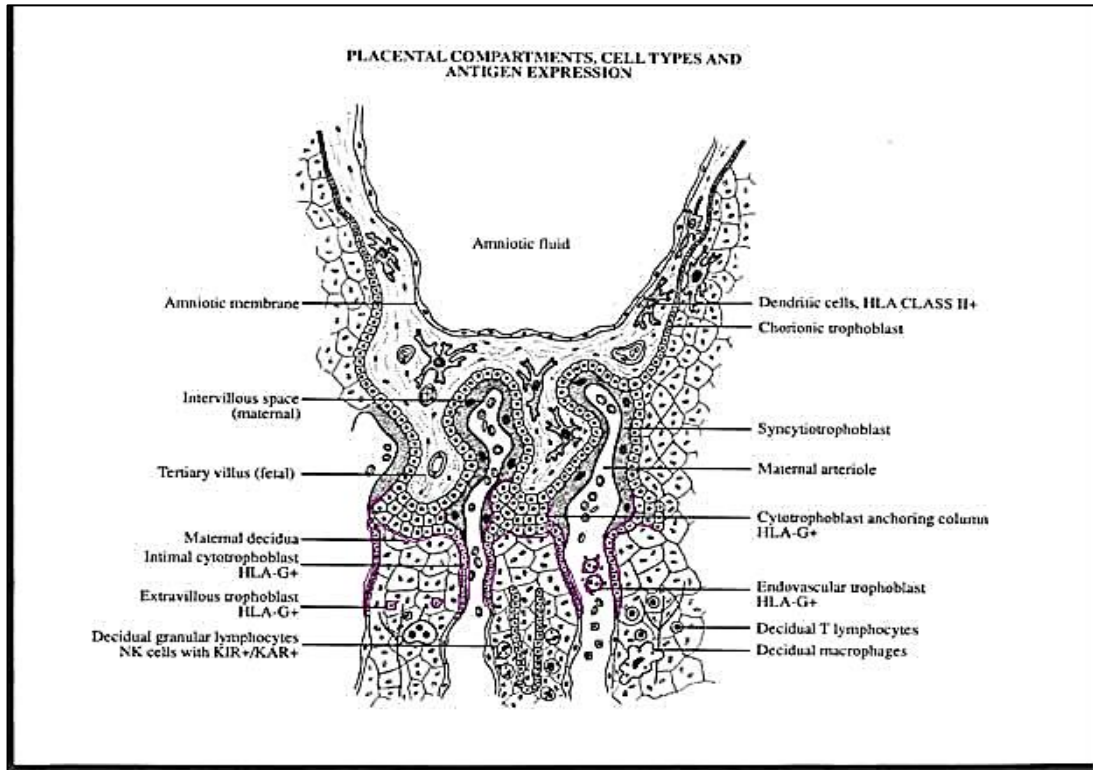
2.8. Abortus

Gebeliğin 20. haftasından önce sonlanması veya gebelik ürününün 500 g'ın altında olması durumunda abortustan bahsedilir. Klinik abortus insidansı % 10 - 15'dir. Etyolojisinde birçok faktörden bahsedilmiştir.. Etyolojiler arasında yetersiz trofoblast invazyonu da bulunmaktadır (24).

2.9. HLA-G

Fetal genomun yarısı babadan gelen bir allograft olduğu bilinmesine rağmen, bu allografta karşı immuntoleransın nasıl oluştuğu net değildir (25,26). Bu konu ile ilgili ilgi çeken moleküller arasında insan lökosit antijeni-gestation (HLA-G) de yer alır. HLA-G ilk kez 1987 yılında Geraghty ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (27,28). İnsan majör doku uygunluk kompleksi sınıf I (MHC class I) bölgesi HLA sınıf I genlerini içerir. Sınıf Ia genleri klasik yüksek poliformik HLA-A, B, C antijenlerini kodlar. Sınıf Ib genleri ise daha az polimorfik olan HLA-E, F, G antijenlerini kodlar. HLA-A, B, C antijenleri çekirdekli hücrelerin çoğu tarafından üretilirken, HLA-E,F,G antijenleri ise sınırlı doku tarafından üretilir. HLA-G

antijenleri ekstrasitotrofoblastlar, bazı villöz trofoblastlar kök hücreleri, ilk trimester plasentasının koryonik fetal damar endotel hücreleri ve amnion epitel hücreleri tarafından üretilir (29). HLA-G'nin sitokin salınımını ayarlayarak trofoblastik hücre invazyonu kontrol ettiği ve lokal immunsupresif durumun sağladığı düşünülmektedir (30). HLA-G moleküllerinin membrana bağlı olan HLA-G1, G2, G3, G4 ve çözünebilir formda olan sHLA-G5, G6, G7 olmak üzere yedi izoformu vardır (20,31-33). Fetüs hiçbir zaman maternal dokular ile direkt temas halinde bulunmamaktadır ve plasentanın maternofetal yüzeyinde bir çok koruyucu mekanizma bulunmaktadır (34). HLA-G'nin dokuya özgü üretimi yarı-allojenik fetüsün anne tarafından toleransında önemli rol oynadığını düşündürmektedir (28,29,35,36). Çözünabilir HLA-G doğal öldürücü (NK) hücrelerinin işlevlerini ve NK hücresi aracılı sitotoksitesiteyi baskılar (37-40). Trofoblast hücreleri klasik MHC sınıf I ve sınıf II moleküllerini üretmezler. MHC moleküllerini üretmeyen hücreler immün sistem tarafından ortadan kaldırılır, oysa HLA-G immunolojik olarak nötral olan trofoblastları tahribattan korur (41).



Şekil 1. Plasentanın kompartmanları, hücre tipleri ve antijen salınımı. Şekilde HLA-G üreten hücreler HLA-G+ olarak gösterilmiştir (www.repro-med.net'den alınmıştır).

Çözünebilir HLA-G maternal spiral arterleri istila eden endovasküler trofoblastik hücreler tarafından salıverilir, bu nedenle maternal kanda bulunur (42). Bazı çalışmalarda azalmış HLA-G üretiminin, preeklampsinin patofizyolojisinde invazif trofoblast etkinliğinde azalma ile rol oynadığını desteklemiştir (43-47). Prekonsiyonel dönemde NK hücre aktivitesi yüksek olan kadınlarda spontan abortus riski NK hücre aktivitesi normal olan kadınlara göre 3.5 kat fazla bulunmuştur (48). Başka çalışmalarda da çözünebilir HLA-G düzeyi düşük olan grupta abortus oranları daha yüksek bulunmuştur (49-50). Benzer şekilde preeklampitik kadınların term plasentalarının implantasyon bölgesindeki ekstrasvillöz trofoblastlar tarafından üretilen çözünebilir HLA-G düzeyi normal gebelere göre düşük bulunmuştur (51).

2.10. Gebelikle İlişkili Plazma Protein – A (PAPP – A)

PAPP-A ilk kez gebe serumunda 1972 yılında Gall ve Halbert tarafından tanımlanan bir proteindir. PAPP-A plasental sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanmaktadır. PAPP-A'nın immün reaksiyonları baskılayarak gebeliğin devamında rol oynayabileceği düşünülmektedir (52,53). Yapılan bazı çalışmalarda PAPP düzeyi düşük saptanan gebelerde, düşük saptanmayanlara oranla IUGR, prematür doğum, preeklampsi ve ölü doğum gibi gebelik komplikasyonlarının artmış olduğu gözlenmiştir. PAPP-A bir proteazdır ve insülin benzeri büyüme faktörü protein bağlayıcı proteini (IGFBP) 4'ü yıkar. IGFBP ise insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) I ve II'yi bağlar. IGF'ler hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak büyümede önemli rol oynarlar. IGFBP, IGF'yi bağladığında onun etki etmesini önler. Dolayısıyla düşük PAPP-A düzeyleri artmış IGFBP ve azalmış IGF düzeyleri ilişkilidir. IGF'ler desiduaya trofoblast invazyonunda otokrin ve parakrin önemli rol oynarlar. Çalışmalardaki düşük PAPP-A düzeylerinin artmış gebelik komplikasyonları ile ilişkili olması yukarıda anlatılan mekanizmayla açıklanabilir (54).

2.11. Serbest Beta İnsan Koryonik Gonadotropini (fβhCG)

HCG plasental sinsityotrofoblastlar tarafından salınan protein yapıda moleküldür. İlk kez 1912 yılında tanımlanmıştır (55). Alfa ve beta subunitlerinden oluşur. Serbest beta hCG ise beta subunitinin N terminaline oligosakkarit eklenerek

sentezlenir. 11- 14 . haftada down sendromu taramasında, maternal kanda PAPP-A ile birlikte serbest beta hCG bakılır. Yapılan bazı çalışmalarda maternal kanda bakılan serbest beta hCG düzeyi saptanan gebelerde, saptanmayanlara oranla IUGR, preterm doğum, preeklampsi ve fetal kayıp oranlarının arttığı gözlenmiştir (56,57).

2.12. Alfa Fetoprotein (AFP)

Alfa fetoprotein büyük kısmı fetal karaciğerden ve bir kısmı 12 haftada dejenere olan yolk kesesinden sağlanan glikoprotein yapıda moleküldür. Fonksiyonu bilinmemekle birlikte fetus kanındaki steroid yapıdaki hormonların taşıyıcısı olarak görev yapıyor olabilir. AFP aynı zamanda değişik büyüme faktörleriyle birlikte hücre büyümesini kontrol ediyor olabilir (58). Bazı fetal anomalilerde yükselebildiği gibi, maternal kandaki AFP artışı çoğul gebeliklerde, spontan abortus, ölü doğum, preterm doğum, preeklampsi, yenidoğan ölümü ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabilir. Düşük doğum ağırlığında AFP artışı muhtemelen uygun olmayan intrauterin çevreye tepki olarak artan villus yüzeyini yansıtmaktadır (59,60). Maternal kandaki çok düşük AFP düzeyleri ise artmış doğum ağırlıklı yenidoğanlar ile ilişkilidir (61).

