T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASENTASYON BOZUKLUĞU İLE BİRLİKTE OLAN GEBELİKLERDE PLASENTANIN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

Dr. Alişer SEVİNÇ

Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASENTASYON BOZUKLUĞU İLE BİRLİKTE OLAN GEBELİKLERDE PLASENTANIN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

Dr. Alişer SEVİNÇ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr . Alişer SEVİNÇ'e ait " Plasentasyon bozukluğu ile birlikte olan gebeliklerde plasentanın histopatolojik incelenmesi " adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Hüseyin Mete TANIR Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr.Ömer Tarık YALÇIN Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Yrd.Doç.Dr.Ali SEVEN Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../.....

Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCİ

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr.Hikmet HASSA'ya, Prof.Dr.Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. A.Başar TEKİN'e, Prof.Dr.Ö. Tarık YALÇIN'a, Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Doç. Dr. Yunus AYDIN'a, Yrd. Doç.Dr Melih VELİPAŞAOĞLU'na, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamı titizlikle takip eden ve gerek uzmanlık eğitimimin gerekse de tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof.Dr.Hüseyin Mete TANIR'a çok teşekkür ederim.

ÖZET

Sevinç, A. Plasentasyon bozukluğu ile birlikte olan gebeliklerde plasentanın histopatolojik incelenmesi. ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. Plasenta gebelik sırasında anne ve fetus arasında besin transferi sağlarken temel bir endokrin organ görevi de görür. İntrauterin hayattaki olayların yansıması olarak plasenta; intrauterin hayatın günlüğü olarak kabul edilir.Biz bu çalışmamızda 2015-2016 yılları arasında plasentasyon bozukluğu sonucu gelişebilecek preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamnioz tanılı 50 gebe ile gebeliğinde plasentasyon bozukluğu düşündürecek kliniği olmayan 50 gebenin doğum sonrası plasentalarını histopatolojik olarak inceledik.Bu iki grubun plasentalarının histopatolojik incelemeleri sonrası sonuçlar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.Ayrıca iki grup arasındaki bebeğin doğum kilosu, 1. ve 5. Dakika APGAR skorları,plasenta ağırlıkları gibi doğum sonrası parametreler de değerlendirildi.Plasenta ağırlığı hasta grubunda literatüre uygun olarak daha düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$), diğer parametrelerde iki grup arasında benzerdi. İntrauterin hayattaki her problemin plasental patolojiye sebep olmayabileceği gibi; her plasental patolonin de klinik ile korele olmadığı sonucuna varıldı. Literatür incelendiğinde plasentasyon bozukluğu olan gebeliklerde ; plasenta incelendiğinde elde edilen patolojik verilerin klinikle korele olduğunu görülmektedir ancak bu konuda daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Plasentasyon bozukluğu,Preeklampsi,IUGR

ABSTRACT

Sevinç, A. Histopathological examination of the placenta in pregnancies that occur together with a placentation abnormality. ESOGU Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology Medical Dissertation, Eskişehir, 2016. The placenta functions as an endocrine organ as it enables the transfer of nutrients between the mother and the fetus during pregnancy. As a reflection of the events in intrauterine life, the placenta is regarded as a journal of intrauterine life. In this study, we histopathologically examined the postnatal placentas of 50 pregnant women diagnosed with preeclampsia, intrauterine growth retardation and oligohydramnios that may develop as a result of a placentation abnormality and 50 pregnant normality women with no clinical suggesting a placentation between abnormality the years 2015-2016. No significant difference was identified between the results following histopathological examinations of the placentas of these two groups. Also, postnatal parameters such as the birth weight of the baby, 1st and 5th minute APGAR scores and placenta weight between the two groups were also evaluated. Although the placenta weight was found lower in the patient group in accordance with the literature, this was not statistically significant ($p>0.05$). Other parameters were also similar between the two groups. It was concluded that just as not every problem in intrauterine life will lead to a placental pathology, not every placental pathology correlates with a clinical picture. An overview of the literature reveals that in pregnancies with a placentation abnormality, pathological data obtained when the placenta is examined correlate with the clinical picture. However, there is a need for studies with wider participation on this subject.

Keywords: Placentation abnormality, Preeclampsia,IUGR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plasenta	3
2.2. Plasentanın Histopatolojik İncelenmesi ve Önemi	8
2.3. Plasental Patolojiler ile Perinatal Mortalite ve Morbidite İlişikisi	16
2.4.Plasentasyon Bozukluğu	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	78
4. BULGULAR	82
5. TARTIŞMA	100
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	106
KAYNAKLAR	108

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	Abdominal Çevre
ACOG	Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği
AFİ	Amniotik sıvı indeksi
AT	Anjiotensin
BPD	Biparyetal çap
CPS	Collaboritive Perinatal Study
CRP	C reaktif protein
CSF	Koloni uyarıcı faktör
DIC	Dissemine intravasküler koagulopati
DM	Diabetes Mellitus
EFBW	Tahmini Fetal Ağırlık
EH	Esansiyel Hipertansiyon
EVT	Ekstravillöz Trofoblast hücreleri
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
HC	Baş Çevresi
Hcg	Human corionik gonadotropin
HLA	Human lökosit antijen
HELLP	Hemoliz,Artmış Karaciğer Enzimleri,Düşük Trombosit
ICAM-1	İntraselüler adezyon molekülü
IUMF	İntrauterin Mort Fetalis
İUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği
IFN	İnterferon
IL	İnterlölin
KIR	Killer İmmünulojik Reseptör
LIF	Lösemi inhibitör faktör

LBW	Düşük doğum ağırlıklı bebek
MHC	Major Histokompatabilite Kompleks
MMP	Matrix metalloproteinaz
MSAFP	Maternal serum alfa feto protein
Nc	Not calculated(hesaplanamadı)
NK	NaturalKiller
PG	Prostaglandin
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologist
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
SNP	Tek nükleotid polimorfizm
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
sEng	Çözünebilir Endoglin (soluble Endoglin)
sFlt-1	Çözünebilir fms-benzeri tirozin kinaz-1
SGA	Gestasyonel Yaşa Göre Küçük (Small for Gestational Age)
Th	T helper
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-α (Tumour Necrosis Factor-α)
Tx	Tromboksan
TGF	Transforming growth factor
TNF-α	Tümör nekroz faktör
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme
VKİ	Vücut kitle indexi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Normoksi ve normal plasental damarlanma 23

2.2. Preplasental hipoksi ve artmış dallanan anjiogenesis 23

2.3. Uteroplasental hipoksi ve dallanan anjiogenesis 24

2.4 Postplasental hipoksi ve azalmış anjiogenesis 24

4.1. Koranjiosiz 86

4.2. Akut Koryoamnionit 87

4.3. Kronik Villitis 88

4.4. Villöz hipoplazi 89

4. 5. Sinsityal düğümlerde artış 90

4.6. İntervillöz fibrin birikimi 91

4.7. Masif perivillöz fibrin birikimi 92

TABLOLAR

Sayfa

2.1 Erken ve Geç Preeklampsi Özellikleri 39

2.2. Kompartmanlara göre İUGR Sebepleri 65

2.3 Haftalara göre Fetal Ağırlık Percentil Aralıkları 73

2.4 Amniyotik Sıvı Volümünün Haftalara Göre Değişimi 74

2.5 Normal Gebelikte Amniyon Sıvısı İndeks Persantilleri 76

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri 83

4.2. Hasta ve Kontrol Grubu 1. dakika APGAR Skoru 84

4.3. Hasta ve Gontrol Grubu 5. dakika APGAR Skoru 84

4.4. Çalışma gruplarının Doğum Şekline Göre Dağılımı 85

4.5. Çalışma Gruplarının Plasental Histopaltolojik İnceleme Sonuçları 93

4.6. Hasta Gruplarının Plasental Histopaltolojik İnceleme Sonuçları 95

4.7. Erken- Geç Preeklampsi Histopatolojik Karşılaştırılması 96

4.8. Persentile göre Çalışma Grubu Histopatolojik Karşılaştırılması 98

4.9. Oligohidroamnios Gelişimine Göre Hasta Grubu Plasenta Histopatojileri 99

1. GİRİŞ

Maternal morbidite, gebeliğe bağlı olarak annede ortaya çıkan her türlü sağlık sorununu kapsayan bir tanımlamadır. Maternal morbiditenin en sık görülen nedenleri gestasyonel hipertansiyon (GHT), preeklampsi, eklampsi, süperempoze preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), postpartum hemoraji ve enfeksiyonlar olarak sıralanabilir (1). Uygun gebelik takibi ile bu hastalıkların erken tanı ve tedavisi amaçlanmakta olup ne yazık ki yapılan geniş araştırma ve çalışmalara rağmen bu hastalıklar için kesin tarama ve öngörü testleri halen bulunmamaktadır. Günümüzde modern obstetrik uygulamalarda, hastaların medikal ve obstetrik öykülerinden yola çıkarak risk faktörlerinin belirlenmesi, halen bu hastalıkların öngörülmesinde en yararlı tarama yöntemidir. Kesin tanı için kullanılan testler ise hastalığın başlangıcından sonra işlevsel olup, koruyucu hekimlik pratiğini mümkün kılmamaktadır.

Gebelikte ortaya çıkan hastalıklardan anne kadar fetüs de etkilenebilmektedir. Örneğin neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olan prematürite, gebelik sürecinde kendiliğinden gelişen prematüre doğum sonucu olabileceği gibi, maternal ya da fetal nedenlere bağlı olarak hekimler tarafınca gerçekleştirilen iyatrojenik preterm doğum sonucu da görülebilir (2). İyatrojenik preterm doğum sebepleri arasında başı çeken nedenler ise ablasyo plasenta, şiddetli preeklampsi ve eklampsi gibi gebeliğe bağlı plasental kaynaklı maternal hastalıklardır.

İntrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) ve düşük doğum ağırlığı (LBW) da neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir (2). IUGR, genetik ve konjenital anomaliler gibi fetal nedenlere bağlı olarak görülebilse de gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar gibi plasental anormallikler, IUGR olgularının önemli bir kısmından sorumlu tutulabilir. IUGR'nın erken tanınması gebeliğin doğru yönetimi için şart olup, intrauterin mort fetalis (IUMF) gibi katastrofik sonuçların engellenmesi açısından hayati önem taşımaktadır. Ancak IUGR taraması amacıyla kullanılmak üzere maternal serum belirteçleri (3) ya da Doppler ultrasonografi

(USG) (4) gibi yöntemler ileri sürülmüşse de henüz normal popülasyonda tarama için faydalı olabilecek bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır, Doppler USG ise ancak yüksek riskli hasta grubunda taramada yardımcı olarak kabul görmektedir (5,6).

Bahsedilmiş olan, maternal ve fetal morbidite ilişkili gebeliğe bağlı komplikasyonların plasenta ile yakın ilişkisi ise uzun zamandan beri bilinmektedir (7,8). İlk olarak, gebelikte hipertansif olan hastaların plasental biyopsilerinde mikroskobik patolojik değişikliklerin tespiti ile başlayan bu incelemeler (9), günümüzde epigenetik mekanizmaların aydınlatılmasına kadar ulaşmıştır (10). Ancak gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların aslında plasental patolojiler olduğu biliniyor olmasına rağmen, plasental lokalizasyon ile kötü gebelik sonuçlarının ilişkisi, literatürde beklenenden daha az üzerine düşülmüş bir konu gibi görünmektedir. İlk olarak Kofinas ve ark., 1989 yılında yaptıkları çalışma ile, unilateral yerleşimli plasentalı olgularda preeklampsi ve IUGR gelişme riskinin, santral yerleşimli plasentalı olgulara göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (11). 1991 yılında Leiberman ve ark. ise plasenta previa gibi plasentanın alt uterin segment yerleşimli olduğu olgularda preeklampsi görülme riskinin daha az olduğunu göstermişlerdir (12). Plasental lokalizasyon ile gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların yakından ilişkili olduğunu işaret eden bu çalışmaların ardından, 1996 yılında yaptıkları prospektif çalışma ile Gonser ve ark. da lateral yerleşimli plasentanın gebelikte preeklampsi gelişimi ile yakından ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır (13). Bu çalışmaların ardından preeklampsi için öngörü gücü yüksek metot arayışı devam etmiş ve araştırmalarda plasental lokalizasyon ile beraber Doppler USG incelemeleri devreye girmiştir. Vaillant ve ark. anormal uterin arter Doppler USG bulguları olan olguları incelemiş ve bu olguların %78'inde plasentanın lateral yerleşimli olduğunu tespit etmişlerdir (14). 1997 yılında Liberati ve ark., lateral plasental yerleşimli, gebeliğe bağlı hipertansif hastalığı olan ve olmayan olguları incelemiş ve ortalama uterin arter rezistans indeksi değerinin preeklampsiyi öngörmede, tek başına plasental lokalizasyon ya da tek taraflı uterin arter incelemesine göre daha prediktif olduğu sonucuna varmışlardır (15)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plasenta

Canlı türlerindeki evrimin en önemli özelliği, gelişime paralel olarak daha karmaşık ve mükemmel türlerin ortaya çıkmasıdır. İnsan türünde evrimin sonucu olarak beyin kapasitesi artmıştır. Diğer bütün türlerden daha ileri ve gelişmiş bir beyin yapısı için gerekli oksijen ve besinleri sağlamak amacıyla da insan plasentası maternal dokuların içine ,daha derine gömülmüştür. Türlerdeki bu gelişim aynı zamanda embriyolarının da daha korunaklı ortamlarda bulunmalarını zorunlu kılar. Plasenta bu anlamda fertilize olmuş oositin gelişerek olgunlaşmasını sağlayan ana organdır. Plasenta ile ilgili sorunların olduğu durumlarda ise bizim için en korunaklı olması gereken bu ortam zarar verici bir ortam haline dönüşebilir. Doğum öncesi süreçte, fetusun büyümesine olanak sağlayan yapı ise plasentadır (16). Plasenta gebelik sırasında anne ile fetüs arasında besin transferini sağlarken temel bir endokrin organ görevini de görür.

Plasentanın başlıca fonksiyonlarını şu şekilde özetleyebiliriz (16);

1. Fetusa gerekli oksijen ve besin maddelerinin sağlanması
2. Atıkların ve karbondioksitin fetusdan uzaklaştırılması
3. Endokrin etkisi ile annede gebelik ve doğum ile ilişkili fizyolojik değişikliklerin oluşturulması
4. Fetusun reddinin önlenmesi
5. Gebeliğin sağlıklı olarak devamı için gerekli spiral arterlerdeki değişimlerin oluşturulması
6. Fetusun zararlı etkilerden korunması

İnsan plasentası hemokoryoendotelyal tiptedir. İnsan plasentasyonunun önemini anlamak için, hemokoryoendotelyal terimini açıklamak gerekir: Hemo;sinsisyotrofoblastların direkt olarak içinde yüzdükleri anne kanı, koryo;sinsisyotrofoblastlar, endotelyal; intravillöz mesafede fetal kanı sinsisyotrofoblastlardan ayıran fetal kapillerlerdir. Yani sinsisyotrofoblastlar direkt

olarak anne kanı ile ilişkidedir, fakat kan plasentanın intervillöz bölgesinde fetal kapillerler içinde yer alır. Fetal kan, fetal kapiller duvarları intravillöz mesafedeki mezenkim ve sitotrofoblastlar tarafından sinsisyotrofoblastlardan ayrılmıştır. Normal şartlar altında fetal ve maternal kan direkt ilişki içerisine girmez . 58 hücreli blastula safhasında 5 hücre embriyoyu oluştururken, 53 'ü trofoblastları meydana getirmektedir. Hemen implantasyon sonrası, trofoblastlar hızla prolifere olarak çevredeki dokuya invaze olur.

Erken dönemdeki trofoblastlar invaziv ve sitolitik davranışları dolayısıyla koryokarsinomu andırır. Histolojik olarak karakteristik sitoplazmik vakuolizasyon bulunur. Trofoblast invazyonunun desidua tarafından, özellikle büyük granüllü lenfositlerle sınırlandığı düşünülmektedir. Fertilizasyondan sonra yaklaşık 12'inci günde insan plasentasında primer villuslar ayırt edilebilinir. Solid trofoblast sütunlarının mezenkimal hücreler ile invazyonu ile sekonder villuslar oluşur. Anjiogenesis ile birlikte (villusların fetal vaskülarizasyonu) tersiyer villuslar oluşur.

Maternal venöz sinüsler implantasyonun erken döneminde açık olmakla birlikte, fertilizasyondan sonra 14-15'inci güne kadar maternal kan intervillöz alana girmez. 17'inci günden itibaren fetal kan damarları fonksiyonel hale gelir ve plasental dolaşım bağlar. Fetoplasental dolaşımın tamamlanması ise fertilizasyondan sonra 5'inci haftanın başına rastlar (17) Maternal kan damarlarının oluşturduğu lakünler birleşerek, solid trofoblastik kolonların bulunduğu labirentleri meydana getirir. Trofoblastlarla döşenmiş labirent kanalları ve solid hücresel sütunlar, intervillöz alanı ve primer villöz dalları oluşturur. Dördüncü ayda kotiledonlarda villus sistemi tamamlanır ve 4. ayın sonunda plasenta tam şeklini almış olur.

İntervillöz alanın oluşumu sırasında, ilk olarak endometriumun en yüzeyel tabakası trofoblastlarca invazyona uğrar. Arteriol ve spiral arterler invazyona uğradıktan sonra, bu damarların çeperlerinde damar düz kas hücreleri tahrip olur. Spiral arterleri invazyona uğratan sitotrofoblastlar, damar lümeninde kan akımının tersi yönde ilerleyebilir (18). Terme yaklaştıkça lümen içerisindeki trofoblastik

hücrelerin sayısı azalır. Gebeliğin ortalarında, desiduanın tüm spiral arterleri içerisinde trofoblastik hücre bulunur (19).

Sinsisyotrofoblastların maternal yüzünde, karmaşık mikrovillöz bir yapı vardır. Gebelik boyunca bu mikrovilluslar dökülür ve tekrar oluşur. Plasental elemanların arasında trofoblastlar, yapısal, fonksiyonel ve gelişimsel olarak en fazla değişiklik gösteren elemanlardır. İnvaziv olmaları blastokistin uterusa yapışmasını sağlarken, gebelik ürününün beslenmesinde rol alır ve endokrin fonksiyonu annenin gebeliğe fizyolojik adaptasyonunu sağlar.

Sitotrofoblastlar germinal hücreler olarak bilinirken, bunlardan kaynaklanan sinsisyotrofoblastlar sekretuar hücrelerdir. Sitotrofoblastlar sınırları net izlenebilen, tek nükleuslu hücrelerdir ve sıklıkla mitoz izlenir. Sinsisyotrofoblastlar amorf şekilli, hücre sınırları belirsiz, çok nükleuslu, şekil ve büyüklüğü değişen hücrelerdir. Villüslerde trofoblast nükleuslarının sayısı 12-16. haftalardan, 37-41. haftaya kadar dokuz kat artmaktadır. Sinsisyotrofoblast/sitotrofoblast oranı (9/1) gebelik boyunca değişmemektedir. Onikinci haftadan terme kadar villus yüzeyi 13 kat artarken, trofoblastik epitelin ortalama kalınlığı %56 azalmaktadır (20).

Villusların terminal dalların sayısı artarken, volümü azalır ve sitotrofoblastların baskınlığı ortadan kalkar. Sinsisyum inceldiğinde, damarlar daha belirgin hale gelerek yüzeye yaklaşır. Villusların stroması da yaşlanmayla birlikte değişiklik gösterir. Erken gebelik plasentasında bağ dokusu hücreleri bol miktarda gevşek intersellüler matriks tarafından ayrılırken, ileri dönemde stroma yoğunlaşır, hücreler daha sıkışık bulunur. Stromadaki başka bir değişiklik de fetal makrofajlar olarak bilinen Hofbauer hücreleridir. Bunlar yuvarlak şekilli, nükleusu kenarda, granül ve vakuollü sitoplazmaya sahiptir.

Plasenta büyüdükçe ve yaşlandıkça meydana gelen histolojik değişiklerin, artan metabolik ihtiyaçları karşılamak üzere transportun etkinliğini arttırmayı amaçladığı düşünülmektedir. Bu değişiklikler: Sinsisyumda incelme, Langhans hücrelerinin kısmen kaybolması, stromada azalma, kapillerlerin sayısının artarak, sinsisyal yüzeye yaklaşmasıdır (21). Fetal maternal dolaşımlar birbirlerine çok

yakındırlar ve her iki kan akımı plasental bariyer ile birbirlerinden ayrılırlar. Plasental bariyeri oluşturan tabakalar dıştan içe doğru şöyle sıralanır:

1) Villus yüzeyini kesintisiz örten ve intervillöz sahayı sınırlayan sinsisyotrofoblast tabakası,
2) İlk trimestirde kesintisiz, fakat sonra (ikinci ve üçüncü trimestir) kesintiye uğrayan sitotrofoblast tabakası,
3) Trofoblastik bazal membran,
4) Bağ dokusu,
5) Fetal endotel tabakası.

Materno-fetal difüzyon aralığını oluşturan plasental bariyer gebeliğin 2. ayında 50-100 mikron iken termde 4-5 mikrona iner ve villus kapillerleri trofoblastik bazal membran ile direkt temas haline gelerek transport kolaylaşır (17).

Makroskopik olarak ise plasenta disk şeklinde bir organdır. Maternal ve fetal yüzü vardır. Maternal yüzü, bazal plate olarak adlandırılır, lobule yapıdadır ve her bir lobule kotiledon denir. Maternal yüzde yaklaşık 10-40 adet kotiledon vardır. Kotiledonlar fonksiyonel yapılar değildir. Fetal yüzü, koryonik plate olarak adlandırılır ve düzgün yüzeylidir. Fetal yüzden umbilikal kordon çıkar ve plasentayı fetusa vasküler olarak bağlar (1).

2.1.1 Fetal Zarlar

Fetal zarlar içten dışa doğru amnion, korion ve decidua veradan oluşur.

2.1.2 Göbek Kordonu

Fetusu plasentaya bağlayan ortalama 50-60 cm boyunda, 1,5-2cm kalınlığında, mezoblastik bir oluşumdur. Kesitinde, iki arter, bir ven ve damarları çevreleyen bir bağ dokusu görülür (Wharton jeli). Göbek kordonu spiral şeklinde bükülür. Plasentaya genellikle santral giriş yapar.

2.1.3 Fetoplasental Dolaşım

Fetal deoksijene-venöz kan göbek kordonu yoluyla ve iki umblikal arter ile plasentaya ulaşır, amnion zarı altında dallara ayrılır ve kotiledonlara girer. Kotiledon arterleri terminal arterlerdir. Her kotiledonun bir arter ve bir venası vardır. ViIIus dallanmalarına eşlik ederek bölünürler. Villus dalları terminal villuslara ayrılır iken, damarlarda arterio-venöz mikrosirkülasyon son bulur. Oksijenden zengin kan ise plasentadan fetusa tek bir umbilikal ven ile ulaşır.

2.1.4. Uteroplasental Dolaşım

Maternal kısımı, ana uterin arter ve plasentanın desidual kısımına kadar ulaşan dalları oluşturur. Ana uterin arter, internal iliak arterden ayrılır ve myometriumun üçte bir dış tarafına kadar ilerler ve uterusu çepeçevre saran arkuat arterler haline dönüşür. Bu ağsı damarlanmadan ise daha küçük dal olan radial arterler ayrılarak uterin lümene doğru yayılırlar ve myometriumun iç üçte bir bölümünde spiral arterleri oluştururlar. Bu spiral arterlerde myometrium-endometrium sınırını geçerek endometrial spiral arter adını alırlar(22). İmplantasyonu takiben ise; fibrinoid material ve fibröz doku ile normal muskuloelastik duvara sahip geniş ve kıvrımlı arterioller haline dönüşürler (23). Spiral arterleri düşük dirence sahip damar yapısına dönüştüren bu gelişim, 18. Gebelik haftasında en belirgin halini alır. Bu değişim ile, gebe olmayan uterusa kıyasla termde fetoplasental üniteye olan kan akımı 10 kat artar.

Normal bir gebelikte ilk olarak postkonsepsiyon 12'inci günde myometriyumun yüzeysel kısmını invaze eden trofoblastlar, spiral arterlerin duvarları boyunca ilerler. Muskuloelastik tabakasını kaybeden spiral arterlerde periferik direnç ve kan basıncı düşer. Trofoblastik invazyonun tamamlandığı ~20. gebelik haftasında sistemik kan basıncı en düşük düzeye iner. Radial arterlerde kan basıncı 70-80 mm Hg iken intervillöz sahada kan basıncı 10 mm Hg'dir. Bu basınç farkı fetus için optimum maternofetal madde alışveriş ortamı sağlar. Spiral arterler

ile intervillöz sahaya giren kan ,venalar ile geri döner. Venalar desiduada göller oluşturacak şekilde gelişmiştir. Fizyolojik bir gebelik sırasında uterusa yönelik kan akımı 50 ml/dak 'dan, gebelik sonunda 500 ml/dak' ya ulaşır.

Termde plasentanın boyutları şöyledir: 18 cm çapında, 2-2.5 cm kalınlığında, 350 - 750 gr arası ağırlığındadır. Intervillöz aralıklar tahmini 150-250 ml'dir. Villusların toplam yüzeyi 10-15m^2 dir(24). Terme yakın uterusa gelen oksijenin yaklaşık yarısı ve glikozun üçte ikisi uteroplasental dokular tarafından tüketilir (25).

2.2. Plasentanın Histopatolojik İncelenme Yöntemleri ve Önemi

Özellikle kötü gebelik sonuçlarının nedenlerinin saptanması ve sonraki gebelik takibinin uygulanmasında; "gebelik günlüğü" olarak plasentadan yardım alınması söz konusudur. Alanın uzmanı tarafından incelendiğinde plasentada meydana gelen değişiklikler, anne ve bebekte izlenen morbiditenin oluş nedeni ve hatta zamanı ortaya konulabilir (26). Fakat çoğu plasentada gebelik patolojilerine spesifik değişikliklerin bulunmaması, bazı plasental patolojilerin ise perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili olmaması nedeniyle klinisyen ve patolog tarafından plasenta gereken ilginin gösterilmediği bir organ haline gelmiştir. Bu açıdan her perinatal sorunun plasental bir anormallikle ilişkili olmadığı gibi her plasental patolojinin de perinatal maorbidite ilişkili olmadığı kabul edilmelidir (27). Öncelikle hangi plasentaların histolojik incelemeye tabi tutulması gerektiği sorusu cevaplanmalıdır. Kötü perinatal sonuçlarının nedenlerinin araştırılmasında olguların yaklaşık %30-64' ünde plasenta değerlendirilmesi endikasyonu bulunmaktadır (28-30). 1997 yılında "The College of American Pathologists " tarafından plasenta incelenmesine ilişkin kılavuz yayınlanmıştır (31). Badawi ve arkadaşları, bu kılavuza göre plasentaların %43.3' ünde değerlendirilme endikasyonu bulunmasına rağmen sadece %11.2'sinin histopatolojik olarak incelendiğini bildirmiştir (32).

Plasenta patoloji laboratuarına şu amaçlarla gönderilmektedir:

I-Tanısal (hem anne hem de yenidoğan açısından)

II-Prognostik (sonraki gebeliklerde yol gösterici olarak)
III-Araştırma amaçlı
IV-Kanuni amaçlı

Bu dört amaçla değişik laboratuarlarda doğumların % 1 ile % 100 arasında değişen oranlarda plasenta incelenmektedir. Grubun amacı hem maliyeti hem de patoloji laboratuarına getireceği yükü gözönüne alarak sadece seçme vakaların patoloji laboratuarında incelenmesini sağlamaktır (33).

2.2.1. Plasentanın Histopatolojik İncelenmesinin Aşamaları

Örnek Seçimi

Doğum anında plasentanın genel incelenmesi yapılmalıdır. Bu inceleme rapor halinde yazılmalıdır. Plasentanın bu genel incelemesi doğumu gerçekleştiren klinisyenin (Kadın Doğum Hekimi, Aile Hekimi, Pratisyen Hekim) sorumluluğudur. Klinisyen klinik endikasyon olduğu zaman veya plasentada anormallik gördüğü an plasentayı patoloji laboratuarına göndermelidir (33). Hangi plasentalarının histopatolojik inceleme amacıyla patoloji laboratuvarına gönderileceğine klinisyen karar vermesine rağmen, örnek seçimine ilişkin bilgilerin patolog tarafından desteklenmesi vakaların daha büyük çoğunluğunda anlamlı klinikopatolojik bilgilerin sağlanmasında yardımcı olabilir. Doğum ekibi ve laboratuvar arasındaki bu uyum ve kordinasyon daha verimli sonuçların oluşmasını sağlar. Plasentanın patolojik değerlendirilmesi gereken endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır (31).
Fetal/Neonatal endikasyonlar:
Prematürite
Ölüdoğum veya neonatal ölüm
Major konjenital anomaliler ve/veya intrauterin gelişme geriliği
Fetal anemi veya hidrops fetalis
Enfeksiyon, ateş veya sepsis
Doğum ağırlığının 10. persentil altında veya 95. persentil üstünde olması

Çoğul gebelik
Maternal endikasyonlar:
Kötü gebelik öyküsü
Sistemik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, preeklempsi ve bağ dokusu hastalıkları)
Ateş, enfeksiyon
Tekrarlayan gebelik kayıpları
Açıklanamayan vajinal kanama
Oligohidramnioz veya polihidramnioz
Travma veya ilaç bağımlılığı (adli olgular)
Plasental endikasyonlar:
Anormal plasental hacim veya ağırlık
Term doğumda kord uzunluğunun 30 cm altında veya 100 cm üzerinde olması
Kordda artmış veya azalmış dönüş (normalde 5 cm'de 1 dönüş)
Korionik plak üzerinde yüzeysel venöz trombüs
Maternal yüzey infarktı, ödematöz plasentalar
Gebelikte tespit edilen ultrasonografik plasental patolojiler

Plasentanın Saklanması

İleri inceleme için patoloji laboratuarına gönderilmeyen plasentalar buzdolabında +4 derecede 7 gün saklanmalıdır. Yenidoğanda bu süre içinde bir sorun çıktığında, plasentanın sonradan tam incelenmesi gerekebilir(33).

Patoloji Laboratuvarına Transferi

Üzerinde annenin adı, doğum tarihi ve saati belirtilen plasentalar taze veya fiske edilerek laboratuvara gönderilmelidir. En uygun fıksatif % 10'luk nötral formalindir. Fiksatif, plasenta hacminin en az 4, ideali 10 katı olmalıdır (33).

Histopatolojik Değerlendirme Talebi

Plasentanın histopatolojik değerlendirilmesi istendiğinde olgunun gebelik süreci ve tıbbi öyküsüne ilişkin patoloğun ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi kritik bir önem arz etmektedir. Fakat genellikle patoloji istek formları bu tarz bilgilerin yazılabileceği bir bölüm içermemektedir (34). Gebelik esnasında dinamik olarak gelişen plasenta gebelik patolojilerine bağlı olarak çeşitli değişikliklere uğrayabilir ve obstetrik öykü histopatolojik bu değişimlerin patolog tarafından yorumlanmasına yardımcı olabilir. Patolog tarafından klinik bilgi eşliğinde ve klinik bilgi olmaksızın histopatolojik incelemenin karşılaştırıldığı yayın olmasa bile eksiksiz bir değerlendirmenin klinik bilgiler eşliğinde yapılması gerektiği açıktır.

Patoloji istek formlarında tıbbi ve obstetrik öykü standart bir biçimde sunulmalıdır (28). Öncelikle maternal yaş, gravida, parite, fetal kayıplar, uterin anomaliler ve hipertansiyon, enfeksiyon, vasküler hastalıklara ek olarak konjenital anomaliler ve sistemik hastalıklara ilişkin aile öyküsünü içermelidir. Söz konusu gebeliğin haftası, kullanılan ilaçlar, sigara, alkol veya uyuşturucu kullanımı, kanama, enfeksiyon, ultrason ile tespit edilen anormallikler, gebelik esnasında geçirilen enfeksiyon veya travmalar ile preeklempsi veya gestasyonel diyabet gibi patolojilerin bulunup bulunmadığı belirtilmelidir. Son olarak doğum kilosu, amniotik membran rüptür süreci, amnion mayinde mekonyum bulunup bulunmaması, doğum süresi, doğum süresi ve tipi, APGAR skoru, cinsiyeti, bebekteki ve plasentadaki aşikar anomaliler kaydedilmelidir. Bu verileri içeren standart bir plasenta patoloji istek formunun oluşturulması obstetrisyen ve patolog iletişimini sağlayarak eksiksiz bir değerlendirmeyi mümkün kılar (28).

Plasentanın Makroskopik Değerlendirilmesi

Bu değerlendirme özelikle bir kontrol şablonu kullanılarak yapıldığında kolay ve hızlı olarak uygulanılabilir. Bu muayene, takip eden mikroskopik inceleme ve son tanı için değerli veriler sağlar. Kontrol şablonu kullanılması bazı patolojilerin gözden

kaçırılmasını engellemesine ek olarak bilgilerin kaydı ve saklanması ile ilişkili sürede kısalma sağlayacaktır(31).

Plasental Kontrol Şablonu:

Örneğin Durumu:

_____taze , _____formalin fiske , _____ kötü saklanmı_.

I.UMBLİKAL KORD :

Damarlar:_____Üç(3) , _____ki(2)

Çap:_____(cm) ; _____sağlam ya da _____ basitçe komprese edilebilir.

Umblikal Kord Damarlarının Kıvrılması:

Kıvrılma İndeksi:_____normal (1 kıvrım/5 cm) , _____artmış,

_____azalmış , _____yok

Uzunluk: _____(cm) ve koryonik plağa yapışma:

_____santral _____marjinal(Battledore)

_____merkezden uzağa yerleşimli

_____zar şeklinde çıkıntılı

Anormal Geliş:

_____Hayır

_____Evet:

_____gerçek düğüm , _____yalancı düüm ,

_____striktür

_____mekonyum boyalı

___ ___maserasyon (siyahımsı)_____tromboz

_____damarlar etrafında kalsifikasyon

_____Diğer :_____

II.FETAL MEMBRANLAR / KORYONİK PLAK YÜZEYİ

İntakt_____ , ya da kopuk_____Giri_____

(normal,sirkummarijnal,sirkumvallat,parçalanmış)

Mekonyum (yeşilimsi ve mukoid):

_____Hayır

_____Evet : _____sadece amniyotik yüz

_____amniyon ve koryon arası

_____Renk Değişikliği

mukoid içerik olmadan ; Tarifi:_____

Anormal Geliş:

_____Hayır

_____Evet :

_____düzensizlik, _____kötü koku , _____iltihap

_____siyahımsı(maserasyon)

_____amnion nodosum

_____venöz tromboz (sarı/beyaz , sıkı damarsal çizgili)

_____Diğer : _____

III.PLASENTAL PARANKİM

Ağırlık:_____(kord, membranlar ya da pıhtı olmadan)

Kalsifikasyon : _____Evet , _____Hayır

Anormal Plasental şekil:_____Evet

Tarifi:_____

Plasental Kalınlık:_____(cm)

_____uniform

_____değişken : _____ince/kalın alanlar(cm)

Anormallikler:

_____Hayır

_____Evet

Renk ve Doku Anormallikleri:

_____soluk : _____hafif , _____belirgin

_____Ödematöz: _____hafif , _____belirgin

_____Hidropik Villi : _____fokal , _____diffüz

_____Konjesyon (pembe-kırmızı ve ıslak)

_____sıkı/fibröz : _____hafif , _____belirgin
İnfarkt Oluşumu:_____tek, boyut_____,
yerleşim:_____santral , _____periferal
_____çoklu, boyut aralığı:_____(cm), Yerleşim:_____
Ayrılma:_____tek, boyut_____, yerleşim:_____santral
_____periferal
_____çoklu, boyut aralığı :_____(cm) ,
yerleşim: _____
İntervillöz tromboz: _____tek, boyut: _____(cm)
_____çoklu, boyut aralığı :_____(cm)

Göbek Kordonunun İncelenmesi

Kordun uzunluğu, en büyük ve en küçük çaplar, renk değişiklikleri, kesitindeki damar sayısı, insersiyo yeri belirtilmelidir. Korddaki herhangi bir lezyon belirtilmelidir. Gerçek düğümler, belirgin ödem, sıkı heliksel kıvrılmalar, gibi. Korddan biri plasental taraf, diğeri fetal taraftan olmak üzere iki kesit histolojik inceleme için alınmalıdır. Ayrıca lezyon alanlarından da örnekleme yapılmalıdır. Kordun uzunluğu standartlarla karşılaştırılmalıdır (33).

Plasenta Dışı Membranların İncelenmesi

Renk değişiklikleri, hemorajik bölgeler, membranöz damarlar değerlendirilmelidir. Membranların plasental diske anormal insersiyoları (sirkummarginat, sirkumvallat insersiyonlar) ve bunların dereeceleri (tam veya kısmi) belirtilmelidir.

Histolojik inceleme için rüptür bölgesinden plasental diske uzanan bir şerit çıkarılıp, rulo halinde sarılmalıdır. Ufak bir periferal plasenta da bu şerite dahil edilebilir. Göbek kordonunun iki kesiti ile membran rulosunu tek kasette takibe almak uygun olacaktır (33).

Plasental Diskin İncelenmesi

Plasenta, membranlar ve göbek kordonu ayrıldıktan sonra tartılmalı ve ölçülmelidir. Plasental diskin en büyük ve en küçük çapları alınmalıdır. Kesit yapıldıktan sonra da kalınlık ölçülmelidir. Plasentanın şekli belirtilmelidir.

Fetal yüz renk değişiklikleri ve opasite açılarından kontrol edilmeli, amniyon nodozum gibi fokal lezyonlar not edilmelidir. Koryonik yüz boyunca uzanan damarlar trombus ve kalsifikasyon açısından incelenmelidir. Subkoryonik fibrin birikimine bağlı renk değişimleri belirtilmelidir.

Maternal yüz değerlendirmesinde, yüzeyin bütünlüğü kontrol edilmeli ve hematom varsa belirtilmelidir. Hematom izlenmesi halinde genişliği ölçülmeli, mümkünse tartılmalıdır. Gros izlenen kalsifikasyonlar veya fokal lezyonlar not edilmelidir.

Plasenta 1 cm aralıklarla seri olarak kesilmelidir. Kesitler renk değişiklikleri, fokal lezyonların varlığı açılarından gözden geçirilmelidir. Tek veya az sayıda lezyon varsa tek tek ölçülmeli, yaygın ve çok sayıda lezyon varlığında ise lezyonun plasenta hacminin ne kadarını kapsadığı belirtilmelidir (33).

Histolojik İnceleme İçin Örnekler Alma

Plasentanın orta bölümünden fetal yüzden maternal yüze kadar olan ve amniyon ile desiduayı da içeren tam kat kesit alınmalıdır. Fokal bir lezyon yoksa iki ayrı lobülden örneklenme yapılmalıdır. Lezyon varsa lezyonu gösterecek sayıda kesit alınmalıdır.Böylece normal görünümlü bir plasentadan toplam 3 blok hazırlanmaktadır. Birinde iki göbek kordonu kesiti ile membran rulosu, ikisinde ise plasental diskin farklı iki lobülünden hazırlanan tam kat kesitler bulunmalıdır (33).

Plasentanın Histolojik İncelenmesi

Plasentanın histolojik kesitlerini incelemek için en uygun boya hematoksilen eozindir. Ayrıca trikrom, PAS, demir, gram boyası, gümüş gibi özel boyalar yanı sıra immunohistokimyasal çalışmalar da yapılabilir. Histolojik incelemede kord, membranlar, amniyon, koryon, villöz yapılar, intervillöz boşluk ve desidua kısaca tariflenmeli ve alışılmadık özellikler tanımlanmalıdır (33).

Plasental İnceleme Raporu

Plasental incelemenin patoloji raporu kurumun diğer cerrahi raporlarına uydurulmalıdır. Patoloji raporu, bilinen klinik öykü yanısıra, infantın doğum ağırlığı, gestasyonel yaşı, kadın doğum hekimi ve pediatristin adları gibi demografik bilgileri içermelidir. Gros tanımlama makroskobik incelemede yapılan tüm gözlemleri içermelidir. Göbek kordonunun uzunluğu, çapı, damar sayısı, membranların özellikleri, plasentanın büyüklüğü ve ağırlığı, izlenen anormallikler belirtilmelidir. Histolojik incelemenin rapora yazıldığı kurumlarda, villöz kitle, intervillöz alan, desidua, amniyon, koryon, göbek kordonu tariflenmelidir. Patolojik tanı plasenta, membranlar, göbek kordonu hakkında bilgi içermelidir. Gerektiğinde klinisyenin sorularına cevap olmak üzere bir yorum da eklenebilir (33).