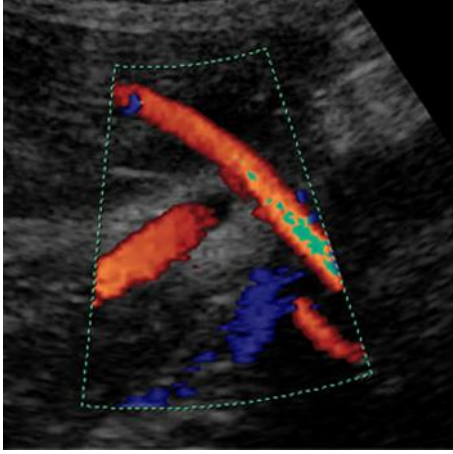
2.13. Uterin Arter Doppler

Gebeliğin ilerlemesi ile uterus ve plasentaya kan akımını artırmak amacıyla uterusun damarsal yapılarında kan akımını artırmaya yönelik fizyolojik değişiklikler olur. Bu gebeliğe adaptasyonun, gebeliğin ilk yarısında maternal spiral arteriollere trofoblastik invazyon sonucu oluştuğu düşünülür.

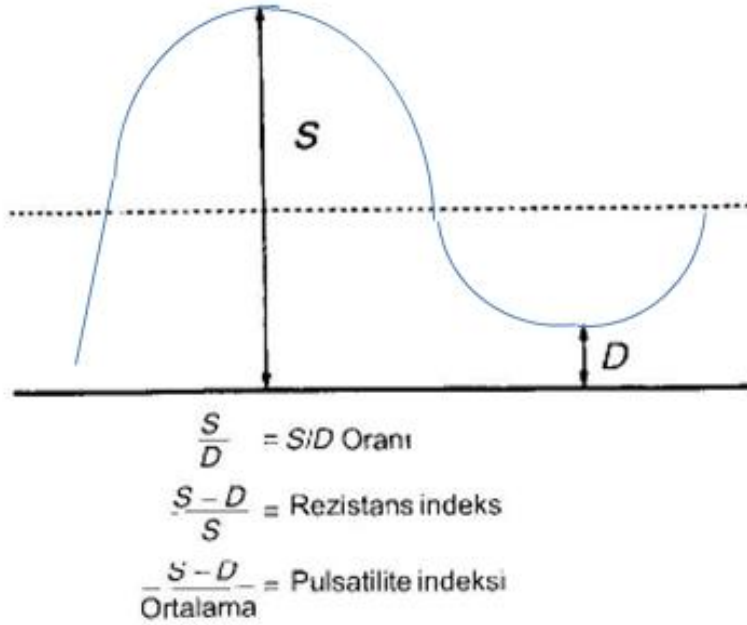
Uterin kan dolaşımı, uterin arterlerin doppler velositemetrisi ile belirlenebilir. Abdominal teknikle pulse doppler akım hız ölçümü yapmak için transduser hastanın inguinal kanalı boyunca yerleştirilir. İki boyutlu renkli ultrasonografi görüntüsü oluşturulur. Her bir uterin arter; uterin-servikal bileşkede, uterusu girmeden hemen önce hipogastrik arter ve veni çarpazlarken renkli doppler ile görüntülenebilir. Uterin arterin pulse doppleri, hipogastrik arteri çarpazlayıp uterin ve servikal dallarını vermeden önce değerlendirilebilir (Şekil 2). Uterin arterde 22. gebelik haftasından sonra çentik "Notch" dalgaformu veya direnç artışı saptanması anormal uterin dolaşımı gösterir. Geç ikinci veya üçüncü trimesterde anormal uterin dolaşım

gösteren gebelikler risk altındadır. IUGR, preeklampsi, preterm doğum ve güven vermeyen fetal durum gibi gebelik komplikasyonları görülebilir (11).

Uterin arter değerlendirilmesinde pulsatilite indeksi (PI), direnç indeksi (RI) ve sistol/diastol oranı (S/D) kullanılır. Bu indekslerin formülleri aşağıdadır (Şekil 3).



Şekil 2. Uterin arter renkli doppler
(www.centrus.com.br'den alınmıştır)



Şekil 3. Uterin arter doppler parametre formülleri

(Williams obstetrik 23. baskısının Türkçe çevirisi sayfa 62 ve sayfa 63'ten alınmıştır)

Doppler ultrasonografi ölçümünde en iyi hız dalga formunu elde etmek için insonasyon açısı sıfır dereceye yakın olmalıdır. Ancak sistolik/diastolik oranı, rezistif indeks, pulsatile indeksi gibi parametrelerin hesaplanmasında insonasyon açısı hayati öneme sahip değildir. Preeklampsi başta olmak üzere gebelik komplikasyonlarını doppler ölçümleri ile öngörmeyi amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Doppler ölçümleri ilk trimesterde yapılabileceği gibi, ikinci trimesterde de yapılabilir. Yapılan çalışmalarda doppler parametrelerine serum belirteçleri de eklendiğinde duyarlılığın arttığı saptanmıştır (62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği ve kliniğinde yapılmıştır.

3.2. Çalışmanın Zamanı

Çalışmamız 01.08.2010 – 18.05.2011 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. Örneklem Biçimi

Çalışmamız için 29.07.2010 tarihinde üniversitemiz girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırmaları etik değerlendirme komitesinden etik kurul onayı alındı. Düzce Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri (BAP) komisyon başkanlığına proje başvurusunda bulunuldu. Projemiz için BAP tarafından 2011.04.HD.005 proje numarası ile 5.000 Türk lirası destek alındı. Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine rutin 11-14 hafta Down sendromu taraması için başvuran hastalardan, tarama testi için alınan kan haricinde etilen diamin tetra asetik asit içeren (EDTA) tüpe ve biyokimya tüpüne birer tüp kan alındı. Başvuru sırasında önceki gebeliklerinde preeklampsi, eklampsi, intrauterin gelişme geriliği olan bebek doğum, preterm doğum, preterm prematür erken membran rüptürü, dekolman plasenta öyküsü sorgulandı. Sistemik hastalıklardan hipertansiyon, diabetes mellitus, otoimmün hastalık öyküsü sorgulandı. Hastaların mevcut gebeliklerinde sigara kullanma durumları, folik asit kullanma durumu not edildi. Başvuru öncesinde yok ise, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki istendi. Subklinik bir karaciğer ve böbrek hastalığı olasılığı dışlanmaya çalışıldı. Kronik böbrek yetmezliği, vasküler tutulumlu hipertansiyon ve vasküler tutulumlu diabetes mellitus hastaları (retinopati, nefropati, nöropati gibi), çoğul gebeliği olanlar ile fetal anomalisi bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların down sendromu taraması için başvurduğu sıradaki vücut ağırlığı ve fetal ense kalınlığı (NT = nuchal translucency) kaydedildi. Hastalar 16-18 gebelik haftasında polikliniğe başvurduklarında maternal kan AFP düzeyi MoM cinsinden hesaplandı ve kaydedildi. Aynı hasta grubunda 20-24 haftalarda rutin anomali

taraması için polikliniğimize başvurduklarında uterin arter doppler (her iki taraf) parametrelerinden sistol/diyastol oranları (S/D), pulsatilite indeksi (PI) ve rezistif indeksi (RI) değerleri bakıldı ve bu hastalardan tekrar kan alındı. Hastaların düşük yapmaları durumunda abortus materyalinin tartısı, cinsiyeti kaydedildi. Hastalarda preeklampsi gelişmesi durumunda hangi gebelik haftasında geliştiği; preeklampsi geliştiği gebelik haftasındaki spot idrardaki proteinüri düzeyi, ALT, AST, üre, BUN, kreatinin, ürik asit, glukoz, hemoglobin, hemotokrit, trombosit, 24 saatlik idrardaki proteinüri düzeyleri kaydedildi. Tüm hastaların doğum sonrası bebek tartısı, bebeğin cinsiyeti, bebeğin 1. ve 5. dakika APGAR skoru, doğum şekli; vaginal yolla doğum yapan hastalarda, hastanın doğum indüksiyonu alıp almadığı, aldı ise hangi yöntemin (misoprostol, oksitosin) kullanıldığı kaydedildi. Sezaryen ile doğum yapan hastalarda; sezaryen endikasyonu, anestezi türü kaydedildi.

İlk trimester maternal serum çözünebilir HLA-G1/G5 düzeyleri; ilk trimesterdeki (11–14. gebelik haftası) serbest β hCG, PAPP-A'nın düzeltilmiş multiple of median (MoM) cinsinden düzeyi, ikinci trimesterde bakılan uterin arter arter doppler parametrelerinden sistol/diyastol oranları (S/D), pulsatilite indeksi (PI) ve rezistif indeksi (RI) değerleri, doğum sonrası bebek tartısı, bebeğin APGAR'ı; preeklampsi gelişmesi durumunda bakılan spot idrardaki proteinüri düzeyi, ALT, AST, üre, BUN, kreatinin, ürik asit, glukoz, hemoglobin, trombosit, 24 saatlik idrardaki proteinüri düzeyleri; intrauterin gelişme geriliği gelişmesi durumunda fetüsün ultrasonografik değerlendirmedeki BPD (biparyetal çap), HC (baş çevresi), AC (karın çevresi), FL (femur uzunluğu) persentilleri ve fetal ağırlık arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuç olarak ilk trimester maternal serum çözünebilir HLA-G1/G5 düzeyleri, ilk trimesterdeki (11–14. gebelik haftası) serbest β HCG, PAPP-A MoM düzeyleri, NT ölçümü (mm ve MoM cinsinden); 16-18. gebelik haftasında bakılan AFP'nin MoM düzeyi, 20-24. gebelik haftasında bakılan uterin arter doppler parametrelerinden sistol/diyastol oranları (S/D), pulsatilite indeksi (PI) ve rezistiv indeksi (RI) değerleri ve yine aynı haftalardaki maternal serum çözünebilir HLA-G1/G5 düzeyleri kombine edildiğinde, gebelik komplikasyonlarını belirlemedeki değeri araştırıldı.

Hastanemiz dışında doğuran hastaların doğum bilgilerine ya doğum yaptıkları merkez ile irtibat kurularak ya da hasta ile iletişime geçilerek ulaşıldı.