2.3. Plasental Patolojiler ile Perinatal Mortalite ve Morbidite İlişikisi

2.3.1. Plasenta Yerleşim Anomalisi

Plasenta previa, ekstrakoryal, membranöz ve halka şeklinde plasentalar maternal antepartum hemorajiye yol açabilir. Bilobar, multilobar plasentalarda fetal damarların rüptürü olabilir.

2.3.2. Plasenta Ağırlığı

Plasentanın ağırlığı fetal kanın retansiyonu ve bekleme süresinde azalma gibi faktörlerle değişebilir. Buna rağmen gestasyonel yaşa göre % 10 persentil altı ile % 90 persentil üstü ağırlıklar maternal ve fetal hastalıkları düşündürmelidir.

% 10 altı= Gestasyonel hipertansiyon (GHT), Esansiyel hipertansiyon (EH), Maternal uteroplasental yetmezlik.

% 90 üstü= Villöz ödem, Maternal DM, Rh uyuşmazlığı, Maternal veya fetal anemi.

2.3.3. İnfarkt

Maternal uteroplasental yetmezliğin en kolay izlenebilen işaretlerindendir.Normal veya uzamış gebeliklerin % 25'inde izlenir. Sıklıkla gestasyonel hipertansiyon (GHT) (% 34-60), (EH) (%27-70) ve sistemik lupus eritematozis birlikte görülür. İnfarktın büyüklüğü maternal hastalığın şiddeti ile orantılıdır. Plasenta hacminin % 5-10'u kadar küçük bir infarkt bile perinatal komplikasyonla ilişkili olabilir. Ancak infarkt santral yerleşimli ve 3 cm'den büyük çapta ise daha önemlidir. Plasental infarkt, intrauterin gelişme geriliği, fetal hipoksi, intrauterin fetusun ölümü ve neonatal mortalite ve morbidite nedenlerindendir. 40.000 plasentanın incelendiği bir çalışmada (collaborative perinatal study - CPS)(35) her 1000 doğumun 2.4'ünde ölü doğuma neden olduğu saptanmıştır.

2.3.4. Retroplasental Hematom

Klinik olarak ablasyo plasenta olarak bilinen retroplasental hematom gebeliklerin % 4'ünde izlenir. Preeklempside 3 kat daha sık görülmektedir. Vakaların % 50'si maternal sigara kullanımı, ilerlemiş anne yaşı, ve akut koryoamniyonitis ile ilişkilidir. Perinatal sorun lezyonun büyüklüğü ve eşlik eden preeklempsi, SLE, infarkt gibi hastalıklarla ilişkilidir. Bu hastalıkların varlığında küçük çaplı hematomlar bile önemlidir. Sadece plasenta hacminin % 30'undan geniş hematomlar

perinatal mortalite nedenlerindendir. CPS' de 1000 doğumda 3.9 ölü doğuma neden olduğu bildirilmektedir. Başka bir çalışmada perinatal mortalite nedenleri arasında 3. sıklıkta (perinatal ölümlerin % 8'i) bulunmuştur.

2.3.5. Marjinal Hematom

Antepartum hemoraji dışında klinik önemi yoktur.

2.3.6. Maternal Yüz İnfarktı

CPS'deki plasentaların % 0.5'inde izlenmiş ve her 1000 doğumun 0.8'inde perinatal mortaliteye neden olduğu belirlenmiştir. Desidua bazalisde aşırı fibrin birikimi ve bu alandaki villusların atrofisi ile karekterterizedir. Sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığı yüksektir. Tekrarlayan erken ve geç dönem gebelik kayıpları ve intrauterin gelişme geriliklerinin kesin nedenlerindendir. Bu nedenle ailelere danışmanlık verilmelidir.

2.3.7. Perivillöz Fibrin Birikimi

İntervillöz aralıkta perivillöz fibrin birikimi termdeki plasentaların % 20'si kadarında izlenebilir. Preterm doğumlarda, preeklempsilerde, EH ve DM daha az görülür. Lezyonların sıklığı ile maternal faktörler arasında bir ilişki saptanamamıştır.Fibrin birikimi plasenta hacminin % 30-40'ını geçmedikçe yani masif perivillöz fibrin birikimi olmadıkça perinatal mortalite veya morbiditeye neden olmaz.

2.3.8. Subkoryonik Fibrin Birikimi (Plaklar)

Lezyon koryonik plağın altında izlenir. Bilinen bir klinik önemi yoktur.

2.3.9. Yoğun Subkoryonik Trombüs

İntervillöz aralıktaki maternal kanama sonucu oluştuğu sanılmaktadır. Sıklıkla preterm eylemle ilişkilidir. Perinatal mortalite ile ilgisi tam bilinmemektedir.

2.3.10. Septal Kist ve Kalsifikasyon

Septal kistler DM ve Rh uyuşmazlığında sık izlenmekle birlikte maternal veya fetal klinik önemi yoktur. Kalsifikasyon 32. gebelik haftasından önce nadir görülür. Bazen çok yaygın olabilir. Klinisyenler arasında ultrasonografi ile plasental kalsifikasyona bakarak gradeleme yapmak çok popüler bir yöntemdir. Ancak fetal maturasyonu göstermemektedir.

2.3.11. İntervillöz Trombüs

Çok sayıda, küçük laminer lezyonlardır. Maternal ve fetal kan içerir. Rh, ABO uyuşmazlığında, preeklempside bildirilmiştir. Ne lezyonların nedeni ne de perinatal sonuçlar ile ilişkisi bilinmemektedir.

2.3.12. Fetal Arter Trombozu

Fetal arter trombozu termdeki plasentaların % 4-10'unda bulunmaktadır. DM'da oran artmaktadır. Bu lezyon koryonik plağın yüzeyindeki damarlarda trombüsler ve plasental dokuda iyi sınırlı soluk alan ile karekterlidir. Avasküler veya hipovasküler villuslar, artmış sinsityal düğümler izlenir. Klinik olarak anlamlı olabilmesi için plasentanın % 50'sinin tutulması gereklidir.

2.3.13. Villöz Ödem

Villöz ödem; DM, Rh uyuşmazlığı, preeklempsi, koranjioma ile sifiliz, toksoplazmozis, sitomegalovirus gibi enfeksiyonlarda görülür. Preterm plasentalarda

daha ciddidir. Koryoamniyonitis ve antenatal fetal hipoksi ile kuvvetli bir ilişki saptayan çalışmalar vardır. Ödem nedeni ile villöz kapillerlerin basıya uğradığı ve hipoksinin oluştuğu düğünülmektedir.

2.3.14. Koranjiozis

Koranjiozis; plasental terminal villuslarda kapiller hipervaskülarite bulunması şeklinde tanımlanabilir. Histolojik olarak ise 3 veya daha fazla plasental alandan alınan biyopsilerde 10 veya daha fazla villusun her birinde 10 veya daha fazla kapiller damarın gözlenmesi ile tanı konulur (36). Koranjiozis, kronik hipoksi ile ilişkili olduğu düşünülen sık gözlenmeyen bir plasental histopatolojik bulgudur (37) ve güncel literatürde prevalansı yaklaşık olarak %5 civarında bildirilmektedir (36,38). Kronik hipoksiye bağlı olarak gelişmesi nedeniyle yapısal değişikliklerin gelişim süreci muhtemelen haftalar içinde meydana gelmektedir (38). Medikolegal olarak da plasentanın incelenmesi, bebekte beklenilmeyen bir fetal hasar meydana geldiğinde ve sonrasında plasentada koranjiozis saptandığında; obstetrisyenin davacılara karşı elinde sağlam bir delil teşkil edecektir. Koranjiozis gelişimi haftalar aldığından meydana gelen fetal morbidite doğum kararı zamanlaması yanlışlığı veya geciktirilmesine bağlanamayacaktır (41).

2.3.15. Villöz Maturasyonda Artma

Villusun büyüklüğünde azalma, sinsityal düğümlerde hiperplazi, vaskülosinsityal membran sayısında uygunsuz artış ile karekterlidir. Bu değişiklikler maternal uteroplasental vasküler yetmezlikle ilişkilidir. Özellikle EH ve GHT'da izlenir.

2.3.16. Villöz Hipoplazi

Geniş villuslar, stromal yoğunlukta artım ve vaskülosinsityal membranların yokluğu ile karekterlidir. Fetal hipoksi ve gelişme gerilişi ile belirgin ilişkisi vardır.

2.3.17. Akut Villitis

Genellikle bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir. Beraberinde koryoamniyonitis nadiren izlenir. İntervillöz aralıkta nötrofiller ve mikroapseler izlenirse Listeria Monositogenezis akla gelmelidir. Perinatal patoloji akut villitisten ziyade fetal enfeksiyona bağlıdır.

2.3.18. Kronik Villitis

Spesifik formlarında fetal enfeksiyon önemlidir. Nonspesifik formlarda ise %30'un üzerinde villus harabiyeti perinatal ölümle sonuçlanır. CPS' de ölü doğum oranı üç kat artmış olarak bulunmuştur. Etiyolojisi bilinmeyen kronik villitisler sonraki gebeliklerde tekrarlayabilirler. Kötü perinatal sonuçla giden patolojilerdir.

2.3.19. Kısa Göbek Kordonu

30-32 cm'den kısa uzunluktadır. Doğum eyleminin ikinci evresinde fetusun çıkmasında gecikmeye ve kord rüptürüne neden olur. Kısa kordun CPS'de düşük APGAR skorunu, ciddi neonatal nörolojik anormallikleri, düşük IQ ve büyük çocuklarda nörolojik anormallikleri üç kat kadar arttırdığı saptanmıştır.

2.3.20. Uzun Göbek Kordonu

72 cm'den uzun korddur. Gerçek düğümler, fetusun basısı ve kord prolapsusu gibi riskler artmıştır. Gerçek kord düğümleri % 1 oranında izlenir. Perinatal mortalitenin % 1-8'inden sorumludur.

2.3.21. Koryoamniyonitis

Akut koryoamniyonitis gros olarak opak, sarı, kötü kokulu membranlar olarak izlenir. Çoğu vakada mikroorganizma transservikal (asendan yol) olarak

membranlara ulaşır. Plasentaların % 20' sinde izlenmesi önemini arttırmaktadır. Preterm doğum, fetal ve neonatal enfeksiyonlar, intrauterin hipoksi, düşük Apgar skoru ve respiratuar distrese neden olduğu bilinmektedir. Koryoamniyonitise neden olan mikroorganizmalar prostaglandin salınımını artırırlar. Bu da erken doğuma neden olur.

2.3.22. Amniyon Nodozum

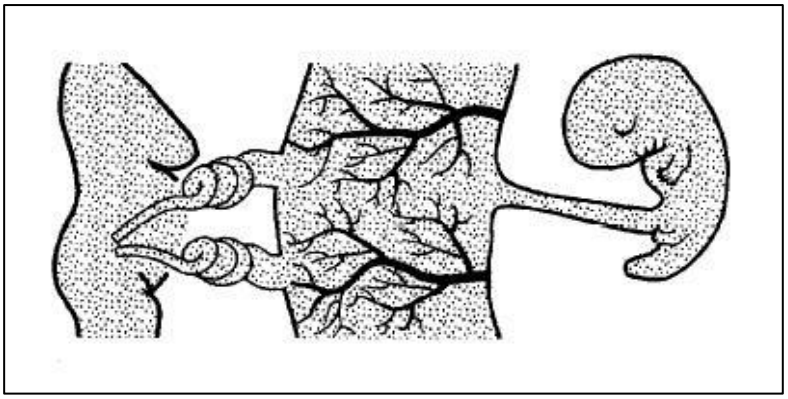
Membranlarda noduller halinde izlenen skuamöz hücre birikimlerileridir. Saç ve sebum da görülebilir. Amniyon sıvısının azalmasına bağlı olarak gelişen oligohidroamniyoz nedeniyle oluşur. Konjenital üriner sistem anomalileri, membranlann rüptürü ile amnion sıvısının kaybı, intrauterin fetusun ölümü gibi nedenler oligohidroamniyoza yol açar. Klinik önemi, prematürite ile ilişkili olmayan pulmoner hipoplazilerle direk ilişkisinin olmasından kaynaklanmaktadır.

2.3.23. Amniyotik Bantlar

Amniyotik bantlar ve yapışıklıklar fetusta birçok anomali ve ölümle giden patolojilerdir. Geniş bir fetal anomali spekturumuna neden olur. Fetusun ekstremitelerinde amputasyonlara, yüz ve abdominal bölgelerde doku kayıplarına yol açabilir (Eksensefali, ektopia kordis). Umblikal kordda striktürler yaparak fetal ölümüne neden olabilir. Spontan düşükler ve masere fetuslarda plasental yüzde amniyotik bant artıkları aranmalıdır.

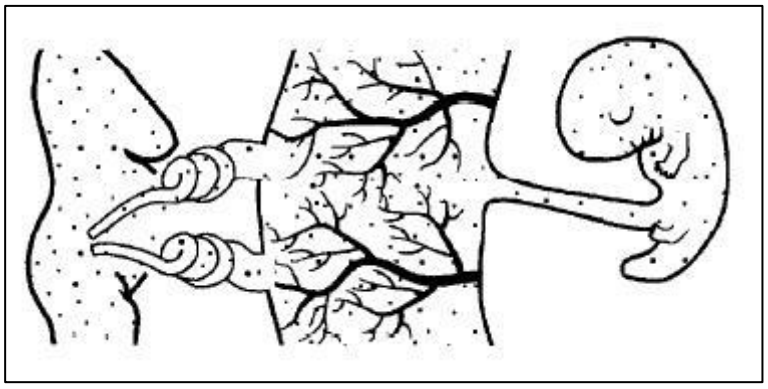
2.4. Plasentasyon Bozukluğu

Kingdom ve Kaufmann, fetal hipoksinin kaynaklandığı yer ile ilişkili olarak ise farklı etiyolojik nedenlerle komplike hale gelen gebeliklerin plasental villusların incelenmesi sonucunda preplasental, uteroplasental ve postplasental hipoksi olarak sınıflandırmaktadırlar (39). Normoksi ve normal plasental damarlanma Şekil 2.1 de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Normoksi ve normal plasental damarlanma (39)

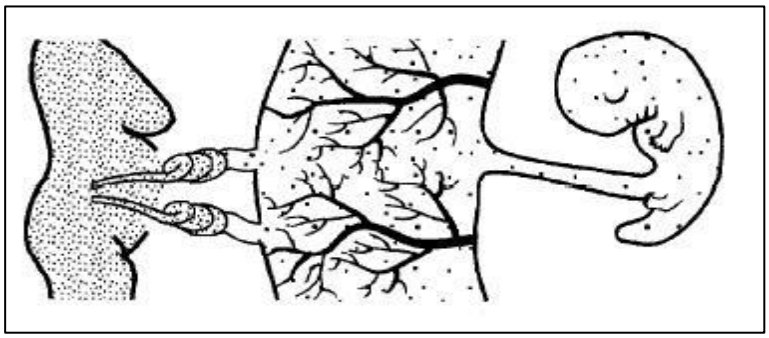
Preplasental hipokside (Şekil 2.2.), intervillöz alana giren maternal kan hipoksiktir ve bu hipoksi anne, plasenta ve fetusu etkilemektedir (39). Periferal plasental villuslarda artmış anjiogenesis ile kısa fakat dallanmış terminal kapiller izlenir (40). Maternal anemi, siyanotik kalp hastalıkları ve yüksek irtifada yaşama bu sınıfa dahil edilebilir.



Şekil 2.2. Preplasental hipoksi ve artmış dallanan anjiogenesis (39)

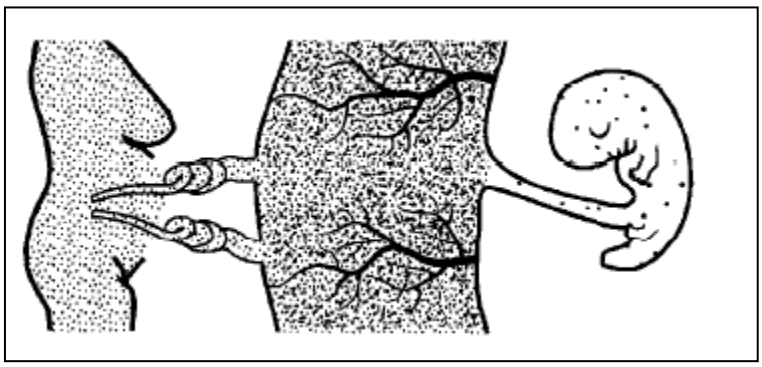
Uteroplasental hipokside (Şekil 2.3.), maternal kan normal oksijen düzeylerine sahiptir ve intervillöz alana gelen mevcut duruma uyum sağlamış fakat yeterli oksijen düzeylerinden yoksun kan akımının doppler ultrason ile

değerlendirilmesinde tespit edilen diyastol sonu akım (Preeklempsi ve IUGR) izlenir. Bu durumda plasental villuslarda dallanmış fetal damarlar izlenir (39).



Şekil 2.3. Uteroplasental hipoksi ve dallanan anjiogenesis (39)

Postplasental hipoksi (Şekil 2.4); annede normoksemi, fetusta hipoksi, plasentada ise normalden yüksek oksijen basıncının olduğu bir "plasental hiperoksi" durumudur. Sorunun, intervillöz alanın distalinde olduğu düşünülmektedir. Terminal villuslarda fetal damarlar düz, az gelişmiş ve direnci yüksektir. Diastol sonu akımın azaldığı veya gözlenmediği IUGR olguları bu duruma örnek olarak gösterilebilir (39).



Şekil 2.4. Postplasental hipoksi ve azalmış anjiogenesis (39)

2.4.1. Plasentasyon Bozukluğunun Patofizyolojisi

Plasentanın Anormal Gelişimi

Preeklampsi patofizyolojisinde plasentanın kritik rolü bu epidemiyolojik ve deneysel verilerle desteklenmiştir:

- Plasental doku, hastalığın gelişimi için gerekli iken fetüs değildir (45-47).
- Preeklampsi plasentanın doğumuyla hemen her zaman tedavi olur.

Normal gebeliğin farklı dönemlerindeki insan plasentalarının incelenmesi, preeklampsili olanlarla birlikte, normal plasenta morfolojisi ve preeklampsi ile ilgili uteroplasental dolaşımdaki patolojik değişikliklerin anlaşılmasını sağlamıştır. İki birbiriyle alakalı fakat ayrı olay olan spiral arter değişimi ve trofoblast invazyonundaki defektlerin gebeliğin hipertansif bozuklukları ve IUGR'ın karakteristik özellikleri olduğu barizdir (48-49).

Spiral Arterlerin Anormal Dönüşümü

Normal gebeliklerde, gelişen plasentanın sitotrofoblast hücreleri desidua ve myometriuma doğru göç ederek gelişen fetus/plasentaya kan sağlayan maternal spiral arterler ve uterin arterin terminal dallarının hem endotelyum hem de kas dokusu yüksek tunica media tabakasını invaze ederler. Sonuç olarak, bu damarlar küçük musküler arteriollerden düşük dirençli yüksek kapasiteli damarlara dönüşürler ve uterusun diğer bölgelerine kıyasla plasentanın kanlanmasının çok daha fazla olmasını sağlarlar (50,51). Spiral arterlerin dönüşümü muhtemelen ilk trimesterın sonlarında başlar ve gestasyonun 18-20. haftalarında tamamlanır, ancak bu arterlerin trofoblast invazyonunun hangi gestasyonel dönemde bittiği kesin olarak bilinmemektedir.

Bunun tersine, preeklampside, sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual bölümüne girer fakat myometrial bölüme girmeyi başaramaz (52,53). Spiral arterler muskuloelastik duvarın fibrinoid materyalle yer değişimi ile gerçekleşen geniş vasküler kanallara dönüşümü tamamlayamaz; bunun yerine damarlar dar olarak

kalarak plasental hipoperfüzyona neden olur. Bu defekt birden perinatolojik sorunla ilişkilendirilmiştir; bunlar arasında ikinci trimester fetal ölüm, plasental enfarkt, ablasyo plasenta, IUGR ile birlikte veya birlikte olmayan preeklampsi, maternal hipertansiyon olmadan IUGR, prematur membran rüptürü ve preterm doğum vardır (54).

Uteroplasental dolaşımın gelişimindeki olayların normal seyrinin neden bazı gebeliklerde görülmediği bilinmemektedir. Vasküler, çevresel, immunolojik ve genetik faktörlerin hepsinin bir rol oynadığı görülmektedir (55).

Defektif Trofoblast Farklılaşması

Trofoblastların defektif farklılaşması (diferansiyasyon), spiral arterlerin defektif trofoblast invazyonundan sorumlu olması muhtemel mekanizmalardan biridir (56). Endotelyal invazyon süreci trofoblast farklılaşması, sitokinler, adezyon moleküller, ekstraselüler matrix molekülleri, metaloproteinazlar ve Ib sınıfı major HLA-G(Human Leukosit Antigen-G) gibi farklı sınıflardan moleküllerin ekspresyonunda değişimi içerir (57,58). Normal farklılaşma sırasında invaze olan trofoblastlar adezyon molekül ekspresyonunu epitelyal hücre özellikli olandan (integrin alfa6/beta1, alfav/beta5, ve E-cadherin) endotelyal hücre şekline (integrin alfa1/beta1, alfav/beta3, ve VE-cadherin) değiştirirler ve bu süreç psödovaskülogenez olarak adlandırılır (50). Preeklampsili kadınlardan edinilen trofoblastlar upregüle adezyon molekül ekspresyonu ya da psödovaskülogenez göstermezler. Sonuçta bozuk plasentasyon ve eşlik eden iskeminin, preeklamptik fenotiple sonuçlanan sistemik endotelyal disfonksiyona sebep olan çözünebilen maddelerin plasental salınımına giden primer olaylar olduğu düşünülmektedir.

Hipoperfüzyon, Hipoksi, İskemi

Görünen o ki hipoperfüzyon anormal plasental gelişimin hem sebebi hem de sonucudur. Zayıf plasental perfüzyon, anormal plasental gelişim ve preeklampsi arasındaki sebep sonuç ilişkisi şu örneklerle desteklenmiştir:

- Preeklampsinin en azından bazı bulgularını başarıyla örnekleyen hayvan modeller mekanik olarak azalmış uteroplasental akımı göstermiştir (59,60).
- Vasküler yetmezlikle ilişkilendirilen tıbbi durumlar (hipertansiyon, diyabet, SLE(sistemik lupus eritematozus), böbrek hastalıkları, kazanılmış ve kalıtsal trombofili anormal plasentasyon ve preeklampsi riskini artırır (61).
- Plasental akımı cevap olarak artırmadan plasenta kütlesini arttıran obstetrik durumlar (mol hidatiform, hidrops fetalis, dm, ikiz gebelik) rölatif iskemiyle sonuçlanır ve preeklampsiyle ilişkilidir (61).
- Preeklampsi yüksek irtifada yaşayan kadınlarda daha yaygındır (>3100 metre) (62).

Aynı zamanda, hipoperfüzyon da anormal plasental gelişimin bir sonucudur. Hipoperfüzyondan anormal uterin damarlaşmanın fetus/plasentaya olan kan akımını artan gestasyonel yaşa uygun olarak sağlayamadığı gebelik ilerledikçe daha fazla söz edilir (63-65). İskemiyle uyumlu geç plasental değişiklikler ateroz, fibrinoid nekroz, tromboz, arteriollerin sklerotik darlığı ve plasental enfarkı içerir (50,63,64,66,67). Bu lezyonların tamamı preeklampsili hastalarda görülmese de, hastalığın ciddiyeti ve lezyonların büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir (68,69).

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi preeklampsi patogenezinde kritik komponentlerdir ve hipoperfüze, iskemik plasenta, maternal endotelyal hücre fonksiyonunu değiştiren çeşitli faktörleri maternal dolaşıma vererek preeklampsinin karakteristik sistemik bulgu ve belirtilerine yol açar (60,70-75).

İmmünolojik Faktörler

İmmunolojik faktörlerin anormal plasental gelişime muhtemel katkı sağladığı düşüncesi, paternal/fetal antijenlere önceden maruz kalmanın preeklampsiye karşı

koruyucu olduğu gözlemine dayanır (76-82). Nullipar kadınlar ve farklı insanlardan gebe kalan, gebelikleri arasında uzun ara olan, bariyer kontrasepsiyon kullanan ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu ile gebe kalan kadınlar paternal antijenlere daha az maruz kalırlar ve preeklampsi geliştirme riskleri daha fazladır.

Graft versus host hastalığında gözlenen organ rejeksiyonuna benzer olarak immunolojik anormallikler preeklamptik kadınlarda gözlemlenmiştir (83). Ekstravillöz trofoblast hücreleri (EVT) HLA sınıf I antijenlerin olağandışı bir kombinasyonunu eksprese ederler; HLA-C, HLA-E ve HLA-G. EVT hücreleri ile yakın temasta bulunan çeşitli reseptörler eksprese eden (CD94, KIR ve ILT) Natural killer (NK) hücreler maternal desiduayı infiltre eden sınıf I molekülleri tanıması ile bilinirler. NK ile EVT hücreleri arasındaki ilişkinin plasental implantasyonu kontrol ettiği hipotezi vardır. Preeklampside maternal ve paternal genler arasındaki çatışmanın anormal plasental implantasyonu artmış NK aktivitesi ile indüklediğine inanılıyor.

Preeklampsili kadınların plasental yatak biyopsileri preeklamptik desidual dokudaki dendritik hücre infiltrasyonunu açığa çıkarmıştır (84). Dendritik hücreler, transplantasyon antijenlerine antijen spesifik T hücre cevabının önemli bir başlatıcısıdır. Artmış dendritik hücre sayısının, maternal ve fetal antijen sunumunun desidual seviyede değişmesi ile sonuçlanabilmesi mümkündür, bu da ya anormal implantasyon ya da fetal antijenlere maternal immünolojik yanıtın değişmesi ile sonuçlanır.

Ancak, bu teori için kesit kanıtlar eksiktir. Maternal NK hücrelerinde Killer immünulojik reseptörlerin (KIR) fetal HLA-C haplotiplerinin polimorfizmine yönelen genetik çalışmalar gösterdi ki KIR-AA genotipinde ve fetal HLA-C2 genotipinde fazlaca artmış preeklampsi riski vardır (85). Sistematik bir derleme makalesine göre bir ya da daha fazla spesifik HLA alelinin preeklampsi patogenezinde rol oynadığı yönünde açık bir kanıt bulunmamaktadır (86). Yazarlar preeklampsinin immunegenetik belirleyicilerini çalışırken, sadece genotip yerine,

maternal, paternal ve fetal HLA tiplerinin arasındaki ilişkinin hesaba katılması gereken daha önemli bir faktör olduğunu öne sürdüler.

Daha fazla ümit vadeden bir bulgu ise preeklampsili hastaların anjiotensin-1 (AT-1) reseptörüne karşı artmış agonistik antikor üretmesidir. Bu antikor intraselüler serbest kalsiyumu harekete geçirir ve preeklampside görülen artmış plasminojen aktivator inhibitor-1 üretimi ve sığ trofoblast invazyonunun sebebi olabilir (87-90). Ek olarak, anjiotensin AT-1 reseptör antikoru sFlt-1 sekresyonunu uyarır (91). Bu değişikliklerin patojenik mi yoksa epifenomen mi olduğu belli değildir.

Anjiotensin 2 Artmış Duyarlılığı

Anjiotensin 2‟ye karşı artmış duyarlılık preeklampsili hastalarda tanımlanmıştır (92) ve preeklamptik hastalarda artmış bradikinin reseptör upregülasyonu ile ilişkili olabilir. Upregulasyon B2 reseptörlerinin anjiotensin 2 tip 1 reseptörleri ile heterodimerizasyonuna yol açar ve bu AT1/B2 heterodimer anjiotensin 2‟yein vitro cevabı artırır (93).

Yukarıda tartışıldığı üzere, preeklampsi hastaları anjiotensin AT-1 reseptörüne karşı artmış agonistik antikor seviyelerine sahiptir. Anjiotensin 2 AT-1 reseptörü için endojen ligandır, yani bu reseptörün otoantikorlar ile artmış aktivasyonu preeklampsideki hipertansiyonu ve vasküler hasarı indükleyebilir. Fare çalışmaları bu teoriyi destekliyor (94,95).

Genetik Faktörler

Çoğu preeklampsi vakaları sporadik olsa da, genetik faktörlerin hastalığa yatkınlıkta bir rol oynadığı düşünülmektedir (96-105). Preeklampsiye genetik predispozisyon şu gözlemlere dayandırılmıştır:

- Preeklampsi aile öyküsü olan primigravid kadınların (örnek etkilenmiş anne ya da kızkardeş) bu öyküsü olmayan primigravid kadınlara göre 2-5 kat artmış riski vardır (97,98,105,106). Preeklampsiye maternal katkı imprinted genler ile parsiyel olarak

açıklanabilir (107). Preeklampsili kızkardeşlerde yapılan bir çalışmada, annenin yalnızca fetus/plasentaya 10q22‟de yanlış anlamlı STOX1 mutasyonu kalıtıldığı zaman preeklampsi geliştirdiği gösterilmiştir; fetus/plasenta paternal homologu taşıdığı zaman ise preeklampsi fenotipi ortaya çıkmamıştır.

- Önceki gebeliğinde preeklampsi olan kadınların preeklampsi riski 7 kat artmıştır.
- Preeklampsi ile komplike olmuş bir gebelikten doğan erkeklerin eşleri böyle bir hikaye bulundurmayan erkeklerin eşlerine göre daha yüksek preeklampsi riski gösterir (99-105).
- Önceki partneri preeklampsi olan bir erkekten gebe kalan bir kadının bu hastalığı geliştirme riski önceki partneri normotansif olanlara göre daha yüksektir (100).

İkizlerde yapılan bir preeklampsi çalışması genetik bağlantı göstermese de (108), fetal genlere hem maternal hem paternal katkının defektif plasentasyon ve bunu izleyen preeklampside bir rolü olduğunu gösteriyor.

sFlt-1 ve Flt-1 genleri 13. kromozomda taşınır. Bu kromozomdan fazla bir kopyası olan fetüsler (trizomi 13 gibi) bu genin ürünlerini normallere göre daha fazla üretmelidirler. Aslında, trizomi 13‟lü fetüsü taşıyan annelerdeki preeklampsi riski diğer tüm trizomilere ya da kontrol grubu gebelere göre çok fazla artmıştır (109). Ek olarak, bu kadınlarda dolaşımdaki sFlt-1/PIGF(Plasental büyüme faktörü) oranı anlamlı bir şekilde artmıştır, bu da onların artmış preeklampsi riskine katkıda bulunur (110).

HELLP (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı) sendromundaki genetik faktörlerin preeklampsidekilerden uzak olduğu öne sürülürse 12q‟daki farklı bir lokus HELLP sendromu ile bağlantılı olabilir fakat HELLP sendromu olmadan preeklampsiyle bağlantılı değildir (103). 12q23teki uzun, protein kodlamayan RNA HELLP sendromuna yol açan potansiyel mekanizmalardan biri olarak anılmıştır (11). Bu RNA extravillöz trofoblast migrasyonu için önemli olabilecek geniş bir gen grubunu düzenler.

Anjiotensinojen gen varyantı (T235), endotelyal nitrik oksid sentaz ve trombofili genleri gibi çeşitli bazı aday genler preeklampsiyle ilişkilendirilmiştir

fakat geniş çalışmalar bunların hastalığa yatkınlıkta önemli olduğunu gösterememiştir (96). 343 İzlandalı preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon hastası kadının genom tarama çalışmaları 2p13 lokusunda preeklampsiye maternal yatkınlık olabileceğini gösteren anlamlı veriler verdi ve Avustralya'dan benzer bir çalışma 2q14.2 beta inhibin geninin yakınında iki tek nükleotid polmiorfizm (SNPs) ve preeklampsi arasında bir ilişki gösterdi (OR 1.5) (112). Diğer potansiyel anlamlı lokuslar 2p12, 2p25 ve 9p13 (90, 102, 103) idi.

Diyet

Plasentasyon bozukluğunun dolayısı ile preeklampsinin patogenezinde kalsiyum ve kalsiyotropik hormonların rolü belirsizdir.

Sistemik Endotelyal Disfonksiyon

Preeklampsinin tüm klinik özellikleri yaygın endotelyal disfonksiyona klinik cevap olarak açıklanabilir (115-116). Örnek olarak, hipertansiyon vasküler tonusun endotelyal kontrolünün bozulmasından kaynaklanırken, proteinüri ve ödem artmış vasküler permeabiliteden ve koagülapati de prokoagülanların anormal endotelyal ekspresyonundan kaynaklanır. Başağrısı, nöbetler, görsel semptomlar, epigastirk ağrı ve fetal gelişim geriliği beyin, böbrek, karaciğer ve plasenta gibi hedef organların damarlanmasındaki endotelyal disfonksiyonun sekelleridir.

Preeklamptik kadınlarda yaygın endotelyal disfonksiyonu destekleyen laboratuar bulguları şunlardır:

- Dolaşımdaki selüler fibronektin, faktör 8 antijen ve trombomodulin artmış konsantrasyonu (117-119).
- Bozulmuş vazodilatasyon (120,121) ve bozulmuş asetilkolin bağımlı vazorelaksasyonu (122).
- Nitrik oksit ve prostasiklin gibi endotelyal kaynaklı vazodilatörlerin azalmış üretimi ve endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin artmış üretimi

- Anjiotensin 2'ye karşı artmış vasküler reaktivite (92).
- In vitro çalışmalarda preeklamptik kadınların serumunun insan umblikal ven endoteliyal hücre kültüründe endotel aktivasyon göstermesi (123).
- Bozulmuş endotelyal fonksiyon, preeklamptik gebelikten 3 yıl sonra brakiyal arterin dilatasyonu ile gösterilebilir (124). Bunun bir sebep mi yoksa preeklamptik gebeliğin bir sonucu mu olduğu bilinmiyor.

Önceden var olan vasküler hastalık ve preeklampsi geliştirmeye yatkınlık arasındaki ilişki önceki endotelyal hücre hasarı nedeniyle olabilir (125). Önceki endotelyal hasar preeklampsi geliştiren kadınların yaşamı boyunca kardiyovasküler hastalık için neden yüksek riskte olduğunu da açıklayabilir (126,127). Preeklampsi hikayesi olan kadınlar son dönem böbrek yetmezliği ve hipotiroidi için uzun dönemde yine artmış risk altındadır (128,129).

İnflamasyon/Enfeksiyon

Dolaşımdaki sinsityotrofoblast debrisinin maternal inflamasyona ve sendromun bazı özelliklerine katkıda bulunduğu hipotez edilmiştir (130). Terme yakın normal gebeliklerde bulunan maternal inflamasyonun bulguları preeklampside abartılıdır. Normal gebeliklerde dökülen trofoblastik debris ve mikropartiküller proinflamatuardır ve bu süreç preeklampside artmıştır (131). Bu mikropartiküller sFlt-1 ve sEng(solubl endoglin) gibi antianjiogenik proteinler taşır (132). Inflamatuar durumun da sFlt1 ve sEng gibi toksik faktörlere karşı vasküler endotelyal duyarlılığı artırdığı muhtemeldir ancak kesin kanıtlar eksiktir.

2.4.2. Plasentasyon Bozukluğunda Ortaya Çıkan Maternal ve Fetal Sonuçlar

Gebeliğin İndüklediği Hipertansif Hastalıklar

Hipertansiyonun özel durumu olan preeklampsi sadece gebelerde görülür. Preeklampsi yönetimi gebelikteki diğer hipertansif formların yönetiminden farklılık gösterir. Bu nedenle preeklampsiyi, gebelikteki diğer hipertansiyon formlardan ayırt etmek önemlidir (140). Uygun bir şekilde ölçülen kan basıncında sistolik140 mmHg veya diastolik 90 mmHg'yı geçiyorsa hipertansiyon tanısı konulur. Geçmişte kesin değerler 140/90 altında olsa bile, tanı kriteri olarak ikinci trimesterdeki sistolik kan basıncında 30 mmHg veya diastolik kan basıncında 15 mmHg'dan fazla bir artışın kullanılması önerilmekteydi. Bu kriter artık önerilmemektedir. Çünkü yapılan çalışmalar bu gebelerin, istenmeyen gebelik sonuçlarıyla karşılaşma olasılıklarının artmadığını göstermiştir (141,142). Ancak sistolik 30 mmHg veya diastolik 15 mmHg basınç artışı olan gebeler daha sık izlenmelidir. Kuşkusuz kan basıncının 140/90 mmHg' nın altında olduğu bazı kadınlarda eklampsi nöbetleri gelişmektedir (143,144). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1. 5 katı). Kan basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (145).

Ulusal Kan Basıncı ve Eğitim Programı Çalışma Grubu preeklampsinin tanısında önemli bir belirteç olan ödemin normal gebelerde de sıklıkla ortaya çıktığını belirtmektedir. Bu nedenle ödem, preeklampside tanı kriteri olarak önerilmemektedir(140). Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur. Preeklamptik hastalarda, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem oluşur. Ödem gebelerin yaklaşık %50' sinde görülebilir ve alt extremite ödemi en tipik formudur. Patolojik ödem ise yüz, el, akciğer gibi bağımsız bölgelerde görülür. Haftalık 2 kilo ve

üzerinde hızlı ve aşırı kilo alımı da sıvı retansiyonunun önemli bir bulgusudur (137). Ödem ile hastalığın şiddeti arasında ilişki yoktur.

Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir ve bu amaçlara hizmet etmelidir. Bu sınıflamalardan uygulamaya en elverişli olanı Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışmaları Derneği'nin önerdiği sınıflamadır (145,146).

1. Gestasyonel hipertansiyon (geçici hipertansiyon veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon)
2. Kronik hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (süperempoze preeklampsi)
4. Preeklampsi – Eklampsi

Son dekatlarda preeklampsinin tanımlanmış kriterlerinde hiç değişiklik olmamıştır(147). Hipertansiyon saptanan bir gebede bir sonraki adım hipertansiyonun başlangıç zamanının sorgulanması olmalıdır. Bu amaçla birçok sınıflandırma geliştirilmiş ve gebelik izleminde farklı yöntemler öne sürülmüştür.

Gestasyonel Hipertansiyon

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya geçici hipertansiyon olarak da adlandırılmaktadır. Gebelikte görülen hipertansiyonun en sık formu olup, sağlıklı nulliparlarda %6-17, multiparlarda %2-4 oranında bulunur (137). Gestasyonel hipertansiyon tanısı için daha önce hipertansif hastalığının olmadığı bilinen gebelerde, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncı ≥140/90 mmHg değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12.haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı koymak ancak doğumdan sonra mümkün olur.

Epigastrik hassasiyet, trombositopeni gibi preeklampsinin diğer belirtileri gestasyonel hipertansiyona eşlik edebilir. Özellikle erken gebelik haftalarında gestasyonel hipertansiyon tespit edilen hastaların %46 sı proteinüri geliştirir ve preeklampsiye ilerler. Belirgin proteinüri görülmeden önce eklamptik nöbetlerin %10 oranında gerçekleşebileceği bilinmektedir. Bu nedenle kan basıncı yükselmeye başladığında hem anne hem fetüs açısından riskin olduğu bilinerek gerekli müdahalede bulunulmalıdır.

Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda 20.gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, ilk kez 20. gebelik haftasından sonra tanısı konulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyondur. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, IUGR ve prematürite riski artmaktadır (148).

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi)

Tüm kronik hipertansif hastalıklar, nedenine bakılmaksızın, preeklampsi ve eklampsi gelişimi için uygun bir zemin oluşturur. Kronik hipertansiyonu olan gebe kadınların %10-25'inde superempoze preeklampsi gelişme riski vardır (137). Hipertansif gebede 20. gebelik haftasından sonra başlayan proteinüri (>300 mg/24 saat) ya da gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş <100000/mm³, AST ve ALT düzeylerinde anormal yükselme süperempoze preeklampsi tanısı koydurur. Hem normotansif hem de kronik hipertansiyonu olan gebelerde ikinci ve üçüncü trimestrin erken dönemlerinde normalde kan basıncı azalır. Üçüncü trimestrde kan basıncının orijinal hipertansif düzeylere dönmesi ile yükselen hipertansiyonun kronik mi yoksa gebeliğe bağlı mı geliştiğini belirlemek

zor olabilir. Ancak postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir. Süperempoze preeklampsi, genellikle saf preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde gelişebilir. Anne ve fetus açısından tek başına hipertansiyon ve preeklampsiye göre daha kötü bir prognoza sahiptir.