3.4. Tansiyon Arteriyel Ölçümü

Tansiyon arteriyel değerleri Erka marka civalı sfigmomanometre ile hep aynı koldan, hastalar en az yarım saat dinlendikten sonra, oturur pozisyonda, kol kalp hizasında iken ölçüldü. Sistolik kan basıncı için Koratkoff I, diastolik kan basıncı için Koratkoff V sesi esas alındı. En az altı saat ara ile yapılan ölçümlerde sistolik 140 mmHg ve diastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

3.5. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışma boyunca hep aynı taraf antekubital bölgeden 4 cc kan alındı. EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri 1500 x g'de santrifüj edilip serumları ayrılarak, çalışılıncaya kadar - 80 °C'de muhafaza edildi. Serumlardaki çözünebilir HLA-G düzeyleri Biovendor marka kit ile ELISA yöntemi ile belirlendi. Kanlar Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı tarafından çalışıldı. Kan Bio-rad marka cihaz ile ELISA yöntemi ile 259 nm dalga boyunda 600 nm referans alınarak çalışıldı. PAPP-A ve serbest β hCG düzeyleri Siemens Healthcare Diagnostic İnc firmasının immulite 2000 modeli cihazı ile bakıldı (Cihazın üretim yeri flanders, NS, 07836 ABD'dir). AFP düzeyleri ise Siemens Healthcare Diagnostic İnc firmasının İmmulite 1000 modeli cihazı ile bakıldı. PAPP-A, serbest β hCG, AFP ve NT MoM değerleri prisca 4 programı ile elde edildi. İdrarda protein düzeylerine ise Roche Hitachi firmasının Cobas 6000 marka C501 model cihazı ile bakıldı.

3.6. Doppler Ölçümleri

Doppler ölçümleri hep aynı araştırmacı tarafından Medison Sonoace X8 marka ultrasonografi cihazı ile uterin arter hipogastrik arteri çarpazlayıp, uterin ve servikal dallara ayrılmadan önceki bölgeden sıfıra yakın açı ile ölçüldü.

3.7. Gruplar

Hastalar gebelik sonuçlarına göre normal gebelik, preeklampsi/eklampsi/süperempoze preeklampsi, oligohidramnios, IUGR, abortus, preterm doğum, erken membran rüptürü gruplarına ayrıldı. Aynı zamanda gestasyonel diyabet ve plasenta

previa geliştirenler kaydedildi. Yirminci gebelik haftasından önce sonlanan ya da fetal ağırlık 500 g'ın altında olanlar abortus olarak kabul edildi. Gebeliğin 20. haftasından sonra yeni ortaya çıkmış hipertansiyon, proteinürisi olanlara preeklampsi tanısı konuldu. Proteinüri için spot 1 pozitif ve üzeri, 24 saatlik idrarda 300 mg/gün ve üzeri değerler kabul edildi. Tansiyon arteryel değeri en az altı saatlik ara ile bakılan iki değerisi sistolik 160 mmHg ve üzeri, diastolik 110 mmHg ve üzeri; semptomu olanlar, karaciğer enzimlerinde yükseklik, trombositopeni, oligüri, pulmoner ödem saptananlar ile spot idrarda 3 pozitif veya 24 saatlik idrar sonucunda 2 g/gün'den yüksek proteinürisi olanlar ağır preeklampsi kabul edildi. Oligohidramnios için dört kadran ölçümünde 6 cm ve altı kabul edildi. IUGR grubuna için ise fetal ağırlık, 10 persentilin altında olanlar dahil edildi. Gestasyonel diyabet tanısı için, 50 g glukoz tarama testi yapıldı. Tarama testinde 1. saat değeri 200 mg/dL olanlar gestasyonel diyabet tanısı aldı, 140 mg/dL ile 200 mg/dL arasında olanlara 3 günlük karbonhidrattan zengin diyet sonrası 100 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Carpenter-Cousson kriterleri esas alındı: Açlık için 95 mg/dL, 1. saat için 185 mg/dL, 2. saat için 155 mg/dL, 3. saat için 140 mg/dL (63). Yüz gram OGTT'de 2 ve daha fazla değerisi yüksek olanlar ile herhangi bir değerisi 200 mg/dL'den yüksek olanlar gestasyonel diyabet kabul edildi. Glukoz tarama ya da tanı testi yaptırmayan, ancak gebelik döneminde herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri 200 mg/dL olan hastalar da gestasyonel diyabet olarak kabul edildi, kan şekeri takibine alındı. Takip sırasında amniosentez yapılan hastalar ve amniosentezin sonuçları kaydedildi. Amniosentez sonucunda kromozomal anomali saptanan ya da obstetrik ultrasonografisinde yapısal anomali saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3.8. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmamızda daha önce belirtildiği gibi dışlama kriterlerini taşımayan ve onamı alınan tüm hastalar, *hasta seçimi olmaksızın* çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma boyunca çalışmadaki hastaların gebelik sonuçlarını biyokimyasal analizini yapan çalışmacıdan, maternal kandaki çözünebilir HLA-G1/G5 sonuçlarını hastaların verilerini toplayan ve doppler ölçümlerini yapan çalışmacıdan gizli tutulmuştur.

3.9. İstatistik Analizi

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama \pm SD ve sayı ve % frekanslar halinde verilmiştir. Sayısal özelliklerin normal dağılım testinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal özellikler bakımından grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullnılmış ve anlamlı düzeyde farklı olan gruplar post Hoc Tukey testi ile belirlenmiştir. Ayrıca kategorik yapıdaki özellikler ile gruplar arasındaki ilişkiler uygun ki-kare testi ile incelenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0.05$ alınmış ve bütün istatistik hesaplamalar PASW (ver. 18) paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya ilk trimesterdeki 180 gebe dahil edildi. Gebeler takibe alındı. Gebelik sonuçlarına göre normal gebelik, preeklampsi, oligohidramnios, intrauterin gelişme geriliği, abortus, preterm doğum, erken membran rüptürü olmak üzere 7 gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan gebelerin obstetrik bilgileri tablo 1’de verildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, gravida, parite, abortus ve yaşayan sayıları karşılaştırıldı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde yaş ortalaması $27,69 \pm 6,05$ yılı. Gruplar karşılaştırıldığında IUGR ve preterm doğum grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı vardı ($p= 0,006$). Gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p >0,05$).

Tablo 1. Grupların yaş ve obstetrik durumlarının karşılaştırılması

	Normal Gebeler (n= 122)	Preeklampsi (n= 15)	Oligo- hidramnios (n= 10)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 11)	Abortus (n= 3)	Preterm doğum (n= 10)	Erken membran rüptürü (n= 9)	TOPLAM (n= 180)
Yaş (yıl)	27,7 ± 6,01	28,6 ± 6,79	28,2 ± 4,21	23,0 ± 4,28	31,3 ± 8,02	32,4 ± 4,57	24,77 ± 5,97	27,69 ± 6,05
Gravida	2,7 ± 2,18	2,80 ± 1,52	2,30 ± 1,15	2,00 ± 1,00	3,6 ± 1,15	2,80 ± 1,13	2,80 ± 1,13	2,62 ± 1,93
Parite	2,10 ± 1,29	2,26 ± 1,16	1,80 ± 0,78	1,81 ± 0,87	2,00 ± 1,00	2,60 ± 0,84	1,77 ± 0,97	2,09 ± 1,19
Abortus	0,46 ± 0,89	0,53 ± 0,91	0,50 ± 0,70	0,18 ± 0,40	1,66 ± 0,57	0,20 ± 0,42	0,11 ± 0,33	0,44 ± 0,83
Yaşayan	2,02 ± 1,00	2,20 ± 1,20	1,70 ± 0,67	1,81 ± 0,87	1,33 ± 1,15	2,40 ± 0,69	1,77 ± 0,97	2,00 ± 0,98

Gebelerin önceki gebeliklerindeki preeklampsi, eklampsi, preterm doğum, IUGR'lı fetüs doğurma öyküleri ile ilgili verileri tablo 2'de verilmiştir. Preeklampsi öyküsü preeklampsi grubunda diğerlerine göre daha fazladır ($p= 0,023$). Eklampsi, preterm doğum, IUGR öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p >0,05$).

Tablo 2. Grupların obstetrik öykülerinin karşılaştırılması

	Normal Gebeler (n= 122)	Preeklampsi (n= 15)	Oligo-hidramnios (n= 10)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 11)	Abortus (n= 3)	Preterm doğum (n= 10)	Erken membran rüptürü (n= 9)	TOPLAM (n= 180)
Önceki gebelikte preeklampsi	3 (%2,5)	3 (%20)	0	0	0	0	0	6 (%3,3)
Önceki gebelikte eklampsi	1 (%0,8)	0	0	0	0	0	0	1 (%0,6)
Önceki gebelikte preterm doğum	1 (%0,8)	1 (%6,7)	0	0	0	1 (%10)	0	3 (%1,7)
Önceki gebelikte IUGR	0	0	0	0	0	0	0	0

Hastaların sistemik hastalık öyküleri, operasyon öyküsü, sigara, alkol, sürekli kullandığı ilaç, folik asit kullanımı ile ilgili veriler tablo 3'de verilmiştir. Hastaların hipertansiyon, diyabet, diğer sistemik hastalık varlığı; sigara, alkol, ilaç kullanımı, folik asit kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 3. Grupların öykülerinin karşılaştırılması

	Normal Gebeler (n= 122)	Preeklampsi (n= 15)	Oligo-hidramnios (n= 10)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 11)	Abortus (n= 3)	Preterm doğum (n= 10)	Erken membran rüptürü (n= 9)	TOPLAM (n= 180)
Sistemik hastalık yok	110 (%90,2)	14 (%93,3)	9 (%90)	11 (%100)	1 (33,3)	9 (%90)	8 (%88,9)	162 (%90)
HT var	2 (%1,6)	1 (%6,7)	0	0	0	1 (%10)	1 (%11,1)	5 (% 2,8)
DM var	1 (%0,8)	0	0	0	0	0	0	1 (%0,6)
Diğer var	9 (%7,4)	0	1 (%10)	0	2 (%66,7)	0	0	12 (%6,7)
Operasyon öyküsü var	34 (%27,9)	7 (%46,7)	2 (%20)	4 (%36,4)	2 (%66,7)	3 (%30)	1 (%11,1)	53 (%29,4)
Sigara kullanıyor	10 (%8,2)	4 (%26,7)	2 (%20)	2 (%18,2)	0	0	1 (%11,1)	19 (%10,6)
Alkol alıyor	0	0	0	0	0	0	0	0
Sürekli kullandığı ilaç var	4 (%3,3)	0	0	0	1 (%33,3)	1 (%10)	1 (%11,1)	7 (%3,9)
Folik asit kullanıyor	46 (%37,7)	6 (%40)	7 (%70)	5 (%45,5)	1 (%33,3)	4 (%40)	4 (%44,4)	73 (%40,6)

İlk trimesterde kan alınma zamanına ait veriler tablo 4’de verilmiştir. Gestasyonel yaş, NT (mm cinsinden), boy parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p >0,05$). MoM cinsinden NT

değeri ele alındığında normal gebelik grubu ile EMR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p= 0,005). Maternal ağırlık açısından preeklampsi ile IUGR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p= 0,008). BMI açısından değerlendirildiğinde preeklampsi ile IUGR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p= 0,009).

Tablo 4. Grupların 11 – 14. gebelik haftasındaki verileri

	Normal Gebeler (n= 122)	Preeklampsi (n= 15)	Oligo-hidramnios (n= 10)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 11)	Abortus (n= 3)	Preterm doğum (n= 10)	Erken membran rüptürü (n= 9)	TOPLAM (n= 180)
Gebelik yaşı (gün)	86,81 ± 5,90	87,46 ± 5,98	89,80 ± 5,02	86,72 ± 6,14	83,66 ± 4,50	86,80 ± 7,09	85,00 ± 5,02	86,88 ± 5,87
NT (mm)	1,19 ± 0,31	1,23 ± 0,34	1,33 ± 0,40	1,11 ± 0,33	1,10 ± 0,17	1,14 ± 0,26	1,58 ± 0,96	1,21 ± 0,38
NT (MoM)	0,77 ± 0,18	0,75 ± 0,25	0,73 ± 0,28	0,73 ± 0,22	0,74 ± 0,03	0,71 ± 0,12	1,07 ± 0,63	0,77 ± 0,24
Maternal ağırlık (kg)	67,92 ± 15,60	77,22 ± 21,31	67,54 ± 6,79	54,75 ± 9,86	57,33 ± 2,08	67,37 ± 17,10	62,33 ± 8,55	67,45 ± 15,71
Maternal boy (cm)	160,67 ± 4,69	159,86 ± 5,73	160,90 ± 6,77	158,10 ± 6,38	161,33 ± 11,01	158,00 ± 4,24	157,44 ± 4,74	160,17 ± 5,13
BMI (kg/m ²)	26,13 ± 5,72	30,06 ± 7,82	26,18 ± 2,97	21,87 ± 3,66	22,26 ± 3,10	26,99 ± 6,70	25,20 ± 3,78	26,16 ± 5,82

Gebelerin birinci ve ikinci trimestere ait biyokimyasal parametreleri tablo 5'te verilmiştir. Yüz yetmiş dokuz hastanın PAPP-A ve serbest beta hCG, yetmiş sekiz hastanın AFP değerlerine ulaşılabildi. Yüz yetmiş sekiz hastanın ilk trimesterde çözünebilir HLA-G1/G5 düzeylerine bakıldı. Hastalar takip edildi, 63'üne ikinci trimesterde de çözünebilir HLAG1/G5 düzeylerine bakıldı. Gruplar arasında serbest beta hCG, PAPP-A, AFP, ilk trimesterdeki çözünebilir HLAG1/G5 ve ikinci trimesterdeki çözünebilir HLA-G1/5 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Preeklampsi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında PAPP-A ve ilk trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,05$ ve $p = 0,024$). Preeklampsi gelişmeyenlerde PAPP-A değeri $1,09 \pm 0,64$ MoM iken, gelişenlerde $0,08 \pm 0,51$ MoM'du. Preeklampsi gelişmeyenlerde ilk trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyi $35,37$ U/ml iken, preeklampsi gelişenlerde $25,34$ U/ml'di. IUGR gelişmeyen ve gelişen grupların PAPP-A düzeyleri sırasıyla, $1,09 \pm 0,63$ MoM ve $0,70 \pm 0,53$ MoM olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,028$). IUGR gelişmeyen gebeler ile gelişen gebelerin ilk trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri sırasıyla $35,21 \pm 30,34$ U/ml ve $25,01 \pm 15,74$ U/ml olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,05$).

İkinci trimesterde 63 hastadan çözünebilir HLAG1/G5 düzeyi için kan alındı. HLAG1/G5 değeri ortalaması $21,82 \pm 22,30$ U/ml olarak bulundu. Gruplar arasında ikinci trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Ayrıca preeklampsi gelişen gebeler ile gelişmeyenler karşılaştırıldığında ikinci trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,635$).

Tablo 5. Grupların birinci ve ikinci trimesterdeki biyokimyasal parametreleri

	Normal Gebeler (n= 122)	Preeklampsi (n= 15)	Oligohidramnios (n= 10)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 11)	Abortus (n= 3)	Preterm doğum (n= 10)	Erken membran rüptürü (n= 9)	TOPLAM (n= 180)
fBhCG (MoM)	1,16 ± 0,67	1,09 ± 0,71	1,44 ± 1,29	1,49 ± 0,99	1,46 ± 0,84	1,42 ± 0,57	1,25 ± 0,78	1,22 ± 0,74
PAPP-A (MoM)	1,13 ± 0,63	0,73 ± 0,46	1,18 ± 0,82	0,69 ± 0,56	1,54 ± 1,37	1,07 ± 0,77	1,02 ± 0,37	1,07 ± 0,65
AFP (MoM)	0,99 ± 0,36	0,87 ± 0,30	1,19 ± 0,45	1,35 ± 0		1,23 ± 0,36	0,81 ± 0	1,01 ± 0,37
Birinci trimester sHLA _{G1/5} (U/mL)	35,66 ± 30,61	26,53 ± 12,59	29,86 ± 24,42	38,40 ± 39,30	16,15 ± 6,98	42,24 ± 39,29	25,64 ± 17,18	34,03 ± 29,19
İkinci trimester sHLA _{G1/5} (U/mL)	20,88 ± 20,41	17,66 ± 20,54	4,00 ± 0,00	31,46 ± 18,98		27,01 ± 30,87	42,97 ± 52,18	21,82 ± 22,30

Çalışmamızdaki hastaların sadece 66'sına ikinci trimesterde (20-24. gebelik haftası) uterin arter doppleri yapıldı. Doppler verileri ve gruplara göre dağılımı tablo 6'da verilmiştir. İkinci trimesterdeki hastaların 57'sine iki taraflı, 7 hastaya sadece sağ uterin arter doppleri, 2 hastaya sadece sol uterin arter doppleri yapıldı. Doppler bakılan hastaların tümü hesaba katıldığında ortalama doppler zamanı $159,03 \pm 7,15$ gün olarak hesaplandı. Doppler verilerinden sağ uterin arter PI, sağ uterin arter RI, sağ uterin arter S/D değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Sol uterin doppler PI değeri açısından EMR grubu ile normal gebelik, IUGR, preterm doğum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p = 0,029$; $p = 0,019$; $p = 0,027$). Sol uterin doppler RI değeri açısından preeklampsi grubu ile EMR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptandı (p= 0,001). Sol uterin doppler S/D değeri açısından EMR grubu ile normal gebelik, IUGR, preterm doğum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p= 0,042; p= 0,038; p= 0,048). IUGR gelişmeyen gebeler ile gelişen gebeler için sağ uterin arter S/D değerleri sırasıyla $2,32 \pm 0,75$ ve $3,18 \pm 1,74$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,048). EMR gelişmeyen grup ve gelişen grup için sol uterin arter RI değerleri sırasıyla $0,52 \pm 0,22$ ve $0,83 \pm 0,95$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,05). Doppler bakılan hastalardan 6'sında (% 9,1) notch görüldü. Notch görülen hastalardan 3'ünde preeklampsi, 1'inde IUGR gelişti, 1'i preterm doğurdu, 1'inde komplikasyon gelişmedi. Preeklampsi grubunda notch görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p= 0,023).

Tablo 6. Grupların ikinci trimester (20 -24. hafta) doppler parametreleri

	Normal Gebeler (n= 122)	Preeklampsi (n= 15)	Oligo- hidramnios (n= 10)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 11)	Abortus (n= 3)	Preterm doğum (n= 10)	Erken membran rüptürü (n= 9)	TOPLAM (n= 180)
Doppler bakılan hafta (gün)	159,39 ± 7,35	157,87 ± 6,08	152,66 ± 7,23	154,00 ± 7,93		161,57 ± 6,55	164,00 ± 1,4	159,03 ± 7,15
Sağ uterin arter PI	0,90 ± 0,37	0,99 ± 0,58	1,07 ± 0,30	0,82 ± 0,93		0,69 ± 0,36	1,01 ± 0,12	0,90 ± 0,41
Sağ uterin arter RI	0,53 ± 0,15	0,54 ± 0,26	0,60 ± 0,09	0,51 ± 0,23		0,45 ± 0,21	0,58 ± 0,03	0,53 ± 0,17
Sağ uterin arter S/D	2,35 ± 0,75	2,73 ± 1,25	2,61 ± 0,70	2,46 ± 1,88		2,00 ± 0,58	2,39 ± 0,19	2,37 ± 0,84
Sol uterin arter PI	0,89 ± 0,46	1,13 ± 0,70	1,42 ± 0,38	0,36 ± 0,48		0,73 ± 0,44	2,09 ± 1,02	0,95 ± 0,56
Sol uterin arter RI	0,51 ± 0,20	0,53 ± 0,32	0,69 ± 0,10	0,25 ± 0,33		0,45 ± 0,24	1,45 ± 1,04	0,54 ± 0,31
Sol uterin arter S/D	2,33 ± 0,91	2,88 ± 1,17	3,49 ± 1,20	1,50 ± 0,67		2,11 ± 0,82	4,46 ± 1,41	2,47 ± 1,05