Preeklampsi - Eklampsi

Eski çağlardan beri bilinen preeklampsinin en güncel ve kabul gören tanımını, Sibai ve arkadaşları yapmıştır. Başlangıç zamanı 20. gebelik haftalarında olan, 24 saatlik idrarda hesaplanan ≥300 mg proteinüri veya bu mümkün değilse, en az 4-6 saat arayla (ikinci bakılan değer 7 günden az zamanda olacak şekilde) rasgele bakılan en az iki idrar örneğinde protein konsantrasyonu ≥300 mg (dipstikle en az +1 pozitif) olmalı; uygun kaff kullanılarak, en az 4-6 saat arayla bakılmış iki ölçümde sistolik kan basıncı ≥140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥90 mmHg ve bu anormalliklerin hepsi postpartum 6 haftadan önce sonlanırsa preeklampsi tanısı koyulur (147). Preeklampsi kendi içerisinde hafif ve şiddetli olarak iki sınıfa ayrılabilir. Bu ayırım hipertansiyon ve proteinürinin derecesi ve diğer organ ve sistemlerin tutulumu ile yapılır. Preeklampsi olgularınının %15'i ağır preeklampsi şeklindedir.

ACOG Şiddetli Preeklampsi Kriterleri (149):

1- En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg ve/veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg ve/veya daha fazla olması

2- 24 saatlik idrarda 5 gram veya daha fazla proteinürinin olması ya da dipstik ile 3-4(+) proteinürinin olması

3- Oligüri (≤ 400 ml/24 saat)

4- Serebral veya vizüel bozukluklar

5- Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma

6- Pulmoner ödem veya siyanoz

7- Trombositopeni <100000/ml olması

8- Fetal büyüme geriliği

9- Serum kreatinin seviyesinde yükselme >1,2 mg/dl olması

10- Mikroanjiopatik hemolitik anemi (Yüksek HDL düzeyleri)
11- Serumda karaciğer transaminazlarında yükselme

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. Dipstik testleri ile kalitatif bakılabildiği gibi, sülfosalisilik asit ile yarı kantitatif ve otomatize cihazlarla kantitatif bakılabilmektedir. 24 saatlik idrarda ≥300 mg protein saptanması, 24 saat idrar toplama imkanı yoksa, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1(+) den fazla (≥30mg/L protein) proteinüri olması (150) veya idrarda protein: kreatinin oranı 0.3 ve üzeri ise (151) patolojik proteinüri tanısı koyulur. Dipstikle ölçümde değerler 1+ (30 mg/dL), 2+ (100 mg/dL), 3+ (300 mg/dL) ve 4+ (2000 mg/dL) olarak derecelendirilir. İdrar konsantrasyonu gün boyu değişiklik gösterebilir. Bu yüzden dipstikle farklı sonuçlar elde edilebilir. Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ve 24 saatlik idrarda ki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon olduğu tesbit edilmiştir. 24 saatlik idrarda protein ölçümü, dipstik yerine daha uygun ve güvenilir bir seçenek gibi görülmektedir (144). İdrarda protein miktarı ölçülürken temiz örnek almaya, vaginal sekresyonla bulaşı önlemeye dikkat edilmelidir (137). Protein ölçümünü bakteri kontaminasyonu (yanlış pozitif) , pH'nın 8'den büyük olması (yanlış pozitif), dansitenin 1010'dan az olması (yanlış negatif) veya 1030'dan fazla olması (yanlış pozitif), postural ortostatik proteinüri, egzersiz (artmış atılım) ve diyet etkilemektedir (152).

Bazı gebelerde hipertansiyon veya proteinüri ya da her iki bulguda olmaksızın bu sendromun tüm özellikleriyle birlikte atipik preeklampsi görülebilir (153). Atipik preeklampsi, 20 gebelik haftasından önce gelişen, şiddetli preeklampsinin karakteristik belirti ve semptomları olsun ya da olmasın, hipertansiyon veya proteinüri (ikisi birden olmayacak) gelişmesi veya postpartum başlangıç ve hastalığın alevlenmesi (postpartum 2 günden sonra) şeklinde tarif edilir (154). Proteinüri yokluğunda preeklampsi tanısı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusmaya eşlik eden sağ üst kadran veya epigastrik ağrı, baş ağrısı, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların gestasyonel hipertansiyona eşlik etmesiyle konulabilmektedir.

Preeklampside mevcut patoloji gebeliğin oluşum aşamasından itibaren vardır, ancak klinik bulgular (hipertansiyon ve proteinüri) gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Altta yatan patoloji ne kadar ağır ise klinik bulguların ortaya çıkış haftası da o kadar erken olur. Kötü oluşmuş bir plasenta ile gebelik ileri haftalara kadar gidemez, fetal ve maternal problemler ortaya çıkar. Gerçekten de 32 hafta altında doğurtulmak zorunda olan preeklampsi olgularında maternal mortalite 20 kat daha yüksektir (155). Birçok kadında ilk bulgular 34 haftadan sonra ortaya çıkmaktadır (156) (geç başlangıçlı preeklampsi). Kadınların yaklaşık %10'unda hipertansiyon ve proteinüri 34 haftadan önce gelişirken (erken başlangıçlı preeklampsi) (157), %5'inde ise genellikle doğumun ilk 48 saatinde olmak üzere postpartum tanımlanır (postpartum preeklampsi) (158). Gecikmiş postpartum preeklampsi ise hastalığın belirti ve semptomları, doğumu takiben 2 günden daha uzun fakat 6 haftadan daha az zamanda oluşunca kullanılan tanımdır (158). Olayın patofizyolojisi dikkate alındığında, erken ve geç ortaya çıkan preeklampsi olgularının etyoloji açısından birbirinden farklı olaylar olduğunu ileri süren düşünürler de mevcuttur. Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi tablosu, fetus ve/veya anneyi riske sokan ve preeklampsi etyolojisinde anlatıldığı üzere plasenta oluşum sorunu sonucu ortaya çıkan tablodur. Buna karşılık geç gebelik haftalarında (özellikle 34 ve üzeri) ortaya çıkan preeklampsi tablosu ise plasentanın düzgün oluşmasına karşılık annenin gebeliğe verdiği normalden farklı reaksiyon sonucu oluşmakta gibi gözükmektedir. Kronik hipertansiyon veya otoimmün hastalık gibi altta yatan inflamatuar bazal düzeyi yüksek hastalıklara sahip olan kadınlarda, gebelik inflamatuar yüküne karşı daha az tolerans olabilmesi mümkündür. Erken ve geç preeklampsi kliniği Tablo 2.1 de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Erken ve Geç Preeklampsi Özellikleri

	Erken	Geç
Klinik semptomlar	<34 hafta	>34 hafta
Sıklık (%)	20	80
Olumsuz sonuçlar	Yüksek	İhmal edilebilir
Fetal gelişim kısıtlılığı	Yüksek	İhmal edilebilir
Aile öyküsü	Var	Yok
Plasenta morfolojisi	Anormal	Normal
Risk faktörleri	Aile hikayesi	Çoğul gebelik, VKİ, maternal yaş

Preeklampsi ve eklampsi ayrı hastalıklar olmayıp, maternal organ disfonksiyonu, eklampsi ve HELLP sendromununda daha çok izlenir. Eklampsi, preeklampsili kadınlarda meydana gelen generalize, tonik-klonik nöbetlerle karakterizedir. Bu nöbetler diğer nedenlerle (epilepsi gibi) ilişkili olmamalıdır. Eklampsi gelişmekte olan ülkelerde preeklampsili kadınların %5-8' inde gelişebilmektedir (134,135). Eklampsi olguların 1/4' ünde antepartum, 2/4' ünde

intrapartum ve 1/4' ünde postpartum görülür. Eklamptik nöbetler prenatal tanı ve tedavi ile önlenebildiğinden yıllar içinde insidansı azalmıştır. HELLP sendromu ise ağır preeklampsili kadınların % 10- 20' sinde meydana gelmektedir ve önemli oranda yaygın endotelyal hasar ile ilişkilidir (159,160). HELLP sendromu gelişen hastaların %10-15'inde, eklampsi gelişen hastaların %20-25'inde proteinüri ve hipertansiyon olmayabileceği için tanı yanıltıcı olabilir (137). Gebede bulantı, kusma, persistan baş ağrısı, sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı, skotom, görme bozuklukları, trombositopeni ve anormal karaciğer fonksiyon testleri, preeklampsinin semptom ve bulgularıdır. Bu klinik bulgular bize beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organlarda mikroanjiopatinin hafiften ağır bir tabloya geçtiğini göstermektedir.

Preeklampsi hem anne hem de çocuk açısından hayatı tehdit eder, her ikisi içinde mortalite ve morbidite yükselmiştir. Maternal komplikasyonlar %1-4 ablasyo plasenta, %10-20 DIC (dissemine intravasküler koagulasyon)/HELLP sendromu, %2-5 akciğer ödemi ve aspirasyonu, %1den az eklampsi ve karaciğer yetmezliği, nadir olarak da stroke ve ölümdür (147). Şiddetli hipertansiyona bağlı olarak annede kalp yetmezliği ve altta yatan kardiak patolojilerde agrevasyon, serebral hemoraji, retina dekolmanı ve karaciğer rüptürü görülebilir. Anne açısından preeklampsi, hayatın ilerleyen zamanlarında kronik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi erken kardiovasküler hastalıklara ve inmeye sebep olabilir (161). Ayrıca preeklampsili kadınlarda, fokal segmental glomeruloskleroz ve mikroalbuminüri gibi böbrek hastalıklarında da risk artışı olduğu gösterilmiştir (162).

Plasentada oluşan infarktüsler ve kan akımında azalma plasental fonksiyonda zayıflamaya neden olmaktadır.Bu olaylar neticesinde IUGR görülmektedir. Bu olaylara bağlı olarak fetal dönemde ölü doğum, hipoksi, asidoz; neonatal dönemde ise hipoglisemi, polistemi, aspirasyon, uzun vadede düşük IQ, davranış bozuklukları, konvulzif bozukluklar görülür. Perinatal morbidite nedenleri respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit ve nöbettir. Morbiditelerin ana nedeni preterm doğumdur. Görülme oranlarına göre fetüs ve yenidoğan da %15-25 preterm doğum, %10-25 IUGR, %1-2 perinatal ölüm, %1'den daha az hipoksi ve nörolojik hasar gelişmektedir (147).

Preeklamptik anne çocuklarının yetişkin hayatlarında, inme, koroner kalp hastalıkları ve metabolik hastalıklar açısından artmış risk tesbit edilmiştir (162,163).

Preeklampsi Risk Faktörleri

Preeklampsi genellikle primigravid kadınlarda (koryon villuslarla ilk karşılaşma) ve 20. haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve nonimmun hidrops fetalis gibi durumlarda (koryon villuslarla aşırı maruziyet, plasental kitlede artış) 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. Yaşlı gebelerde ise kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda hipertansif multiparlarda ölü doğum riskinin, nulliparlarla karşılaştırıldığında çok daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (164). Preeklampsinin hangi bireylerde gelişebileceği öngörülemez. İnsidansı ırk, etnisite ve bu nedenle genetik predispozisyonla da ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel olarak değişebilir (165). Otuz beş yaş üzeri olmak, obezite, Afrika-Amerikan kökenli olmak, fetal konjenital anomaliler (özellikle trizomi13), vasküler hastalıklar, bağ doku hastalıkları, otoimmun hastalıklar, yüksek oksidatif stres diğer sayılabilecek nedenlerdir (144,166). Kronik hipertansiyon, diabet, nefrotik hastalıklar ve hiperkoagulabilite durumlarında preeklampsi riski yükselmektedir (167). Ek olarak, obstetrik yönden plasental kütlesinin arttığı, hidatiform mol ve çoğul gebelik gibi çok fazla koryon villusla karşılaşmanın olduğu durumlarda, preeklampsi riski artar (168,169). Yüksek rakımda yaşayan kadınlarda preeklampsi gelişme riski yüksektir (170), sigara kullanımı ile de riskin azaldığı görülmüştür (171). Yüksek rakımda yaşayan gebelerde plasental hipokside artış, küçük uterin arter ölçümleri ve düşük uterin arter kan akımı tesbit edilmiştir (172). Yapılan çalışmalar preeklamptik annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20-40, kızkardeşlerinde %11-37, ikiz çalışmalarında ise %22-47 arasında olduğunu göstermektedir (173). Yapılan başka bir çalışmada da monozigotik dişi ikizlerde riskin %60 olduğu bildirilmiştir (174). Maternal kilo ve preeklampsi arasındaki ilişki progresif olarak artmaktadır. Vücut

kitle indexi (VKİ)<20 kg/m2 olan gebelerde %4.3 olan preeklampsi insidansı, VKİ>35 kg/m2 olan gebelerde %13. 3'e yükselir (175).

Tekil gebeliği olan gebelerle karşılaştırıldığında çoğul gebeliği olan gebelerde gestasyonel hipertansiyon insidansı %6 ya karşılık %13 ve preeklampsi insidansı %5e karşılık %13 anlamlı şekilde artmıştır (176). Hiperkoagulibite da artmış preeklampsi ile ilişkilidir. F5 Leiden mutasyonu, homozigot metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu, hiperhomosistinemi, antifosfolipid antikor varlığı ve trombofilinin arttığı birçok hastalıkta risk artmıştır (177). İmmunolojik nedenlerde de preeklampsi riski artabilir. Önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olmak, paternal faktörler, sınırlı sperm maruziyeti preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur (177). Örneğin tek partnerde ilk gebelik gibi. Ters ilişkili olarak multiparda aynı partnerle birliktelik riski azaltır (178). Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan gebelerde, sonraki gebeliklerinde preeklampsi gelişme riski yüksektir (166). Yapılan sistematik bir derlemede preeklampsi hikayesi olan kadınlar, preeklampsi hikayesi olmayan kadınlarla karşılaştırılmış ve preeklampsi rölatif riski 7.19 olarak bulunmuştur (179). Sadece öyküye dikkat edildiğinde bile preeklampsili kadınların %30'unda, %5 yalancı pozitiflik oranıyla, tekrar erken preeklampsi geliştirebileceği söylenebilir (180,181). Preeklampsi olmadan gebeliğin indüklediği hipertansiyonda da dikkat edilirse, maternal öykünün yeri, serum parametreleri ve uterin arter pulsalite indexinden çok daha önemlidir (182). Yapılan araştırmalarda hava kirliliğinin de preeklampsi riskini artırdığı tesbit edilmiştir. (183). Erken gebelikte subklinik hipotiroidi, normal tiroid fonksiyonu ile karşılaştırıldığında, preeklampsi riskini artırdığı tahmin edilmiştir (184). Bir sistematik derlemede üriner sistem enfeksiyonu ile preeklampsi arasında küçük fakat istatiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunmuştur. Aynı çalışmada preeklampsi ile periodontal hastalıklar arasında da bir ilişki bulunmuştur (185).

Preeklampsi İnsidansı

Preeklampsi ile ilgili istatistikleri doğru olarak elde etmek zordur çünkü hafiften şiddetliye gebelerde geniş bir klinik yelpaze mevcuttur. Bunun yanında hafif preeklamptik gebelerde klinik her zaman etkisini göstermeyebilir. Tüm dünyada gebe kadınların yaklaşık %10'u gebeliğin hipertansif hastalıklarından etkilenir (133,134). 2006 Dünya Sağlık Örgütü(WHO) ve Dünya Bankası araştırma raporu verilerine göre ülkemizde preeklampsi sıklığı % 5,3 olarak saptanmıştır (136). Preeklampsi nullipar kadınlarda %3-7, multiparlarda ise %1-3 oranında görülür (186). Bütün gebeliklerin %2-8' ini etkiler(138).

Bir kadının, gelecekteki gebeliklerinde tekrar preeklampsi geliştirme riski %16 iken ciddi preeklampsi, eklampsi geçiren veya preterm olanlarda risk yüzde 25'e yükselmektedir. Eğer 28 haftadan önce doğum gerçekleştiyse bu risk yüzde 55 olup daha da yükselir (187). Preeklampsi komplikasyonları gebelikteki komplikasyonlardan en yaygın olanı olup, insidansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir. Maternal mortalite ve morbidite açısından önemli olup, her yıl dünyada yaklaşık 50.000 ölüme sebep olmaktadır (133,134). Preeklampsi tüm dünyada anne ölümlerinde kanama, enfeksiyon ve düşüklerden sonra dördüncü sırada yer almaktadır (188). Her yıl dünyada, bunların %90 kadarı gelişmemiş ülkelerde olmak üzere, 4 milyondan fazla kadında preeklampsi gelişecektir (188,189) ve bunların yaklaşık 100.000' inde eklamptik konvulzyonlar görülecektir. Berg ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, hipertansiyona bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından fazlasının önlenebilir olduğu bildirilmiştir (170). Bütün maternal ölümlerin %10-15 direk preeklampsi ve eklampsi ile ilişkilidir (133). Bundan dolayı anne ölümlerinde 1990 ve 2015 yılları arasında %75'lik azalma, WHO'nun yeni yıl gelişim hedeflerindendir (191). Şiddetli preeklampsili kadınların yaklaşık yarısı preterm bebek doğurmaktadır (187). Her yıl dünyada yaklaşık 900 000 çocuk bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (192). Ayrıca yenidoğan ölümlerinin altıda biri ve yenidoğan ünitelerinde tedavi gören bebeklerin beşte biri preeklampsiye bağlı gelişen sorunlar nedeni ile gerçekleşmektedir. Günümüzde hastalığın başlangıcından sonra

tedavisi ancak doğumla mümkün olmaktadır (136). Gelişmiş ülkelerde eklampsi insidansı yaklaşık 2000 doğumda 1 görülürken bu oran gelişmemiş ülkelerde 1/100, 1/700 olarak bildirilmiştir (144).

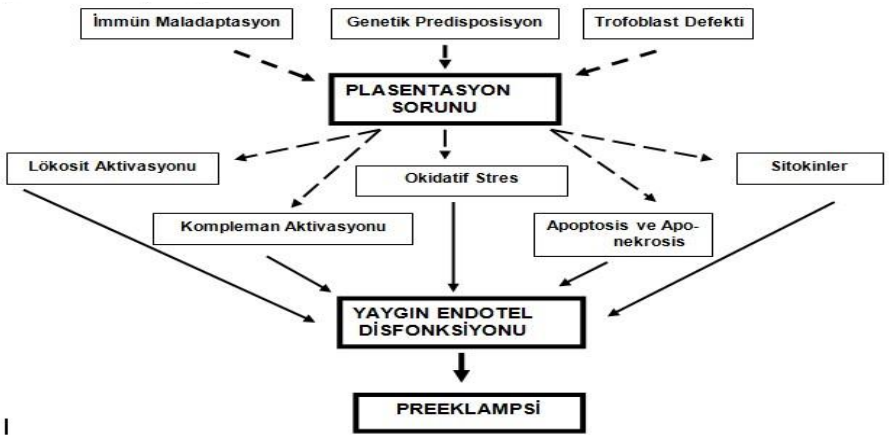
Etyopatogenez

Preeklampsinin ortaya çıkış nedeni halen kesinlik kazanmasa da, günümüzde birden fazla etkenin rol oynadığı kabul edilmektedir. Hastalığın gebeliğe özgün olması ve plasentanın tahliyesi ile bulguların tamamen gerilemesi göz önüne alındığında, preeklampsi gelişiminde en önemli rolün plasentaya ait olduğu kabul edilmiştir (193). Fetus preeklampsi oluşumu için gerekli değildir. Koryonik villüs zorunlu olsa da, fetusun uterus içinde yerleşmesine gerek yoktur. 18. gebelik haftasından büyük dış gebeliği olan kadınlarda preeklampsi sıklığı %30 olarak bildirilmiştir (144). Günümüze kadar nedenini açıklamak için birçok etkileyici mekanizma ileri sürülmüştür. En çok kabul gören başlıca mekanizmalar aşağıdaki gibidir.

1- Uterus damarlarına anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta implantasyonu
2- Maternal, paternal ve fetal dokular arasındaki immünolojik toleransın uyumsuz olması
3- Normal gebeliğin kardiovasküler veya inflamatuar değişikliklerine maternal uyum bozukluğu
4- Kalıtıma zemin hazırlayan genlerin yanı sıra epigenetik etkileri içeren genetik faktörler (144)

Genetik faktörler, immünolojik maladaptasyon ve yetersiz trofoblastik invazyon öncelikle plasentasyon sorununa yol açmaktadır. Plasentadaki problemler plasentadan anormal sitokin salınımı, oksidatif stres, serbest O2 radikallerinin açığa çıkması, lökosit ve makrofajların uyarılması, kompleman sisteminin aktivasyonu, apopitozis ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı da yaygın endotelyal hasara sebep olmaktadır. Preeklampsinin klinik olarak gittikçe kötüleşen bir hastalık

süreci olması mantıklı görülmektedir. Şekil 2.5. de preeklampsi patofizyolojisi özetlenmeye çaşılımıştır.



Şekil 2.5 Preeklampsi Patofizyolojisi

Plasental Gelişim

Preeklampsi patofizyolojisinde plasentanın kritik rolü olduğu, epidemiyolojik ve deneysel veriler tarafından desteklenmektedir. Bunun kanıtı hastalığın gelişimi için plasental dokuların gerekli olup fetusun gerekli olmamasıdır (194,195). Bununla beraber plasentanın doğumundan sonra hastalıkta kür sağlanmaktadır. Normal bir gebelikte, gebeliğin çeşitli aşamalarında insan plasentasının incelenmesi ile preeklampside ki gelişim süreçleri kıyaslanarak, preeklampside uteroplasental dolaşımda ki patolojik değişiklikler tesbit edilip hastalığın etyolojisi aydınlatılabilir. Preeklamptik gebelerden elde edilen plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin oluşmadığı gösterilmiştir (196); spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde intersisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lumen içinde de tromboz ve ateron plakları gözlenmiştir (197). Trofoblastik invazyonda ki bozulmalar ve maternal spiral arterin yeniden yapılanmasında ki yetersizlikler, plasental iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır (198).

Anormal Trofoblastik İnvazyon

Trofoblastlarda defektif farklılaşma, trofoblastların spiral arterlere de defektif invazyonuna sebep olabilecek muhtemel bir mekanizmadır (199). Uterus mukozası gebelik daha oluşmadan progesteronun etkisiyle, desiduaya transforme olmaktadır. Luteal fazda gerçekleşen lökosit invazyonu, bunun en belirgin bulgusudur. Bu durum muhtemel bir implantasyona zemin hazırlamaktadır. Gebeliğin erken safhalarında muhtemelen kandan geldiği düşünülen NK hücreleri, invaze olmaya hazırlanan sitotrofoblastlar etrafında kümelenmektedir. NK hücreleri mid-gestasyon sırasında progresif olarak kaybolmaktadır. Bu durum sitotrofoblast invazyonu ile eş zamanlılık göstermektedir (200). Endotelyal invazyon sırasında trofoblast farklılaşması, birbiri ardına sıralanmış, farklı sınıfta molekülleri içeren bir dizi ekspresyon gerektirir ki bunlar sitokinler, adezyon molekülleri, ekstraselüler matriks molekülleri, metalloproteinazlar (MMP), sınıf Ib MHC (major histocompatibility complex) kompleks molekülü ve HLA-G'deki değişikliklerdir (201).

Plasentasyonda birinci basamak blastokist implantasyonudur. Blastokistten salgılanan sitokin ve hormonlar, doğrudan endometrial reseptiviteyi etkilemektedir. IL-1a (interlökin) ve IL-1b'nin blastokistten salındığı ve bu sitokinlerin endometriumu etkilediğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Endometriumdan lösemi inhibitör faktör (LIF) ve koloni uyarıcı faktör (CSF-1) salınır ve bu blastokistten proteaz üretimini artırır. Bu proteazlarla seçilmiş hücre dışı matrix proteinleri parçalanır ve trofoblastik invazyon sağlanmış olur. Endometriumdaki epitel hücreleriyle, trofoblastların karşılaşması ve trofoblastlardan gerekli hormonların uterin kaviteye salınması implantasyon için gereklidir. İmplantasyonda, plasental gelişim ve sağlıklı bir gebelik devamı için NK hücreleri önemlidir (144). dNK hücreleri gebeliğin ilk yarısında desiduada toplanır ve trofoblastlarla doğrudan ilişkilidir. Sitotoksik özellikleri olmayıp, gerek dolaşımdaki NK gerekse de gebelik öncesi endometriumda ki NK hücrelerinden farklılık gösterirler (202). Bu önemlidir çünkü fetal hücrelerin yabancı olarak algılanıp yıkılmalarını önler. dNK hücrelerinin trofoblastların desidua içine invazyonunu kolaylaştırdığı ve vasküler gelişimi de

artırdığı gözlenmiştir. dNK hücreleri hem İL-8 hem de interferon uyarıcı protein-10 açığa çıkararak, bu maddelerin invazif trofoblastlar üzerindeki reseptörlere bağlanmasını sağlar. Böylece spiral arterlere karşın, onların desidua içine invazyonlarını uyarır. dNK hücreleri ayrıca VEGF ve PIGF gibi proangiogenik faktörler üreterek desidua içinde vasküler gelişimi artırır. Ayrıca trofoblastlarda özel kemokinler salgılayarak dNK hücrelerinin maternal fetal arayüze çekilmesini sağlar (203).

Spiral arteriollere defektif trofoblastik invazyondan, trofoblastik farklılaşmadaki anormallikler sorumlu tutulmaktadır. Normal farklılaşma sırasında, invaze olan trofoblastlar adezyon moleküllerinin ekspresyonunda değişiklik yaparak, epitele özgü adezyon molekülleri (integrin alfa6/beta1, alfav/beta5 ve E-kaderin) yerine, endotele özgü adezyon moleküllerini (integrin alfa1/beta1, alfav/beta3 ve VE-cadherin) eksprese etmeye başlarlar. Bu süreç pseudovaskulogenez olarak adlandırılır (204). Bu işlemlerin gerçekleşmesi için birtakım enzim ve hormonlara ihtiyaç vardır. Trofoblastlar invazif yapıda olup, ekstraseluler matrixi parçalayabilen çeşitli proteolitik enzimleri salgılama yetenekleri vardır. Endometriumda ki proteazlarda trofoblastik invazyon sırasında aktiflenmektedirler. Trofoblastlar, plazminojeni büyük ölçüde serin proteaz plazmine dönüştüren, ürokinaz tip plazminojen aktivatörleri üretir. Bu plazmin de hem matrix proteinlerini yıkar hem de matrix metalloproteinazları (MMP-9) aktive eder. MMP-9, trofoblasttan üretilen IL-1, hCG(hıman corionik gonadotropin) ve uterustan üretilen LIF ve CSF-1 gibi parakrin faktörlerle artırılır (205). Preeklamptik gebelerden elde edilen trofoblastlarda, endotele özgü adezyon molekülü ekspresyonu veya pseudo-vaskülarizasyon gösterilememiştir.

İmplantasyon tamamlanınca trofoblastlar farklılaşırlar. Villöz trofoblastlar plasentanın koryonik villuslarını oluşturur ve primer olarak anne-fetus arasında besin alışverişini sağlar. Ekstravillöz trofoblastlardan interstisyel farklılaşanlar, maternal desiduayı invaze edip plasental yataktaki dev hücreleri oluşturmak için myometrium içerisine göç ederler ve maternal spiral arterleri çevrelerler; endovasküler farklılaşan

trofoblastlar ise spiral arterlerin lümenlerine girerler ve buradaki endotelyal ve musküler tabakanın yerini alırlar. Bu aşamadan sonra spiral arter farklılaşması başlar.

Anormal Spiral Arter Yapılanması

Preeklampsi komplex bir patofizyolojiye sahip olup, öncelikle anormal plasentasyon sorumlu tutulmuştur. Preeklampsi de sitotrofoblastik hücrelerin spiral arterlere defektif invazyonu dikkat çekmiştir (206). Uteroplasental damar gelişim süreci Ramsey ve Donner tarafından iki dalga veya devre olarak tanımlanmıştır. İlk dalga fertilizasyon sonrası 12. haftadan önce olur ve sınırı myometriuma kadar oluşan desiduadaki spiral arterlerin invazyon ve değişimini içerir. 12. ve 14. haftalarda ikinci dalga oluşur ve spiral arterlerin myometrium içindeki kısımlarının invazyonu başlar. Bu gelişim süreci 18-20. haftalara kadar devam eder. Normal gebelikte villöz sitotrofoblastlar myometriumun üçte birini invaze eder, bu invazyon ile spiral arterler endotelyumlarının ve kas liflerinin çoğunu kaybeder (186). Trofoblastlar endotelyumun yerini alarak, spiral arterleri geniş kapasiteli, düşük dirençli, düşük basınçlı uteroplasental damarlara dönüştürürler. Bu sayede spiral arterler, gebelik öncesi boyutlarına göre 4-6 kat daha fazla genişler ve fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlar (207). Spiral arterler bu değişim ile vazokonstriktör ajanlara karşı daha az duyarlı hatta duyarsız olurlar (186). Venler yalnızca yüzeyel invazyona uğrar. Normal gebelikte bu değişiklikler sayesinde, kan basıncı düşük olmasına rağmen, fetusa ve uteroplasental yatağa giden kan akımı artmaktadır. İlerleyen gebelik haftalarında fetus ve plasentanın büyümesine bağlı olarak kan akımı ihtiyacı yaklaşık on kat artar. Bu artan ihtiyacın karşılanması spiral arterlerdeki fizyolojik değişiklikler ile sağlanmaktadır. Preeklampside bu farklılaşmada sorun vardır (206).

Preeklampside, sitotrofoblastlar desidual kısımdaki spiral arterleri infiltre eder fakat myometrial segmente penetrasyonda başarısız olurlar. Spiral arterlerde trofoblastik invazyon ne kadar yüzeyel kalırsa, hipertansif hastalığın şiddeti o kadar fazla bulunmuştur. Myometriumun 1/3 iç kısmında yetersiz sekonder trofoblastik

invazyon sonucunda bu arterlerin bütünlüğü bozulmaktadır. Spiral arterlerin adrenerjik innervasyonu devam etmektedir. Uteroplasental arterlerin lümeni daralır, intimadaki aterozis ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır. Spiral arterler küçük yapıda ve yüksek dirençli damarlar halini alırlar. Trofoblastların bu yetersizliği preeklampsi başlangıcındaki kritik faktördür. Fisher ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, preeklamptik gebelerde derin myometrial arteriollerin endotelyal tabakalarını ve muskuloelastik dokularını kaybetmediği ve ortalama dış çaplarının normal plasenta damarlarının yalnızca yarısı kadar olduğunu tesbit etmişlerdir (206). Preeklamptik olgularda spiral arterlerin özelliğinden dolayı dalgalı kan akımı da iskemireperfüzyon tipi doku hasarına yol açar (208). Bununla bağlantılı olarak uterin arter direncinin artması vazokonstriksiyona artmış sensitiviteyi indükler ve böylece kronik plasental iskemi ve oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres ile maternal dolaşım içerisine serbest O2 radikalleri, oksijenize lipidler, sitokinler ve serumda çözünebilen VEGF-1'in salgılanması indüklenir. Bu anormallikler sonucu endotelyal disfonksiyon gelişir ve vasküler hiperpermeabilite, trombofili ve hipertansiyon gelişir.

Plasentasyondaki bu derin defekt, sadece preeklampsi ile ilişkili olmayıp, daha birçok olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Bunlar ikinci trimesterde fetal ölüm, plasental infarkt, ablasyo plasenta, preeklampsi (IUGR var ya da yok), maternal hipertansiyon olmadan IUGR, prematür membran rüptürü, preterm doğumdur (209). Preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon ve spiral arterlerde gebeliğe özgü yeniden yapılanmada sorun vardır, buna hiç kuşku yoktur, ancak bu durum tek başına maternal sendromun oluşması için yeterli değildir. Vasküler, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin tümünün rol oynadığı düşünülmektedir.

Preeklampside Plasenta

Yapılan araştırmalarda, preeklampside spiral arterlerin myometrial kısımlarında damar duvarı hasarı, fibrinoid nekroz, lipid depolanması ve damar duvarlarını çevreleyen dokularda makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu tesbit

edilmiştir. Bu değişiklikler histolojik olarak ateroskleroza benzer ve ‘akut atherozis’ adını alarak vasküler lümen obliterasyonuna ve plasental infarkta yol açabilir. Sonuçta, maternal dolaşımdaki sitokinlerin preeklampside görülen endotelyal değişikliğin sebeplerinden biri olduğu sonucuna varılabilir (210). Plasenta yatak biyopsisi çalışmalarında normotensif 25, hafif preeklamptik 16, ağır preeklamptik 16 ve eklamptik 3 olgunun sırasıyla % 0, % 40, % 69 ve % 100'ünde patolojik plasenta yatak biyopsisi bulguları saptanmıştır. Bu veri preeklamptik olgularda klinik tablo ağırlaştıkça plasental yatakdaki problemin de ağırlaştığını göstermektedir (196). Yapılan bir başka çalışmada 150 plasenta toplanmış ve preeklampsi, eklampsi ve normal gruplar oluşturularak hastalığın şiddeti ile patolojik bulgular değerlendirilmiştir. Preeklampsili ve eklampsili grupta plasental değişiklikler daha sık ve şiddetli bulunmuştur. NK hücreleri de CD56 immunomarker kullanarak belirlenmiştir. NK hücrelerini sadece hastalıklı grupta tesbit etmişlerdir ve bazal tabakanın desidual kısımlarına lokalize olduğunu bulmuşlardır. Hastalığın gelişiminde NK hücrelerinin rolü göz ardı edilmemelidir (211). Yapılan başka çalışmalarda preeklamptik kadınlardaki plasental yatak biyopsilerinde, desidual dokuda dentritik hücre infiltrasyonunda artış saptanmıştır (212).

Plasental Hipoksi

Anormal plasental gelişimde hipoperfüzyon, hem sebep hem sonuç olabilmektedir. Anormal plasental gelişim, yetersiz plasental perfüzyon ve preeklampsi arasındaki nedensellik ilişkisi birkaç örnekte verilebilir. Yapılan hayvan deneylerinde mekanik olarak kan akımının azaltılması ile en azından bazı preeklampsi bulguları başarıyla meydana getirilmiştir (213). Damar yetersizlikleriyle ilişkili hastalıklarda (hipertansiyon, diabet, sistemik lupus eritomatozus, böbrek hastalıkları, trombofililer) preeklampsi ve anormal plasentasyonda artış olmaktadır (149). Yüksek rakımda yaşayan (>3100 metre) kadınlarda preeklampsi sıklığı fazladır. Plasental kütlenin arttığı fakat plasental kan akımının yetersiz kalabileceği (molar gebelik, hidrops fetalis, diabet, ikiz gebelikler) obstetrik koşullarda preeklampsi riski artar. Hipoksi, anormal plasental gelişimin bir sonucudur.

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi sonucunda plasentadan maternal dolaşıma çeşitli faktörler salınmakta, maternal endotelyal hücre fonksiyonu değişmekte ve preeklampsinin karakteristik sistemik bulguları ortaya çıkmaktadır (213). Plasenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni, spiral arter yapılanmasındaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasardır. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA'da hasara neden olur.

İmmünolojik Faktörler

Başka bir teoriye göre preeklampsi, paternal alloantijenlere karşı maternal tolerans uyumundaki başarısızlık sonucudur (214). Preeklampsinin, organ rejeksiyonu Graft Versus Host Hastalığına benzer immünolojik anormalliklerle karakterize olduğu ileri sürülmüştür (215). Preeklampsi ile immün sistem arasındaki ilişki immünolojinin klasik benzer/benzer olmayan (self/nonself) modeli yerine son yıllarda ortaya konan "tehlike" modeline göre yorumlanabilir. Tehlike modeline göre, immün cevap başlatma kararı benzer/benzer olmayan ayrımının algılanmasından değil, organizma için "tehlike veya tehtidin" algılanması ile verilir. Klasik görüşe göre, fetus "benzer olmaması" nedeniyle annede immün sistemi aktive eder, gebeliğin başarısı maternal immünitenin kısıtlanması veya sınırlanması ile mümkün olabilir ve preeklampsi bu kısıtlanmanın olamadığı koşullarda ortaya çıkar. Buna karşılık "tehlike modeli" 'inde, annede immün sistemin aktivasyonu fetusun benzer olmadığının değil, gebeliğin anne için tehlike oluşturduğunun algılanması ile aktive olur. Dolayısıyla gebelik anne açısından stres veya anormal hücre ölümüne yol açıp, bu da anne açısından tehdit olarak algılanırsa gebeliğe yönelik immün cevap ortaya çıkar. Ortaya çıkan anti-fetal immünite de preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olur (216). Bazı veriler plasentanın antijenik bölgelerine karşı blokan antikor gelişiminin defektif olmasının, sendrom gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla da ilişkili olarak da preeklampsi özellikle ilk gebeliklerde oluşmaktadır (217). Paternal antijenik yükün arttığı molar gebelik gibi durumlarda, tolerans disregulasyonu önemli bir faktör olabilir. Trizomi 13' lü

fetusu olan gebeliklerde risk %30-40 arasında yüksektir. Yine immunolojik etkinin dolaylı kanıtları, semen ile uzun süreli temas ve semen ile oral temasın riski azaltmasıdır. Gamet donasyonlarında ise risk artar (214). Bununla birlikte aynı partnerle, ilk ilişki- gebe kalma (koital aralık) arasında kısa zaman aralığı olması da preeklampsi riskini artırır (218). Paternal ve fetal antijenlere daha önce maruz kalan gebelerde preeklampsiye karşı koruyuculuk geliştiği ileri sürülmüştür. Yapılan bir araştırmada gebeliğin indüklediği hipertansiyon insidansı primigravidlerde yaklaşık %12, aynı eşli multigravidlerde %5 ve yeni eşli multigravidlerde ise %24 olduğu rapor edilmiştir. Uzamış sperm maruziyenin yokluğu, multigravid olup son gebeliği yeni bir eşle olanlarda preeklampsi riskinin arttığı görüşünü kısmen izah edebilmektedir. Preeklampsi insidansı bariyer yöntem kullananlarda ve donör spermi ile intrauterin inseminasyon yapılanlarda, eşinin spermi kullanılanlara göre daha yüksektir. Bu sayılanlar partner spesifitesi için açık delillerdir. Bu özellikler, paternal sperm veya seminal plazma veya her ikisinin maruziyetiyle annenin fetopaternal alloantijenlere tolerasyon sağladığını ileri sürer ve bu immunoregulasyondaki başarısızlık preeklampsi riskini artırır (219).

Yapılan çalışmalarda, tek sebep olarak gösterilmemekle beraber, plasental iskeminin patofizyolojisinde, maternal desiduadaki NK hücreleri, uterin junctional zon ve interstiyel trofoblastlar tarafından paylaşılan HLA antijeni arasındaki immunolojik uyumsuzluk neden olarak gösterilmektedir (220) Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1) ve T helper-2 (Th2) lenfosit dengesi Th2 lehinedir. Bu denge, sitotoksik Th1 sitokinlerin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar (221). Preeklampsi de bağışıklık sisteminin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+, CD8+ T hücreler aktive olmuştur (222).

Normal gebelikte maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar, makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagozite edilir ve bu hücrelerden TNF-alfa(tümör nekroz faktör), IL-12 ve IFN-c ve tip1 sitokinler salgılarlar. Buna ilave olarak, nekrotik endotel hücrelerini de uyararak interselüler adez yon molekülü(ICAM-I) ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu artırırlar. Bağışıklık

hücrelerinin aktivasyonu ile sistemik endotelyal disfonksiyon gelişir. Artmış immünolojik nedenli inflamatuar reaksiyona katkıda bulunan olaylar, plasental mikropartiküllerin yanı sıra adipozitler tarafından da uyarılırlar (221).

Diyet ve Beslenme

Protein / kalori desteği çalışmalarının, preeklampsi oranları üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır (223). Diyette günlük askorbik asit alımı 85 mg'ın altında olan kadınlarda preeklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir. Vitamin C ve E gibi antioksidan vitamin desteğinin etkileri üzerinde yapılan çalışmalar, preeklampsi oranlarında değişiklik bulunmadığını belirtmektedir (223,224). Düşük kalsiyum diyetli kadınlara kalsiyum takviyesi yapılan bir çalışmada, preeklampsi oranlarında değişiklik bulunmamıştır fakat şiddetli preeklampsinin komplikasyon oranlarının azaldığı tesbit edilmiştir (225). Düşük selenyum konsantrasyonu, preeklampside yükselmiş insidans ile ilişkili bulunmuştur (226,227).