Hastalar gebelik sonuçlanana kadar takip edildi. Gebelik sonuçları ile ilgili veriler tablo 7’de verilmiştir. Gebelik süresi açısından normal gebelik ile preeklampsi ve prerterm doğum grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p= 0,009 ve p= 0,000). Hem preterm doğum hem de abortus grubunun gebelik süresi diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur (p=0,000). Birinci dakika APGAR skoru

açısından preterm doğum grubu ile normal gebelik, oligohidramnios, EMR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$; $p= 0,008$; $p=0,22$; $p= 0,028$). Preterm doğum grubu ile IUGR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p >0,05$). Beşinci dakika APGAR skoru açısından preterm doğum grubu ile normal gebelik, oligohidramnios, EMR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$; $p= 0,008$; $p=0,22$; $p= 0,028$). Preterm doğum grubu ile IUGR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p >0,05$). Doğum tartısı normal gebelik grubunda oligohidramnios ve EMR grubu hariç diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazladır. Preeklampsi, IUGR, preterm doğum grupları için sırasıyla: $p= 0,008$; $p= 0,000$; $p= 0,000$ olarak hesaplandı. Cinsiyetlere bakıldığında bebeklerin 106'sı (% 59,6) kız, 72'si (% 40,4) erkekti. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p >0,05$). Gebelerin 70'i (% 39,5) vaginal yolla, 107'si (60,5) sezaryen ile doğurtuldu. Doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Takip edilen gebelerin 10'unda (% 5,6) gestasyonel diyabet gelişmiştir. Preeklampsi ve EMR grubundaki gebelerde diğer gruplara göre daha çok gestasyonel diyabet gelişmiştir.

Tablo 7. Grupların doğum verilerinin karşılaştırılması

	Normal Gebeler (n= 122)	Preeklampsi (n= 15)	Oligo- hidramnios (n= 10)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 11)	Abortus (n= 3)	Preterm doğum (n= 10)	Erken membran rüptürü (n= 9)	TOPLAM (n= 180)
Gebelik süresi (gün)	275,18 ± 7,32	264,46 ± 12,16	276,30 ± 8,60	271,36 ± 12,82	113,00 ± 19,51	239,90 ± 26,78	269,44 ± 19,90	269,16 ± 24,59
1.dakika APGAR skoru	7,96 ± 0,28	7,96 ± 0,28	8,00 ± 0	7,90 ± 0,30		7,50 ± 1,08	8,00 ± 0	7,94 ± 0,36
5.dakika APGAR skoru	9,96 ± 0,28	10,00 ± 0	10,00 ± 0	9,90 ± 0,30		9,50 ± 1,08	10,00 ± 0	9,94 ± 0,36
Doğum tartısı (g)	3376,03 ± 381,43	2947,33 ± 545,12	3304,00 ± 277,29	2436,36 ± 322,93		2552,00 ± 879,34	3402,22 ± 669,92	3231,19 ± 531,99
Kız cinsiyet	71 (%58,2)	10 (%66,7)	6 (%60,0)	8 (%72,7)	1 (%100)	6 (%60,0)	5 (%55,6)	106 (%59,6)
Erkek cinsiyet	51 (%41,8)	5 (%33,3)	4 (%40,0)	3 (%27,3)		4 (%40,0)	4 (%44,4)	72 (%40,4)
Vaginal doğum	51 (%41,8)	3 (%20,0)	4 (%40,0)	3 (%27,3)		6 (%60,0)	3 (%33,3)	70 (%39,5)
Sezaryen	71 (%58,2)	12 (%80,0)	6 (%60,0)	8 (%72,7)		4 (%40,0)	6 (%66,7)	107 (%60,5)
GDM gelişen	4 (%3,3)	3 (%20)	0	0	0	1 (%10)	2 (%22,2)	10 (%5,6)

Hastaların sezaryen endikasyonları tablo 8’de verilmiştir. Sezaryen endikasyonları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 8. Sezaryen endikasyonlarının gruplar arasındaki dağılımı

	Normal Gebeler (n= 71)	Preeklampsi (n= 12)	Oligo- hidramnios (n= 6)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 8)	Abortus (n=0)	Preterm doğum (n=4)	Erken membran rüptürü (n= 6)	TOPLAM (n= 107)
Geçirilmiş uterin cerrahi	39 (%54,9)	5 (%41,7)	2 (%33,3)	4 (%50)		2 (%50)	1 (%16,7)	53 (%49,5)
Sefalopelvik uyumsuzluk + ilerlemeyen travay	9 (%12,7)	0	1 (%16,7)	1 (%12,5)		1 (%25)	4 (%66,7)	16 (%15)
Fetal distress	6 (%8,5)	3 (%25)	1 (%16,7)	1 (%12,5)		1 (%25)	0	12 (%11,2)
Plasenta previa	2 (%2,8)	0	0	0		0	0	2 (%1,9)
Malprezen- Tasyon	6 (%8,5)	1 (%8,3)	0	1 (%12,5)		0	1 (%16,7)	9 (%8,4)
Dekolman plasenta	0	0	0	0		0	1 (%9)	0
Elektif	9 (%12,7)	3 (%25)	2 (%33,3)	1 (%12,5)		0	0	15 (%14)

Sezaryen ile doğum yapan gebelerin anestezi şekilleri tablo 9’da verilmiştir. Anestezi şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Gebelerin 26’sına doğum indüksiyonu uygulandı, 16’sına uygulanmadı ve 29’una uygulanıp uygulanmadığı bilgisine ulaşılamadı. İndüksiyon uygulanması için kontrendikasyon bulunan hastalar sezaryene alındılar.

Tablo 9. Sezaryen olan gebelerin anestezi şekillerinin arasındaki dağılımı

	Normal Gebeler (n= 71)	Preeklampsi (n= 12)	Oligohidramnios (n= 6)	İntrauterin gelişme geriliği (n= 8)	Abortus (n=0)	Preterm doğum (n=4)	Erken membran rüptürü (n= 6)	TOPLAM (n= 107)
Genel	37 (%52)	6 (%50)	1 (%17)	5 (%63)		1 (%25)	2 (%33)	52 (%49)
Rejyonel	34 (%48)	6 (%50)	5 (%83)	3 (%37)		3 (%75)	4 (567)	55 (%51)

Bebeğin cinsiyeti açısından bakıldığında kız ya da erkek olması durumunda serbest hCG, PAPP-A, AFP, doppler parametreleri, ilk ve ikinci trimester düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = >0,05$). Vajinal doğum ve sezaryen grupları arasında serbest hCG, PAPP-A, AFP, doppler parametreleri, ilk ve ikinci trimester düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p >0,05$). Ancak EMR süresi açısından değerlendirildiğinde vaginal doğum grubunda $20,28 \pm 5,55$ saat, sezaryen grubunda $11,25 \pm 4,43$ saat olarak bulundu. Aradaki süre farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,004$).

Parametrelerin birbiriyle korelasyonlarına bakıldı. İlk trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyi ile ikinci trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı ($p = 0,000$). İlk trimester serbest beta hCG düzeyleri ile ikinci trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p = 0,001$). Gebelik süresi arttıkça doğum tartısının arttığı bulunmuştur ($p = 0,000$).

Preeklampsi grubun proteinüri açısından değerlendirildi. Spot idrarda protein 1, 2, ve 3 pozitif olarak derecelendirildi. Sekiz hastanın spot idrar sonucu vardı. Spot idrardaki protein düzeyi ortalaması $1,62 \pm 0,51$ pozitif olarak hesaplandı. Hastaların

yedisi 24 saatlik idrar topladı. Yirmi dört saatlik idrardaki proteinüri ortalaması $1729,71 \pm 1464,72$ mg/gün olarak hesaplandı. Üç hastada ağır preeklampsi gelişti. Ağır preeklampsi gelişen hastaların birinde ikinci trimesterde iken uterin arterde notch görüldü. Sadece bir hastada süperempoze preeklampsi gelişti. Hafif preeklampsi nedeniyle takip edilen bir hastada postoperatif 6. saatinde eklampsi gelişti. Hastaya 24 saat magnezyum sülfat profilaksisi verildi. Bu hasta dışında diğer hastalara magnezyum sülfat profilaksisi uygulanmadı. Preeklampsi en erken gebeliğin 29. haftasında, en geç 40. haftasında ortaya çıktı. Preeklampsinin ortaya çıkma haftası ortalama 36 hafta 3 gün olarak hesaplandı. Sadece 1 hastada preeklampsi 34. gebelik haftasından önce ortaya çıktı.

EMR grubunun ortaya çıkma zamanı 265 ± 20 gün olarak bulundu. EMR süresi ortalaması ise 15 ± 6 saat olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Çözünebilir HLA-G, gebe olmayan kadınların kanında da saptanmasına rağmen gebelerde daha yüksek düzeylerde saptanır (39,69). Gebeliğin özellikle ilk trimesterinde diğer trimesterlere göre daha yüksek düzeylerdir ve terme doğru düzeyi giderek azalır (28,39,64). Yapılan çalışmalarda maternal kandaki çözünebilir HLA-G düzeylerinin sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve spontan abortus gibi durumlarda düşük olduğu bulunmuştur (28,30,36,64,65). Aksine çözünebilir HLA-G düzeyleri önlenemeyen preterm eylemde artmıştır (64,66). Literatürde yer alan yayınlarda çözünebilir HLA-G düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki olabileceği bildirilmesine rağmen bir görüş birliği yoktur. Bu konuda literatürde yeterli prospektif çalışma mevcut değildir.