Genetik Faktörler

Preeklampsi, multifaktöryel ve poligenik bir hastalıktır (144). Anne kız, kızkardeş ilişkisi ve ikiz çalışmalarının anlamlı yüksek çıkması birçok araştırmaya kapı açmış ve 70'den fazla genin preeklampsi ile ilişkisi tesbit edilmiştir. 100 den fazla çalışma değerlendirilmiş ve ancak yarısında bu genlerde anlamlı ilişki tesbit edilmiştir (173). Preeklampsi ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişki preeklampsiye eğilimin ortaya çıkmasında etkili gibi gözükmektedir.

Endotelyal Faktörler

Endotel hücreleri prostoglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve

trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve permeabilitesini sağlar. Geleneksel olarak preeklampsiye ait etiyopatogenezde, bozulmuş prostaglandin I2 (PG I2), tromboksan A2 (TX A2) dengesi, oksijen serbest radikalleri, nitrik oksit metabolizması suçlanmaktadır. Endotelyal disfonksiyon sonucu PG I2 salınımı azalır ve subendotelyal kollagenin açığa çıkması TX A2 salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. TX A2 lehine bozulmuş PG I2 /TX A2 dengesi preeklampsideki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstrüksiyon ve hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunur (228). Preeklampside endotelyal PGI2 üretimi azalmıştır. Normal gebelerde görülen pressör yanıtsızlık kısmende olsa PG sentezi aracılığıyla damar duyarlılığının azalmasına bağlıdır. AT2 (anjiotensin) infüzyonuna duyarlılık artar ve vazokonstriksiyon oluşur. Yapılan çalışmalar bu değişikliklerin 22. gebelik haftası gibi erken bir dönemde olabileceğini göstermiştir (229). NO yıkım ürünlerinin, preeklamptik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplasental ünitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (230). Nitrik oksitin yetersizliği, hipertansiyon ve ateroskleroz nedenlerine katkı sağlar. Preeklampsinin patogenezinde nitrik oksit sisteminin, prostaglandinlerden daha önemli olduğu düşünülmektedir. Preeklamptik gebelerin idrarlarında nitrik oksitin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Fakat preeklampside nitrik oksit üretiminin etkisi belirsizdir (231). Endotelin (ET) vazokonstriktör yapıdadır ve 3 izopeptidi bilinmektedir. Bunlardan sadece ET-1, endotel hücrelerinde sentezlenir. ET-1'in en çarpıcı özelliği uzun süren vazokonstriktör etkisidir. AT2'den 10 kat daha etkilidir. Hipertansiyon ve aterosklerozda, ET-1'in mitojenik etkisi ile damar duvarı hipertrofisi oluşabilir. Preeklamptik hastalarda gestasyonel olarak eşzamanlı kontrol hastalarına göre ET 1 ve 2 düzeyleri üç kat daha yüksek bulunmuştur (232).

Sağlıklı bir gebelikte endovasküler trofoblastlar ve desidual lökositlerin (özellikle NK) uygun etkileşimi sonucu, VEGF ve PIGF salınımı artar. Preeklampsi de vasküler endotelyal growth faktör reseptörü VEGFR-1(sFlt-1), PIGF, transforming büyüme faktörü-beta endoglin (CD105) gibi anjiogenik/ vaskulogenik faktörlerin sirkulasyonunda dengesizlikler oluşmaktadır (233,234). Hayvan

deneyleri, plasental hipoksinin, soluble antianjiogenik faktörler ve inflamatuar sitokinlerde artış, anjiogenik faktörler ve vazodilatator faktörlerde de azalma yaparak preeklampsiye katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir (235). sflt-1'deki artış, dolaşımdaki serbest PIGF ve VEGF konsantrasyonlarını azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar (236). sEng plasental kaynaklı olup, TGF-b(tansforming growth factor) ailesinin endolgin diğer adıyla CD105 olarak bilinen yardımcı reseptörünü inhibe eder ve endotelde NO bağlı vazodilatasyonu azaltır (139).

Preeklampside insan trofoblast invazyonu için hayati öneme sahip olan MMP-9 expresyonunda ve anjiogenesis için anahtar rol oynayan VEGF (VEGF-1) reseptör ekspresyonunda azalma söz konusudur (237). Preeklampsi gelişiminden aylar önce kanda sEng ve sFlt-1 düzeyleri yükselmekte, PIGF ve VEGF düzeyleri düşmektedir. Soluble formlar fetal dolaşımda veya amniyotik sıvıda artmaz, maternal kandaki seviyeleri ise doğumdan sonra ortadan kalkar (238).

Normal de gebelerde vazopressör infüzyonuna duyarsızlık gelişir ve reninangiotensin-aldosteronm sisteminin tüm komponentleri artmıştır. Bu durum östrojenin anjitensinojen sentezini direk uyarmasına bağlıdır. Preeklamptik gebelerde ise plazma renin konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Preeklampside, AT2, renin, norepinefrin ve aldosterona karşı artmış vasküler cevap görülmektedir (239). Bu durum, preeklamptik hastalarda bradikinin-2 reseptör sayısının artışı ile ilişkili bulunmuştur (240).

Yapılan çalışmalarda endotel hasarının sonucu olarak adezyon moleküllerinin arttığı saptanmıştır. Adezyon molekülleri, gebeliğin ilk trimesterinde sitotrofoblast invazyonunda görev alır. Preeklampsili hastalarda sitotrofoblast hücrelerinde anormal şekillenen adezyon molekülleri gösterilmiştir ve yetersiz farklılaşma saptanmıştır. Preeklampside adezyon moleküllerindeki artışın, nötrofil aktivasyonundan sorumlu olabileceği savunulmuştur. Endotel hasarının ve nötrofil aktivasyonunun işaretleyicisi olan VCAM-1, ICAM-1 ve P-selektin, preeklamptik hastaların serumlarında artmaktadır. Preeklampside yaygın endotel hasarı ile birlikte ortaya çıkan fibronektin ve parçalanma ürünleri, ürokinaz ve plazminojen

aktivatörlerini artırarak, endotel ayrılmasını ve kopmasını artırırlar. Mikropartiküllere ek olarak, Grundman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, dolaşımdaki endotel hücre –circulating endotelial cell, CEG- düzeylerinin, preeklamptik gebelerin periferik kanlarında anlamlı bir şekilde dört kat arttığı gösterilmiştir (144).

Preeklampside gözlenen maternal klinik semptomların nedeni, sistemik endotelyal disfonksiyondur. Endotel hücre hasarı veya disfonksiyonu, preeklampsi tablosunda saptanan klinik bulguları açıklayabilir. Endotel bağımlı vasküler tonus kontrolünün kaybedilmesi ve vazokonstriksiyon hipertansiyona; glomerüler vasküler permeabilitenin artması proteinüriye; kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaybı, hemokonsantrasyon ve ödeme; koagulasyon mekanizmasının bozulması ise DIC'e neden olur. Ayrıca, vazokonstriksiyon ve iskemi karaciğer hasarına yol açar. Preeklamptik olguların böbrek biyopsilerinde karakteristik "glomerüler endotelyosis" adı verilen böbrek glomerül endotelinde yaygın ödem ve şişme saptanır. Sonuç olarak, preeklampsi yaygın endotel hasarı sonucu ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Endotel vücudun her yerinde bulunur ve dolayısıyla da preeklampsi vücudun her yerini ilgilendiren sistemik bir tablodur. Hipertansiyon ve proteinüri mevcut semptomlardan yalnızca iki tanesidir.

Maternal Enflamatuar Cevapta Artış ve Sitokinler

Sitokinler hücre fonksiyonları üzerine etkileri olan düzenleyici moleküllerdir. Materno-fetal bileşkede bulunan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin ekspresyonu plasentanın normal oluşum ve gelişimi için gereklidir (241). Sitokinler aynı zamanda endotel fonksiyonlarını düzenleyen moleküllerdir. Preeklampsi etiyolojisinde rol alan iki temel odak, plasenta oluşumu ve yaygın endotel hasarı, sitokinlerin etki alanı altındadır. Sitokin salınımında bozukluk bir yandan plasenta oluşum sorunlarına yol açabileceği gibi, aynı zamanda yaygın endotel disfonksiyonuna da yol açarak preeklampsi tablosunun gelişmesine neden olabilir

Sitokinlerin plasenta oluşum ve gelişiminde önemli fonksiyonları vardır. Trofoblastlar, endotel hücreleri ve implantasyon aşamasında endometriumda bulunan immün hücreler, pek çok sitokini sentezleme yeteneğine sahiptir. Dolayısıyla sağlıklı bir plasenta oluşumu mevcut hücreler arasındaki sağlıklı ilişkiye bağlıdır. Bu ilişki ve iletişimde sitokinler yoluyla sağlanır. Uygun sitokin ortamı trofoblastların görevlerini doğru yapmalarına, sağlıklı plasenta oluşumuna ve gebeliğin bu anlamda sorunsuz devam etmesine olanak sağlar.

Endotelyal hücre fonksiyon bozukluğunun, maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği ileri sürülmüştür (242). Swellam ve arkadaşlarının preklampside endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamatuar cevabı inceledikleri çalışmalarında, inflamatuar marker olarak IL-6 ve CRP (C reaktif protein) seviyelerini preeklamptik gebelerde yüksek bulmuşlardır (243). Normal gebelikte hafif bir sistematik inflamatuvar cevap söz konusudur. Lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) konsantrasyonları yükselir. Th1 hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve IFN- γ (interferon- γ) ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF- α, IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık Th 2 hücrelerin ürünleri olan IL-10, IL-4 ve CSF'nin ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (244). Preeklampside IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ, TGF–β (transforming growth faktör –β), TNF-α, CRP gibi sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (245).

Endotel hücreleri prostoglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve permeabilitesini sağlar (246). Lökosit aktivasyonuyla birlikte proenflamatuar moleküller, sitokinler ve adezyon molekülleri de aktive olur. Yapılan çalışmalarda IL-6' nın gebe farelere infüzyonu ile arteryal basınç artmaktadır ve renal hemodinami azalmaktadır (247). Makrofaj ve monositlerden kaynaklanan IL 12, preeklampside Th-1 reaksiyonları için önemlidir. NK hücreleri ve T hücrelerinden salgılanan IL2, TNF'nin potent bir stimülatörüdür.

Özellikle monositlerden salgılanan IL 12'nin TNF salgılattırıcı etkisinin preeklamptik hastalarda ani kötüleşmeyi açıkladığı düşünülmektedir (248). Monosit ve nötrofiller trofoblast mikro partiküllerine bağlanarak IL 12, süperoksit radikalleri ve TNF salgılarını arttırabilmektedir (248,249). Kısmi olarak TNF'nin endotelyal hücreleri aktive ettiği, bunun sonucunda mikrovasküler düzeyde protein kaçağı olduğu, bununda asetil kolin aracılı vazodilatasyonu engellediği bulunmuştur. Muhtemel plasental TNF kaynaklarının, villöz stromal hücreler ve makrofajlar olduğu sanılmaktadır (250).

Sitokinler preeklampsiyle ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilirler. Bu da kendi kendine çoğalan lipid peroksitlerin oluşumuna yol açan reaktif oksijen türleri ve serbest oksijen radikalleriyle karakterizedir. Sırayla endotel hücre hasarı, NO üretiminde değişiklikler, prostoglandin dengesindeki bozulmalara neden olan toksik radikaller oluşur. Preeklampside antioksidan aktivite azalmaktadır. Oksidatif strese bağlı olarak aterozis, lipid yüklü makrofaj köpük hücreleri, trombositopeni olarak ortaya çıkan mikrovasküler koagulasyonun aktivasyonu, ödem ve proteinüri ile kendini gösteren kapiller permeabilite artışı olmaktadır (144). Serbest radikaller trofoblastlarda apoptosiste artışa yol açar ve preeklamptik gebelerin plasentalarında da apoptosiste artış olduğu gösterilmiştir. Serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın oksidatif hasara yol açarlar. Trombosit disfonksiyonunun neden olduğu endotel hücre hasarının preeklampsi patolojisinden esas sorumlu faktör olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Tüm bu bulgular preeklampside artmış inflamatuvar yanıta bağlı endotel hücre aktivasyonunun olduğunu göstermektedir.

Preeklampsinin geleneksel olarak, bebek ve plasentanın doğumundan sonra kendini sınırlandıran bir hastalık olduğu kabul edilir. Bazı çalışmalar maternal endotelyal disfonksiyonun, preeklampsi epizodundan yaklaşık bir yıl sonra etkisini sürdürebileceğini göstermektedir (251,252)

İntrauterin Gelişme Geriliği

İntrauterin gelişme geriliği, fetusun sahip olduğu büyüme potansiyeline ulaşmada başarısız olmasıdır. Doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10.persantil ve altında olması IUGR için en sık kullanılan tanım olmasına rağmen başka değerler de kullanılmaktadır. Bunlar 25. ve 5. veya 3. persantilin altında veya ortalamanın iki standart sapma altında olmasıdır (253,254). Gelişme bakımından persentil oranları düşürüldükçe, gerçek olguların yakalanması artmakta, ancak bu durumda riskli pek çok fetusun gözden kaçmasına neden olmaktadır.

Tanımlanması 1919 yılına rastlar. Ylppo ilk olarak 2500gr altındaki bebekleri prematüre olarak adlandırmış, çok sayıda normal sürede doğan düşük doğum ağırlıklı yenidoğan da prematür olarak tanımlanmıştır (255). Bu terminoloji 1961 yılına kadar kullanılmış, 1961'de WHO Expert Comittee on Maternal and Child Health, prematüre olarak sınıflandırılan bebeklerin çoğunun aslında erken doğmadığını belirterek, 2500gr altındakileri düşük doğum ağırlıklı (LBW) olarak adlandırmıştır (256). 1963'de Gruenwald (257) düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler ile aynı gestasyonel haftada doğan bebeklere göre daha düşük doğum ağırlıklı bebekler arasındaki farkı ortaya koyan çalışmasını yayınlamıştır. 1963 yıllında Lubchenco ve ark. (258) çalışmaları göstermiştir ki yenidoğanların doğum ağırlığı persentillerine göre sınıflandırılması, önemli prognostik avantajlar sağlar, çünkü bu sınıflandırmayla IUGR olan yenidoğanlar saptanabilir ve ömür boyu çeşitli sağlık sorunlarıyla ilgili artmış morbidite risklerinin bulunduğu tespit edilebilir. Büyüme potansiyelini tamamlayamadığı için morbidite ve mortalitesi yüksek olan fetuslar alt gruba ayrılmış ve herhangi bir patolojisi olmadan küçük kalan fetuslar için gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA) terimi ortaya atılmıştır (259,260).

Kişisel gelişme kapasitesi, her zaman rutin olarak tahmin edilemez ve fetusun büyüklüğü o popülasyona uygun 'büyüme eğrileri' ile değerlendirilmelidir. Fetal büyüme kısıtlılığını tanımlamak ve teşhiste standardizasyon için USG kriterleri belirlenmiştir. İlk kez 1964'de Willocks ve ark. (261) doğum ağırlığı ile fetal baş arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Daha sonra Campbell ve Dewhurst (262)

biparietal çapın zaman içindeki değişimi ile IUGR ilişkisini tanımlamışlardır. Buna göre fetal başın gelişiminde iki farklı paternden bahsedilmektedir. Geç dönem paternde vakaların üçte ikisinde gebeliğin geç dönemine kadar BPD (biparietal çap) normal artmış ve son dönemde geri kalmıştır. Düşük profilli simetrik tipte ise başın büyümesindeki kısıtlılık gebeliğin erken döneminde başlar. Bu anormal büyüme paternleri daha sonra Tip 1 (geç dönem), tip 2 (düşük profil) olarak adlandırılmış ve bu terimler daha sonra, USG'de abdominal çevre (AC) ve BPD'nin birbiriyle oranına göre asimetrik ve simetrik büyüme kısıtlılığı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Fetal boyutun değerlendirmesinde Amerika'da en sık fetusun ağırlığı göz önünde tutulmaktadır. Bireyselleştirilmiş parametreler açısından, abdominal çevre (AC) ölçümü ufak bebeklerin tanımlanmasında en duyarlı parametre olarak bulunmuştur (263).

Pek çok araştırmacı fetal ağırlık tahmin metodu olarak fetal baş ve abdominal çevreyi kullanmaktadır (264). Kullanılan tüm tekniklerde % 95 persentiller kullanılmakta ve yaklaşık %15'lik bir sapma ile fetal ağırlık tahmini yapılabilmektedir. Gestasyonel haftanın belirlenmesiyle gestasyonel haftaya özgü büyüme eğrileri de oluşturulmaya çalışılmıştır (265). Ancak bazı değişkenler (fetusun cinsiyeti, ırk, parite gibi) bunun kullanılabilirliğini sınırlamıştır. 1991'de tekiz gebelik için populasyona dayalı fetal büyüme eğrisi geliştirilmiştir (266). Son dönemde Kanada'da cinsiyete özgü populasyona dayalı büyüme eğrisi de kullanılmaktadır (270).

Bu bilgiler ışığında USG ile ölçülen fetal çapların özellikle AC'nin veya çoklu biyometrik ölçümlerle elde edilen tahmini fetal ağırlığın gestasyonel haftaya spesifik eşik değerin altında kalmasıyla büyüme kısıtlılığı terimini kullanıyoruz.

İntrauterin Gelişme Geriliğinin Sınıflandırılması

Fetusun karın çevresiyle fetal başın ölçümleri arasındaki ilişki IUGR'liğinin paternini simetrik veya asimetrik olarak belirler. Simetrik IUGR'de fetal abdomen ve

baş gelişimleri orantılı olarak azalır. Asimetrik tipte fetal başa göre fetal abdomende orantısız bir azalma vardır. Bu duruma "Beyin koruyucu etki" denir. Simetrik IUGR, fetal hücresel hiperplaziyi etkileyen erken dönemdeki olay sonucu meydana gelir ve bu nedenle bütün fetal organların büyümesinde azalma görülür. Progresif uteroplasental yetmezlikte asimetrik gelişme geriliği görülür (268). IUGR'lerin %70'i asimetriktir (269). Daha önceleri simetrik tipin insidansının daha az olduğu ve prognozunun daha kötü olduğu düşünülmekteydi. Ancak son çalışmalar bunun aksini göstermektedir. 1364 SGA'lı çocuk arasında yapılan bir çalışmada simetrik büyüme kısıtlılığın daha çok olduğu ve asimetrik olana göre daha iyi prognozlu olduğu ortaya konmuştur (270).

Büyüme kısıtlılığı, ciddiyetine göre de sınıflandırılabilir. Ciddi büyüme kısıtlılığı, USG ile elde edilen tahmini fetal kilonun gestasyonel yaşa göre 3. persentilin altında olmasıdır. Bu grup en fazla perinatal morbidite ve mortaliteye sahiptir.

İntrauterin Gelişme Geriliği Patofizyolojisi

İntrauterin gelişme geriliği, patofizyolojisi hakkındaki bilgimiz, eskiden hayvan deneyleri ile kısıtlıyken, ileri epidemiyolojik analizler yapılan insan çalışmaları, fetoplasental hemodinamik çalışmalar ve ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler ile oldukça genişlemiştir.

Fetal gelişme, birçok seviyede düzenlenmektedir; Maternal, plasental ve fetal kompartmanlar arasındaki anahtar bileşenlerin kordinasyonu, başarılı bir plasentasyon için gereklidir. İnsan fetal büyümesi genom tarafından belirlenen büyüme potansiyeli, anneden plasental transferle sağlanan substratlarla belirlenmiş bir dizi doku ve organ büyümesi, diferansiyasyonu ve maturasyonu ile karakterizedir. Fetal büyüme 3 hücre büyümesi fazına ayırılır (271). İlk faz gebeliğin ilk 16. haftasında gözlenir ve bu faz hücre sayısında hızlı artış ile karakterizedir. İkinci faz 32. haftaya kadar sürer ve hem hücre hiperplazisi hem de hücre hipertrofisi ile karakterizedir. 32. gestasyonel haftadan sonra ise fetal büyüme hücre hiperplazisi ile

olur ve fetal yağ ve glikojen depolanmasının büyük çoğunluğu bu dönemde gerçekleşir.