Yie ve arkadaşlarının çalışmasında ise preeklampitik kadınların plasenta ve dolaşımındaki çözünebilir HLA-G düzeyleri düşük bulunmuştur (67). Athanassakis ve arkadaşlarının çalışmasında maternal kandaki çözünebilir HLA-G düzeylerine gebelik öncesi, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve doğum eyleminde bakılmış; en yüksek düzey gebelik öncesinde saptanmış, gebelik boyunca düzeyi artmış ancak gebelik öncesi düzeylere ulaşamamıştır. Rizzo ve arkadaşlarının çalışmasında geç gebelikte şiddetli preeklampsi grubunda HLA-G1 düzeyi, komplike olmayan gebelere göre daha düşük bulunmuştur. Aynı şekilde preterm doğum grubunda HLA-G1 düzeyi, komplike olmayan gebelere göre daha düşük bulunmuştur (66). Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasında plasenta dekolmanı grubunda maternal kandaki sHLA-G düzeyleri, normal gebelere göre düşük bulunmuştur (68). Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol edilemeyen preterm eylem grubunun üçüncü trimesterde kanlarında sHLA-G1/G5 düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Ancak uzamış preterm membran rüptürü grubunda bu artış gözlenmemiştir (69).

Steinborn ve arkadaşlarının (69) yaptıkları çalışmada 40 gebe olmayan kadın, 291 normal gebe, 236 gebelik komplikasyonlarından etkilenmiş gebeden oluşan hastalar 9 ayrı gruba ayrılmıştır. İlk grup gebe olmayanlar, ikinci grup ilk trimesterdeki gebeler, üçüncü grup ikinci trimester gebeler, dördüncü grup üçüncü

trimesterdeki gebeler, beşinci grup preeklampitik gebeler, altıncı grup HELLP sendromlu gebeler, yedinci grup intrauterin gelişme geriliği olan fetüse sahip gebeler, sekizinci grup preterm doğum yapan gebeler, dokuzuncu grup preterm prematür erken membran rüptürü olan gebelerden oluşmaktadır. Çalışmanın sonucunda term gebelerde çözünebilir HLA-1/G5 düzeyi gebe olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. İkinci trimesterde uterin arterde notch saptanan hastalarda çözünebilir HLA-1/G5 düzeyi, notch olmayanlara göre düşük bulunmuştur. Yetersiz trofoblast invazyonunun bir göstergesi olan uterin arterde notch saptanması durumunda çözünebilir HLA-1/G5 düzeyinin daha düşük seviyelerde bulunması, çözünebilir HLA-1/G5 düzeyi ile yetersiz trofoblast invazyonu arasında bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır. Preterm eylem grubunda çözünebilir HLA-1/G5 düzeyi, termde doğum yapanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. İkinci ve üçüncü trimesterde çözünebilir HLA-1/G5 düzeyi düşük olan hastalarda preeklampsi sıklığının daha çok olduğu görülmüştür. Ancak üçüncü trimesterde bakıldığında çözünebilir HLA-1/G5 düzeyi preeklampitik ve IUGR'lı hastalarda olmayanlara göre anlamlı bir fark bulunamamıştır. Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasında 216 gebenin ikinci trimesterde (15-24. hafta) periferik kanları alınmış, çözünebilir HLAG1/G5 düzeylerine bakılmıştır. Aynı gebelerin üçüncü trimesterde preeklampsi ve IUGR gelişenlerin çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri komplikasyon gelişmeyen gebelere oranla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,01$ ve $p < 0,05$). Biz bu çalışmadan farklı olarak aynı hasta grubunda ardışık olarak hem ilk hem de ikinci trimester HLA-G1/G5 düzeylerini ayrı ayrı belirledik. Preterm grubu hariç diğer gruplarda Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak ikinci trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri ilk trimestere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak gerek ilk, gerekse de ikinci trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeylerimiz Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasına göre düşük olarak bulunmuştur. Aynı marka kit ile, aynı dalga boyunda çalışmamıza rağmen ortaya çıkan farklılık ırk dışında açıklanamamıştır. Çalışmamızda tüm hastalar beyaz ırktandı. Son yıllarda olası gebelik komplikasyonlarını ilk trimesterde belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bizde Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak gebelerin ilk trimester çözünebilir HLAG1/G5 düzeylerine bakarak gelişebilecek olası gebelik komplikasyonlarını belirlemeyi hedefledik. Çalışmamızın

ilk trimesterden itibaren prospektif olarak yürütülmüş olması Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasına üstünlük oluşturmakla beraber, hasta sayımızın daha az olması ve doppler bakılan hasta sayısının az olması çalışmamızın zayıf noktalarıdır. Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasına ek olarak PAPP-A, serbest beta hCG ve AFP düzeyleri eklenerek gebelik komplikasyonlarının prediksyon değerimizi artırmaya çalıştık. Aynı zamanda sayılan biyokimyasal belirteçlerin çözünebilir HLAG1/G5 düzeyleri ile ilişkisi de belirlendi.

Rizzo ve arkadaşlarının (66) yaptıkları çalışmada 580 hastanın çözünebilir HLA-G1/G5 düzeyleri ve çözünebilir HLA-G1 düzeylerinin gebelik sonuçları arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Dört yüz sekiz hastadan ilki 24. gebelik haftasından önce, ikincisi 32. gebelik haftasından sonra olmak üzere iki kez kan alınmıştır. Yüz kırk beş hastadan sadece 24. gebelik haftasından önce kan alınmıştır. Yirmi yedi hastadan ise sadece 32. gebelik haftasından sonra kan alınmıştır. Şiddetli preeklampsi gelişen hastalarda geç gebelikte (32. gebelik haftasından sonra) maternal serum çözünebilir HLA-G1 düzeyleri preeklampsi ile komplike olmayan hastalara oranla daha düşük bulunmuştur. Ancak aynı gebelik haftalarında iki grup arasında maternal serum HLA-G5 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Benzer şekilde gestasyonel hipertansiyon (gebelikte ortaya çıkan hipertansiyon) ile kronik hipertansif (gebelikten önceden beri var olan hipertansiyon) grubunda normotensif gebelere oranla anlamlı fark bulunamamıştır. Prematür doğum yapan hasta grubunda maternal serum çözünebilir HLA-G1 düzeyleri, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Aynı şekilde prematür doğum yapan hasta grubunda maternal serum çözünebilir HLA-G1 düzeyleri de, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Çalışmada ayrıca çözünebilir HLA-G1/G5 düzeylerinin şiddetli preeklampsi/HELLP sendromunu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı prediktör olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda şiddetli preeklampsi, spontan abortus, intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum gibi gebelik komplikasyonları gelişen hasta grubunda maternal serum çözünebilir HLA-G düzeyleri, gebeliği bahsedilen durumlarla komplike olmayan hasta grubuna göre düşük bulunmuştur. Maternal serum çözünebilir HLA-G1'in gebelik komplikasyonlarını belirlemede HLA-G5'e göre daha anlamlı olduğu bulunmuştur. Biz Rizzo ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak ilk trimesterdeki (11-14. hafta) gebelerin çözünebilir HLA-G1/G5 düzeylerine

bakarak ilerde ortaya çıkabilecek olası gebelik komplikasyonlarını belirlemeye çalıştık. Ayrıca Rizzo ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, hastalarımıza ikinci trimesterde uterin arter doppler parametrelerinden sistol/diyastol oranları (S/D), pulsatile indeksi (PI) ve rezistiv indeksi (RI) değerleri de bakıldı. Böylece gebelik komplikasyonlarını belirlemede sensitiviteyi artırmayı planladık.

Spencer ve arkadaşlarının 24'ü preeklampsi geliştiren, 144'ü normotansif hastada vaka kontrol çalışması yapmışlardır (70). Hastalarda 22–25. gebelik haftasında PAPP-A, serbest beta HCG, aktivin A, inhibin A düzeyleri ile aynı gebelik haftalarında uterin arter doppler parametrelerinden sistol/diyastol oranları (S/D), pulsatile indeksi (PI) ve rezistiv indeksi (RI) değerlerini hesaplamışlardır. Daha sonra preeklampsi geliştiren hasta grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama uterin arter PI değeri ve maternal serum PAPP-A, serbest β -hCG, aktivin A ve aktivin B düzeyleri anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur.

Spencer ve arkadaşlarını (71) yaptıkları 44'ü erken preeklampsi olmak üzere 88 preeklampsi geliştiren, 446'sı kontrol grubundan oluşan vaka kontrol çalışmasında hastalardan 11–14. gebelik haftasında PAPP-A, PP-13 (plasental protein 13) bakmak üzere kan alınmış; aynı hastaların 22–24. gebelik haftasında bakılan uterin arter dopplerinde ortalama PI değeri hesaplanmıştır. PAPP-A ve PP-13 düzeyleri normotansiflere oranla preeklamptiklerde daha düşük; erken başlangıçlı preeklamptiklerde ise geç başlangıçlı preeklamptiklere oranla daha düşük bulunmuştur. Uterin arter ortalama PI değerleri ise normotansiflerde oranla preeklamptiklerde oranla daha yüksek; erken başlangıçlı preeklamptiklerde ise geç başlangıçlı preeklamptiklere oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. PP-13'ün preeklampsiyi belirleme hassasiyeti PAPP-A'ya oranla daha yüksek bulunmuş, bu hassasiyet ikinci trimester uterin arter doppler verileri ile daha da artmıştır.

Smith ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 8-14. haftadaki 8839 gebenin PAPP-A ve serbest beta hCG değerleri, gebelik sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada PAPP-A değeri 5 percentilin altında olan gebelerin IUGR, prematür doğum, preeklampsi ve ölü doğum açısından artmış risk altında oldukları bulunmuştur. Aynı çalışmada serbest beta hCG değeri 5 percentilin altında olan gebeler IUGR açısından artmış riske sahip oldukları bulunmuştur (72). Huang

ve arkadaşlarının yaptıkları 141 698 gebeyi içeren retrospektif derlemesinde, ilk ve ikinci trimester Down sendromu taramalarının biyokimyasal belirteçlerinin gebelik sonuçları ile ilişkisine bakılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AFP ve total hCG düzeyleri preeklampsi, preterm doğum, IUGR ve fetal kayıp açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek, PAPP-A ve östriol seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır (73). Goetzing ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında 3716 gebenin sonuçları rapor edilmiştir. İlk trimester PAPP-A değeri 5 ve 10 percentilin altında olan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha çok preeklampsi geliştiği görülmüştür. Serbest hCG değeri ile preeklampsi gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (74). Ranta ve arkadaşlarının retrospektif kohort çalışmasında 2844 gebe 4 gruba ayrılmıştır. Preeklampsi, prematür doğum, IUGR ve dekolman plasenta gruplarının herbiri için serbest beta hCG ve PAPP-A MoM değerleri referans grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur. Ancak NT MoM değeri referans grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunmamıştır (75). Akolear ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 11-13. gebelik haftasında PAPP-A MoM değeri, sonrasında preeklampsi gelişen gruplarda daha düşük istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. Uterin arter PI değeri ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek hesaplanmıştır (76). Poon ve arkadaşlarının 8366 hastayı kapsayan prospektif çalışmasında 11-13. haftada gebelerin uterin arter doppler, kan basıncı ve serum PAPP-A düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada uterin arter PI değeri (MoM) cinsinden erken ve geç preeklampsi gelişenlerde etkilenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. PAPP-A MoM değeri erken preeklampsi grubunda, etkilenmeyen gebelerden istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur (77). Farklı çalışmalarda da PAPP-A değeri sonraki dönemde preeklampsi geliştirenlerde, komplikasyonsuz gebeliklere oranla düşük olarak bulunmuştur (54,71,78-82).

Albaiges ve arkadaşlarının yaptıkları 1757 gebeyi içeren çalışmasında gebelere 23. Gebelik haftasında uterin arter doppleri yapmış, gebelik sonuçları ile ilişkisini araştırmışlardır. Bilateral notch görülen veya PI değeri 95 percentilin üzerinde olanlarda % 90 saptama oranı ile preeklampsi, % 70 saptama oranı ile 34. gebelik

haftasından önce doğum gerektiren IUGR geliştiğini bulmuşlardır (83). Yu ve arkadaşlarının yaptıkları 30,639 gebeyi içeren çalışmasında, ikinci trimesterde uterin arter PI 95 percentilin üzerinde olan gebelerde daha sık preeklampsi geliştiğini gözlemişlerdir (84). Spencer ve ark. yaptıkları kohort çalışmasında ilk trimesterde bakılan maternal serum PAPP-A düzeyi ile ikinci trimesterde uterin arter doppler ölçümlerini kombine etmişlerdir. Çalışmada düşük PAPP-A düzeyi ve uterin arter doppler ölçümlerinin 95 percentilin üzerinde olması preeklampsi ve IUGR ile ilişkili bulunmuştur (81).

Çalışmamızda hem maternal serum çözünebilir HLA-G1/G5 düzeyleri ile gebelik sonuçlarını arasındaki ilişkiyi, hem de maternal serum çözünebilir HLA-G1/G5 düzeylerinin gebelik haftalarına göre seyrini belirledik. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak ilk trimesterde çözünebilir HLA-G1/G5, PAPP-A, serbest beta hCG; ikinci trimesterde AFP, çözünebilir HLA-G1/G5 düzeyleri ve uterin arter doppler parametreleri olmak üzere 5 belirteç ile gebelik komplikasyonlarını belirlemede prediktif değeri artıtmayı planladık. Hastalarımızın 66'sına ikinci trimesterde uterin arter doppler parametrelerinden sistol/diyastol oranları (S/D), pulsatilite indeksi (PI) ve rezistiv indeksi (RI) değerleri de bakıldı. Diğer çalışmalardan farklı olarak her iki uterin arterin PI, RI ve S/D değerleri ayrı ayrı ele alındı. Tüm gruplar ele alındığında yaş, NT (MoM cinsinden), vücut ağırlığı, BMI, gebelik süresi, 1. dakika APGAR skoru, 5. dakika APGAR skoru, doğum tartısı, sol uterin arter PI, sol uterin arter RI, sol uterin arter S/D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Öyküsünde preeklampsi olanlarda daha sık preeklampsi geliştiği görüldü ($p < 0,05$). Vaginal yolla doğum yapan gebelerde EMR süresinin sezaryenle doğum yapanlara oranla daha uzun olduğu görüldü. Vaginal yolla doğum yapan hastaların çoğu doğum indüksiyonu aldıkları için doğum eylemi uzun sürmüş ve EMR – doğum zamanı arasındaki süre uzundur. Ancak sezaryen uygulanan gebelerin çoğuna geçirilmiş uterin cerrahi nedeniyle sezaryen uygulandığı için, gebeler doğum eylemine bırakılmamışlardır. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olacak şekilde bizim çalışmamızda da ilk trimester PAPP-A ve çözünebilir HLA-G1/G5 düzeyleri, preeklampsi gelişenlerde gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu. Yine literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde bizim çalışmamızda da ilk trimester PAPP-A değeri, IUGR

gelişenlerde gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu. Çalışmamızda IUGR gelişenlerde, gelişmeyenlere oranla sağ uterin arter S/D değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. EMR gelişenlerde gelişmeyenlere oranla ilk trimester çözünebilir HLA-G düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu. Steinborn ve arkadaşlarının çalışmasında preterm erken membran rüptürü (PPROM) grubu ile komplikasyonsuz gebelik grubu arasında çözünebilir HLA-G düzeyi farklılık göstermemiştir.

Gerek bizim çalışmamızdaki bulgular, gerekse de literatürdeki diğer çalışmalar yeterli trofoblast invazyonunun sağlandığı plasentasyonun komplikasyonsuz gebelik için önemini vurgulamaktadır.

Literatürde ilk trimester Down sendromu tarama testlerinden PAPP-A, ikinci trimester doppler parametrelerinden ortalama PI değeri, ilk trimester çözünebilir maternal serum HLA-G düzeyleri ile gebelik sonuçlarını ayrı ayrı karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak bahsedilen parametreleri kombine ederek yapılan yeterli prospektif çalışma mevcut değildir. Çalışmamız literatürdeki bu konudaki eksikliği kapatma yönünde yapılmış özgün bir çalışmadır. Gebelik komplikasyonlarının önceden belirlenebilmesi durumunda, yüksek riskli gruptaki hastaların daha sıkı takibi yapılarak erken tanı ve maternal-fetal mortalite, morbiditenin azaltılmasına yönelik önlemler alınması planlanabilecektir. Komplikasyonlara yönelik önlemler alınarak sağlık harcamalarının azaltılması söz konusu olabilecektir.

6. SONUÇLAR

Preeklampsi başta olmak üzere gebelik komplikasyonlarının patofizyolojilerini anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda önemli bilgiler elde edilmiştir. Ancak hala preeklampitik gebeler başta olmak üzere yüksek riskli gebeleri önceden belirlemeye yönelik rutine girmiş molekül ve yöntem mevcut değildir. Özellikle son yıllarda yüksek riskli gebelikleri ilk trimesterde belirlemeye yönelik adımlar atılmış, çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Çalışmamızda preeklampsi gelişen gebelerde, gelişmeyen gebelere oranla çözünebilir HLA-G1/G5 düzeyleri düşük bulunmuştur. Çalışmamız prospektif çok belirteçli olmasına karşın, hasta sayımız sınırlıdır. Çalışmamızın prospektif çok sayıda hastayı içeren çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Büyük serilerle de desteklenmesi durumunda yüksek riskli gebeliklerin önceden belirlenip, gerekli önlemlerin alınması gündeme gelecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Gebelikte hipertansif bozukluklar. Williams doğum bilgisi. s567-618, Çeviri editörü: Ayşegül Cengiz Akman. Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2005.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jul;183(1):S1-S22.
3. Meler E, Figueras F, Mula R, Crispi F, Benassar M, Gómez O, Gratacós E. Prognostic role of uterine artery Doppler in patients with preeclampsia. Fetal Diagn Ther. 2010;27(1):8-13. Epub 2009 Nov 11.
4. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. Am Fam Physician. 2004 Dec 15;70(12):2317-24.
5. Magee LA, Helewa M, Moutquin J-M et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. March 2008;30:S1-S48.
6. Polat Dursun. Gebeliğin hipertansif hastalıkları. Danforth's obstetrik ve jinekoloji. s256-275. Çeviri editörü: Ali Ayhan. Güneş tıp kitapevi, Ankara, 2010
7. H. Mete Tanır . Hipertansiyon. Editör: Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. Obstetri normal ve sorunlu gebelikler. s863-912.. Nobel & Güneş tıp kitapevi, İstanbul, 2009.
8. Sebahat Atar Güler. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı. Editör: Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. Obstetri normal ve sorunlu gebelikler. S771-814. Nobel & Güneş tıp kitapevi, İstanbul, 2009.
9. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. Clin Obstet Gynecol. 2006 Jun;49(2):214-8.
10. ACOG practice bulletin. Number 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol. 2002 Jan;99(1):159-67.
11. Henry L. Galan, Santosh Pandipati, Roy A. Filly. Ultrasound evaluation of fetal biometry and normal and abnormal fetal growth. Editor: Peter W. Callen. Callen, Ultrasonography in obstetrics and gynecology. pp. 247-265, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2008.

12. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. Clin Obstet Gynecol. 2006, Jun;49(2):228-35. Review.
13. Maulik D, Frances Evans J, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. Clin Obstet Gynecol. 2006 Jun;49(2):219-27. Review.
14. Gürkan Bozdağ, Nilüfer Yiğit Çelik. Oligohidramnios. Editör: Lüfü S. Önderoğlu. Williams Obstetrik El Kitabı Gebelik Komplikasyonları. S65-67. Güneş tıp kitabeveleri, Ankara, 2010.
15. Hill LM. Oligohydramnios: sonographic diagnosis and clinical implications. Clin Obstet Gynecol. 1997 Jun;40(2):314-27.
16. Yakup Erkan Erata, Sabahattin Altunyurt. Amnion Sıvısı Bozuklukları. Editör: Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. Obstetri normal ve sorunlu gebelikler. s834-845. Nobel & Güneş tıp kitabevi, İstanbul, 2009.
17. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. Int J Gynaecol Obstet. 2003 Jul;82(1):127-35.
18. Turgay Şener. Preterm doğum. Editör: Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. Obstetri normal ve sorunlu gebelikler. s668-712. Nobel & Güneş tıp kitabevi, İstanbul, 2009.
19. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, Thaler HT, Romero R. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2002 Nov;187(5):1137-42.
20. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, Rotmensch S, Romero R. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct;189(4):1063-9.
21. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2007 Apr;109(4):1007-19.
22. H. Mete Tanır, Ahmet Berkız Turp. Erken membran rüptürü. Editör: Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. Obstetri normal ve sorunlu gebelikler. s713-732. Nobel & Güneş tıp kitabevi, İstanbul, 2009.
23. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver

enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*. 2004 Dec;31(4):807-33, Review.

24. İsmail Özdemir. Gebelik kaybı. Editör: Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. *Obstetri normal ve sorunlu gebelikler*. s628-649. Nobel & Güneş tıp kitabevi, İstanbul, 2009.

25. Le Bouteiller P, Mallet V. HLA-G and pregnancy. *Rev Reprod*. 1997 Jan;2(1):7-13. Review.

26. Ober C. HLA and pregnancy: the paradox of the fetal allograft. *Am J Hum Genet*. 1998 Jan;62(1):1-5. Review.

27. Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Dec;84(24):9145-9.

28. Hunt JS, Jadhav L, Chu W, Geraghty DE, Ober C. Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Sep;183(3):682-8.

29. Puppo F, Costa M, Contini P, Brenci S, Cevasco E, Ghio M, Norelli R, Bensussan A, Capitanio GL, Indiveri F. Determination of soluble HLA-G and HLA-A, -B, and -C molecules in pregnancy. *Transplant Proc*. 1999 Jun;31(4):1841-3.

30. Roussev RG, Coulam CB. HLA-G and its role in implantation (review). *J Assist Reprod Genet*. 2007 Jul;24(7):288-95. Epub 2007 Jul 14. Review.

31. Cecati M, Giannubilo SR, Emanuelli M, Tranquilli AL, Saccucci F. HLA-G and pregnancy adverse outcomes. *Med Hypotheses*. 2011 Mar 2.

32. Ishitani A, Geraghty DE. Alternative splicing of HLA-G transcripts yields proteins with primary structures resembling both class I and class II antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 May 1;89(9):3947-51.

33. Carosella ED, Paul P, Moreau P, Rouas-Freiss N. HLA-G and HLA-E: fundamental and pathophysiological aspects. *Immunol Today*. 2000 Nov;21(11):532-4.

34. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. *Immunol Rev*. 1999 Feb;167:233-44. Review.

35. Sargent IL. Does 'soluble' HLA-G really exist? Another twist to the tale. *Mol Hum Reprod*. 2005 Oct;11(10):695-8. Epub 2005 Dec 5. Review.

36. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J.* 2005 May;19(7):681-93. Review.
37. Roussev RG, Ng SC, Coulam CB. Natural killer cell functional activity suppression by intravenous immunoglobulin, intralipid and soluble human leukocyte antigen-G. *Am J Reprod Immunol.* 2007 Apr;57(4):262-9.
38. Marchal-Bras-Goncalves R, Rouas-Freiss N, Connan F, Choppin J, Dausset J, Carosella ED, Kirszenbaum M, Guillet J. A soluble HLA-G protein that inhibits natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Transplant Proc.* 2001 May;33(3):2355-9.
39. Le Bouteiller P, Mallet V. HLA-G and pregnancy. *Rev Reprod.* 1997 Jan;2(1):7-13. Review.
40. Morales PJ, Pace JL, Platt JS, Langat DK, Hunt JS. Synthesis of beta(2)-microglobulin-free, disulphide-linked HLA-G5 homodimers in human placental villous cytotrophoblast cells. *Immunology.* 2007 Oct;122(2):179-88. Epub 2007 May 2.
41. Le Bouteiller P. HLA-G in the human thymus: a subpopulation of medullary epithelial but not CD83(+) dendritic cells expresses HLA-G as a membrane-bound and soluble protein. *Int Immunol.* 1999 Jun;11(6):889-98.
42. Le Bouteiller P, Solier C, Pröll J, Aguerre-Girr M, Fournel S, Lenfant F. Placental HLA-G protein expression in vivo: where and what for? *Hum Reprod Update.* 1999 May-Jun;5(3):223-33
43. O'Brien M, Dausset J, Carosella ED, Moreau P. Analysis of the role of HLA-G in preeclampsia. *Hum Immunol.* 2000 Nov;61(11):1126-31. Review.
44. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S, Yagel S. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2000 Jan;6(1):88-95.,
45. Van Lierop MJ, Wijnands F, Loke YW, Emmer PM, Lukassen HG, Braat DD, van der Meer A, Mosselman S, Joosten I. Detection of HLA-G by a specific sandwich ELISA using monoclonal antibodies G233 and 56B. *Mol Hum Reprod.* 2002 Aug;8(8):776-84.
46. Redman CW. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1991 Jun;15(3):257-62. Review.

- 47.** Hara N, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, Okai T, Taketani Y. Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) on extravillous trophoblasts in preeclampsia: immunohistological demonstration with anti-HLA-G specific antibody "87G" and anti-cytokeratin antibody "CAM5.2". *Am J Reprod Immunol.* 1996 Dec;36(6):349-58.
- 48.** Somigliana E, Viganò P, Vignali M. Endometriosis and unexplained recurrent spontaneous abortion: pathological states resulting from aberrant modulation of natural killer cell function? *Hum Reprod Update.* 1999 Jan-Feb;5(1):40-51. Review.
- 49.** Van der Ven K, Pfeiffer K, Skrablin S. HLA-G polymorphisms and molecule function--questions and more questions—a review. *Placenta.* 2000 Mar-Apr;21 Suppl A:S86-92.
- 50.** Athanassakis I, Paflis M, Ranella A, Vassiliadis S. Detection of soluble HLA-G levels in maternal serum can be predictive for a successful pregnancy. *Transplant Proc.* 1999 Jun;31(4):1834-7.
- 51.** Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hanoch J, Yagel S. HLA-G expression in extravillous trophoblasts is an intrinsic property of cell differentiation: a lesson learned from ectopic pregnancies. *Mol Hum Reprod.* 2000 Jun;6(6):535-40.
- 52.** Gall SA, Halbert SP. Antigenic constituents in pregnancy plasma which are undetectable in normal non-pregnant female or male plasma. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1972;42(4):503-15.
- 53.** McIntyre JA, Hsi B, Faulk WP, Klopper A, Thomson R. Immunological studies of the human placenta: functional and morphological analysis of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). *Immunology.* 1981 Nov;44(3):577-83.
- 54.** Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1762-7.
- 55.** Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Aug 24;8:102. Review.
- 56.** Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Sep;189(3):775-81.

- 57.** Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *BJOG*. 2003 Jan;110(1):46-52.
- 58.** Eray Çalışkan. Gebelik endokrinolojisi. Editör: Leon Speroff, Marc A. Fritz. Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. s259-315. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2007.
- 59.** Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW, Luthy DA, Kimelman J, Nyberg DA, Mahony BS. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation to subsequent adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Oct;167(4 Pt 1):1032-7.
- 60.** Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Feuchtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol*. 1996 Nov;88(5):816-22.
- 61.** Baschat AA, Harman CR, Farid G, Chodirker BN, Evans JA. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. *Obstet Gynecol*. 2002 Apr;99(4):531-6.
- 62.** Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL. Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):888-98.
- 63.** American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S103-5.
- 64.** Steinborn A, Varkonyi T, Scharf A, Bahlmann F, Klee A, Sohn C. Early detection of decreased soluble HLA-G levels in the maternal circulation predicts the occurrence of preeclampsia and intrauterine growth retardation during further course of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2007 Apr;57(4):277-86.
- 65.** Hunt JS, Langat DK, McIntire RH, Morales PJ. The role of HLA-G in human pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4 Suppl 1:S10. Review.
- 66.** Rizzo R, Andersen AS, Lassen MR, Sørensen HC, Bergholt T, Larsen MH, Melchiorri L, Stignani M, Baricordi OR, Hviid TV. Soluble human leukocyte antigen-G isoforms in maternal plasma in early and late pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Nov;62(5):320-38.

- 67.** Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):525-9.
- 68.** Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C, Grosse-Wilde H. Placental abruption is associated with decreased maternal plasma levels of soluble HLA-G. *J Clin Immunol.* 2003 Jul;23(4):307-14.
- 69.** Steinborn A, Varkonyi T, Scharf A, Bahlmann F, Klee A, Sohn C. Early detection of decreased soluble HLA-G levels in the maternal circulation predicts the occurrence of preeclampsia and intrauterine growth retardation during further course of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2007 Apr;57(4):277-86.
- 70.** Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):658-63.
- 71.** Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):128-34.
- 72.** Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG.* 2007 Jun;114(6):705-14.
- 73.** Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2010 May;30(5):471-7.
- 74.** Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn.* 2010 Dec;30(12-13):1138-42.
- 75.** Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for

gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Apr 7.

76. Carbone IF, Cruz JJ, Sarquis R, Akolekar R, Nicolaides KH. Assisted conception and placental perfusion assessed by uterine artery Doppler at 11-13 weeks' gestation. *Hum Reprod.* 2011 Apr 12.

77. Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010 Mar;30(3):216-23.

78. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000 Oct;107(10):1265-70.

79. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002 Sep;22(9):778-82.

80. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, Hankins G, Berkowitz RL, Merkatz I, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Vidaver J, D'Alton ME. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1446-51.

81. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005 Oct;25(10):949-53.

82. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):530-4.

83. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct;96(4):559-64.

84. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Mar;31(3):310-3.

8. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Maternal serumdaki çözünebilir HLA-G düzeylerinin gebelik sonuçları ile ilişkisi"				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. İsmail ÖZDEMİR				
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR	Araş. Gör. Dr. İsmail BIYIK				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi				
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	--				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası				
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2010/38		Tarih : 29/07/2010			
	Doç. Dr. İsmail ÖZDEMİR sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Adı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım(**)	İmza
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Başkan Yard.)	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Prof. Dr. Ali TEKİN(Üye)	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN(Üye)	Anestezi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Yrd.Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Elif EFE (Üye)	Eczacı	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Av. Suat UYAR (Üye)	Hukuk	Düzce Üniversitesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Arş.Gör.Metin TOZ (Üye)	Sivil	Düzce Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile ilişki ** Toplantıda bulunma