İlk trimesterde, plasental yapışma ve implantasyon, basit difüzyonla gelişmekte olan trofoblastlara besin ve oksijen dağıtımı için gerekli olan plasental vasküler gelişmeyi başlatır. Başarılı plasental vasküler gelişme, plasental vasküler transport mekanizmalarının çoğalmasını sağlar ve ikinci trimesterde anne, plasenta ve fetus arasındaki parakrin ve endokrin sinyal yolları gelişir. Tüm bunlar, etkin ve koordine besin, atık ve gaz değişimi için gereklidir. Bu gelişim üçüncü trimesterde fetal büyüme ve farklaşmayı sağlar. Fetal büyüme sürecinde pek çok faktörün rol oynadığı öne sürüldüyse de kesin hücresel ve moleküler mekanizma ortaya konulamamıştır. Genetik, çevresel faktörler ve plasental yapı fetal büyümede önem taşır. Pek çok hastalık büyüme mekanizmasını etkileyebilir. Bu hastalıkların zamanı ve ciddiyeti, büyüme kısıtlılığının tipini ve perinatal sonucun ciddiyetini belirler. Genomik faktörler büyüme kısıtlılığının %40-80 kadarını belirler. Çevresel faktörler ise %25 kadarından sorumludur (272). Genomik mekanizma fetüs, anne-baba ve plasenta orijinlidir. Maternal genetik etkiler paternal etkilere göre daha baskındır. Fetal büyümeyi etkileyen pek çok gen vardır. Plasental genom da fetal gelişimde etkilidir. Çevresel faktörler ise fetal büyümede epigenetik süreçte önemlidir. Bu süreçte olabilecek epimutasyonlar örneğin plasental epimutasyonlar plasental besin transportunun bozulmasına neden olarak büyüme kısıtlılığı yapabilir.

Somatotrofik mekanizmalardan en önemlisi ise insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemidir. İnsülin, IGF-1 ve IGF-2' nin fetal büyüme ve kilo alımının regulasyonunda rol oynadığına dair kanıtlar vardır (273). İnsülin fetal pankreatik beta hücrelerinden ve primer olarak gestasyonun ikinci yarısında salgılanır. Somatik büyümeyi ve yağ depolanmasını stimule eder. IGF ise gebeliğin başından itibaren tüm fetal organlar tarafından salgılanır ve hücre bölünmesi ve diferansiyasyonunun potent stimulatörüdür.

Uteroplasental ve fetoplasental dolaşımın gelişimindeki bozukluğun da fetal büyümede rol oynadığı gösterilmiştir (274,275). Maternal plasental sirkülasyona

baktığımızda trofoblastlar spiral endometrial arterleri invaze eder ve onları dilate olmuş geniş uteroplasental arterlere dönüştürür. Sonuç olarak uteroplasental damarlardaki akım direnci giderek azalır ve intervillöz boşluğa akan maternal kan akımı artar. Uteroplasental arterler 3 fazda değişirler. Faz1: Trofoblastik invazyondan önce arterlerde bazı değişiklikler (dilatasyon, tunica medianın düz kaslarının kaybolması gibi) izlenir. Faz 2: İntertisyal trofoblastlar spiral arterleri çevrelerler ve arterlerin media tabakasında fibrinoid dejenerasyon olur. Faz 3: Trofoblastlar media tabakasının yerine geçerek arterleri invaze ederler. Bu invazyon desidua boyunca devam eder. Bu değişiklikler en çok plasentanın olduğu yerde gözlenir. İntervillöz kan akımı, ana olarak nitrik oksit, endotelin, adenozin, siklik guanozin monofosfat ve fetal atrial natri üretik peptid gibi parakrin faktörler ile düzenlenir (276).

Fetal büyüme kısıtlılığında uteroplasental arteryal vasküler değişimler vasküler direnci artıracak şekilde eksik kalır ve bu Doppler USG' de de izlenebilir. Maternal ve fetoplasental vasküler sistemdeki değişimler fetal büyümede önemlidir.

Trofoblastik invazyon ve spiral arterlerin yeniden yapılanmasıyla intervillöz perfüzyon artar. Bu yeniden yapılanma sürecindeki aksaklıklar da fetal büyümede sorun yaratır.

Trofoblastik invazyon ve vasküler yapılanmasında bu perivasküler desidual makrofajlar ve natural killer cell" (NK) önemli rol oynarlar. Bu mekanizmadaki değişiklikler yetersiz damarlanmaya, fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsiye yol açabilir (277,278).

Plasental transport sistemlerinin gelişmesiyle, maternal, plasental ve fetal kompartmanlar arasındaki endokrin haberleşme, plasental ve fetal büyümenin kombinasyonuna yardım eder. Plasental transport mekanizmasındaki düzensizlik de fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir. İn vitro yapılan insan plasentası deneylerinde büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde önemli iyon ve aminoasitlerin plasental transferinde azalma tespit edilmiştir (279). Preterm fetal büyüme kısıtlılığı olanlarda ise glukoz transport mekanizmasında sorun saptanmıştır (280). Plasental

besin transferinde IGF-2'nin rol oynadığına dair çalışmalar vardır (281). Plasental IGF-2 eksikliğinde, plasental boyutta ve geçirgenlikte azalma olduğu düşünülmektedir.

Leptin fetal pankreatik büyümeyi ve transplasental aminoasit ve yağ asidi transportunu uyarır. Dolayısıyla, fetal vücut yağ içeriği ve vücut oranlarının önemli bir modilatörü olabilir (282,283).

Özetle fetal büyüme, genomik ve çevresel mekanizmalarla düzenlenmektedir. Bunda sayısız medyatörler rol oynar.

İntrauterin Gelişme Geriliğinin İnsidans

Gelişmiş ülkelerde yenidoğanların %4-8'inde gelişmekte olan ülkelerde % 6-30'unda IUGR saptanmaktadır. IUGR insidansı populasyona göre farklılık gösterir (284).

İntrauterin Gelişme Geriliğinin Etyoloji

Bazı durumlar normal plasentasyonu etkileyebilir ve gebelik kaybı veya IUGR ile sonuçlanabilir. Bu durumlar, maternal, uterin, plasental ve fetal bozukluklar olarak sınıflandırılabilir ve plasentaya besin ve oksijen transportunu, plasentadan besin ve oksijen transferini, fetal alımı veya büyüme mekanizmalarının regülasyonunu etkileyebilir. Tekiz gebeliklerde, IUGR vakalarının çoğunda fetal anomaliler (kromozomal ve/veya anatomik) ve anormal plasental vasküler gelişim sorumludur (285-289). Genellikle etken ne kadar erken ortaya çıkarsa, azalmış hücre sayısı nedeniyle fetus simetrik olarak küçük gelişir ve etken genelde ciddi maternal vasküler hastalık, fetal infeksiyon veya kromozomal bozukluktur (290).

İntrauterin gelişme geriliğinin maternal sebepleri arasında, kronik böbrek hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar, hipertansiyon ve bazı trombofililer

bulunmaktadır. Agreve eden durumlar, sigara kullanımı, malnutrisyon ve ilaç kullanımını içermektedir (291).

Tablo 2.2. Kompartmanlara Göre İUGR Sebepleri (285).

Maternal faktörler	**Fetal faktörler**	**Plasental faktörler**	**Uterin Faktörler**
Kardiyopulmoner	İnfeksiyonlar	Ablasyo plasenta	Azalmış
Hastalıklar	Kalp hastalığı	Plasenta previa	Uteroplasental
Böbrek.hastalığı, Asidoz	Malformasyonlar	Çoğul gebelik	kan akımı
Otoimmün hastalıklar	Kromozomal	Tromboz, İnfarkt	Desidual
Vaskulopatiler	bozukluklar	Plasentitis, Ödem	Spiral
Diabetes mellitus	Osteogenezis	Koriamnionit	Arterlerin
Kronik hipertansiyon	imperfecta	Plasental kistler,	Ateroskleroz u
			Bağ doku
Preeklampsi		Korioanjioma	Hast.
Anemi, Ateş			
İlaçlar		Desiduitis	
Sigara, Alkol, Çevre			
Kirliliği			
Hemoglobinopatiler			
Malnutrisyon			
Yaşam stili			

İntrauterin Gelişme Geriliğinin Fetal Nedenleri

Genetik nedenler IUGR'de önemli bir yer tutar. IUGR olan fetusde majör konjenital anomali riski yaklaşık %8'dir (286). Otozomal trizomiler en sık rastlanan karyotip anomalisidir. Trizomi 21'lerde %30 oranında büyüme kısıtlılığı görülürken bu oran trizomi 18'de %90'dır. Erken başlangıçlı büyüme kısıtlılığı olanlarda trizomi 13 ve 18 olma riski yüksek bulunmuştur (292). IUGR ile beraber görülen konjenital malformasyonlar; merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, genitoüriner sistemi ve kas iskelet sistemini içerebilir. Yapılan bir çalışmada, konjenital malformasyonlu bebeklerin %22'sinde büyüme kısıtlılığı saptanmıştır (293). Herhangi bir malformasyon veya anöploidi olmadan da tek umbilikal arter varlığında büyüme kısıtlılığı görülebilir.

İntrauterin gelişme geriliği etyolojisinde fetal infeksiyonlar olguların %10'unda görülür (294). Suçlanan ajanlar sitomegalo virüs, rubella, herpes, varisella oster, sifilis, listeria monositogenez ve toxoplazmadır. Bakteriyel enfeksiyonların üyüme kısıtlılığı yaptığı yönünde bir kanıt yoktur, ancak subklinik enfeksiyon ve inflamasyonların koryoamnionite neden olarak fetal gelişimi etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca ekstragenital enfeksiyonlar da fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada annedeki periodontal enfeksiyonların preterm eyleme ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı gösterilmiştir (295).

Prematürite ile fetal büyüme kısıtlılığı arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, spontan preterm eylemlerde, 35. haftadan evvel doğanların %30'unun 10. persentilin altında olduğu, 37. hafta ve sonrasında doğanların ise sadece %4.5'inin 10. persentilin altında olduğu gösterilmiştir(296).

İntrauterin Gelişme Geriliğinin Plasental Nedenleri

Plasentanın yapı ve fonksiyonundaki bozukluklar IUGR'den sorumludur. Anatomik, vasküler, kromozomal ve morfolojik anomalileri IUGR sebebi olabilir.

Anormal kord insersiyonu-velamentöz insersiyon, plasental infarktlar, plasenta previa, sirkumvalette plasenta, çoğul gebelik, koryoanjioma IUGR'ne neden olabilir.

Tekiz gebeliklere göre çoğul gebeliklerde, her bir fetusun büyüme eğrisi farklılık göstermektedir. Çoğul gebelikler, 30-32. haftaya kadar tekiz gebeliklerdeki fetuslarla aynı büyüme eğrisine sahipken, sonradan ikizlerin büyümesi geri kalmakta ve fetus sayısı çoğaldıkça da büyümedeki kısıtlılık daha erken başlamaktadır (297). Tekiz gebeliklerdeki büyüme kısıtlılığı sebeplerinin yanında, çoğul gebeliklerde koryonisiteye de bağlı olarak büyüme kısıtlılığı riski artar. Monokoryoniklerde büyüme kısıtlılığı %30 oranında görülürken, dikoryoniklerde %20 oranında görülür. Artmış maternal serum alfa feto protein MSAFP veya hCG seviyesi büyüme kısıtlılığının risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve artış nedeni olarak da anormal plasentasyon gösterilmiştir (298).

Büyüme kısıtlılığı olan bazı vakalarda ise plasental mosaizm, tek umbilikal arter gibi intrinsik faktörler tespit edilmiştir. Bunların normal plasental alışveriş mekanizmasını bozduğu ileri sürülmüştür (299). Büyüme kısıtlılığında plasental yerleşimin de önemli olduğu tespit edilmiştir. Kanama yapmayan plasenta previa da bile riskin arttığı çünkü plesentanın aşağı yerleşimli olmasıyla besin transferinin yetersiz kaldığı gösterilmiştir.

İntrauterin Gelişme Geriliğinin Maternal Nedenleri

Fetusun intrauterin dönemdeki gelişimi fetus, plasenta ve anne arasındaki dengeye bağlıdır. Maternal vasküler yapının durumu fetuse besin taşınmasını sağlayacağı için önemlidir. Hipertansif hastalıklar fetuse besin desteğini kısıtlar ve IUGR'ye neden olur. Fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerin %30-40'ında annede hipertansiyon vardır. Annenin herhangi bir vasküler hastalığı fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir (Preeklampsi, otoimmün hastalıklar, kronik nefropati, diyabetes mellitus gibi). Preeklampside, 20-22. gebelik haftasında annenin spiral arteriollerinde, intimal kalınlaşma ile bu arteriollerin media tabakasında fibrinoid dejenerasyon, lümende daralma ve plasental yatakta daralma ile karakterize,

değişiklikler olur (300). Bu vakalarda genelde asimetrik fetal büyüme kısıtlılığı vardır.

Ward ve ark. (301) anjiotensinojen geninde olan mutasyonun, hem preeklampsi gelişiminde etkin olduğunu hem de fetal büyüme kısıtlılığıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Postural maternal hipotansiyon ve maternal hiperviskositeye bağlı plasental kan akımındaki azalma da ayrıca büyüme kısıtlılığına sebep olabilir. Gebeliğe bağlı hipertansiyonda, gebelikte olması gereken kan hacmindeki artışın olmadığı veya sirküle olan hacimde azalma olduğu ve bu azalma ile büyüme kısıtlılığının doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (302-304).

Gebelikte maternal otoimmün hastalıkların özellikle de vasküler yapıları tutan tiplerinin perinatal sonuçları kötüdür. Antifosfolipid antikor sendromu(AFAS) fetal büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Antifosfolipid sendromu olan annelerde, ölü doğum oranı artmıştır. Yapılan bir çalışmada doğum kilosu 10. persantilin altında olan bebeklerin annelerinin %24'ünde antifosfolipid antikor pozitif çıkmıştır (305).

Annenin kullandığı bağımlılık yaratan bazı maddelerin de fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Annenin sigara kullanımı fetal kilonun düşük kalmasına neden olur (306). Gebelikte alkol tüketimi fetal alkol sendromu veya fetal alkol spektrum hastalıklarına neden olabilir (307). Bu fetuslerde dismorfik özellikler ve mental retardasyonla beraber fetal büyüme kısıtlılığı olduğu görülmüştür. Yapılan son çalışmalarda maternal kokain kullanımının fetal büyümeyi yavaşlattığı tespit edilmiştir (308). Gebenin kullandığı pek çok terapötik ajanın fetal büyüme kısıtlılığına neden olabildiği gösterilmiştir. Bunların arasında antineoplastik ajanlar, antikonvülzanlar, beta blokerler ve steroidler sayılabilir. Pratikte bu ilaçları kullanırken fayda/zarar hesabı ve alternatif tedaviler göz önüne alınmalıdır. Annenin beslenme yetersizliğinin, fetal büyümeyi bulunduğu gestasyonel haftaya ve malnutrisyonun derecesine bağlı olarak etkilediği gösterilmiştir (309).

İntrauterin Gelişme Geriliği ile İlişkili Perinatal Mortalite ve Morbidite

İntrauterin gelişme geriliğinde artmış fetal ve neonatal mortalite ve morbidite görülür. Perinatal bakımdaki bütün gelişmelere rağmen IUGR'de perinatal mortalite halen yüksektir. Perinatal mortalitenin değerlendirilmesinde değişik sınıflamalar kullanılmaktadır. Bunlar içinde, Wigglesworth'un patofizyolojik sınıflaması en sık kullanılandır. Bu sınıflamada konjenital anomaliler, açıklanamayan antepartum fetal kayıplar, intrapartum sebeplere bağlı ölümler, immünite, infeksiyon, diğer spesifik sebeplere bağlı nedenler, travma, ani fetal ölümler ve anklasifiye sebepler başlıca grupları oluşturmaktadır. Bu sınıflandırma dışında, Bound ve arkadaşlarınca tanımlanmış, fetal ve neonatal sınıflama ve revize edilmiş Aberdeen sınıflamaları diğer kullanılan klasifikasyonlardır.

Termde 1500-2500 gr arasında doğan bebeklerde perinatal mortalite 10. ve 50. persentil arasında doğanlara göre 5-30 kat fazladır (310). Doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan olgularda gebelik haftası ilerlemesine rağmen fetal ağırlığın artmaması fetal mortalite oranını artırır. Genel olarak fetal mortalite oranı neonatal mortalite oranına göre % 50 daha fazladır ve gelişme geriliği olan erkek fetuslerde kızlara göre daha fazla mortalite oranı izlenmektedir. Preterm doğanlarda gelişme geriliği varsa mortalite insidansı daha yüksektir (311). İntrapartum fetal distress insidansı simetrik gelişme geriliği olanlarda %40-50 civarındadır (312).

Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli bulgulardandır. Doğum ağırlığı gestasyonel yaş ve fetal gelişime bağlıdır. İntrauterin gelişme geriliği ile birlikte doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, pulmoner hemoraji, hiperviskozite sendromu, hipotermi, hipoglisemi gibi yenidoğan komplikasyonları çok daha sık olarak görülmektedir (313,314). Bu olgularda serebral palsi görülme ihtimali de daha fazladır (315).

Perinatal komplikasyonların bir kısmı, engellenebilir komplikasyonlardır. Bu nedenle IUGR'nin erkenden tanımlanması çok yararlıdır. Ancak erken tanımlamada kullanılan yeterli bir çalışma halen bulunamamıştır.

İntrauterin Gelişme Geriliğinin Taranması ve Tespiti

Gebelik yaşının tam olarak ortaya konması, IUGR tanısında en önemli hususdur. Bu amaçla menstrüel hikâyenin doğru olarak alınması önem kazanır. Özellikle maternal IUGR sebepleri açısından anne adayının genel sağlık değerlendirilmesinin yapılması ve olası hastalıkların belirlenmesi, bu riski taşıyan gebe popülasyonunun ortaya konmasında oldukça önemlidir.

İntrauterin gelişme geriliği, gestasyonel yaşa göre eşik değerin altında bir fetusun varlığıdır. Eğer fetusta büyüme geriliği şüphesi varsa ölü doğum, oligohidroamnios, fetal stres, düşük APGAR skoru, umbilikal arterde pH' nın 7' nin altında olması gibi olasılıklar artar. Ayrıca yenidoğanlarda polistemi, hipoglisemi, apne, sepsis, neonatal ölüm gibi risklerde artış vardır. Bu bebekler hayatın ilerleyen dönemlerinde nörolojik hasar kalması, hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini taşırlar (316). Dolayısıyla komplikasyonlara yol açmadan antenatal tanı konması önemlidir. Hem ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) hem de RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologist) fetusun büyümesini sınıflandırmak için bazı eşik değerleri bildirmiştir (317). Bunlar 25., 15., 10., 5., 3. ve 2.5 persentiller veya populasyon ortalamasından 2 SD' nin altında olmasıdır. Özellikle persentil belirtilmemişse fetal büyüme kısıtlılığı, 10. persentil ve altında bir büyümeyi tanımlar (318).

Geçmişte maternal kilo alımı ve fundus yüksekliği gibi parametreler fetal büyümenin izlenmesinde kullanılırdı. Belizan ve ark. (319), simfisiz pubisten fundusa kadar yapılan ölçümlerin gestasyonel yaş ile bağlantılı olduğunu göstermiş ve beklenenden 4cm veya daha altında bir ölçümü büyüme kısıtlılığı olarak değerlendirmişlerdir. Persson ve ark. (320), fetal büyüme kısıtlılığı değerlendirmesinde fundal yükseklik ölçümünün sensitivitesini %27, pozitif prediktif değerini ise %18 olarak bulmuşlardır. Hem ACOG hem de RCOG fetal büyüme kısıtlılığı riski olanlarda veya fundal yüksekliğin az arttığı olgularda fetal boyutun USG ile ölçümünü önermektedir (318). Fetal gelişmenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan tetkik ultrasonografidir.

İntrauterin Gelişme Geriliğinin Ultrasonografik Teşhisi

Ultrasonografik biometri, fetal gelişme bozukluklarının tanısında önemli bir diagnostik araçtır. Fetal büyüme kısıtlılığının hem taranmasında, hem teşhisinde gestasyonel haftanın belirlenmesi gerekmektedir. Tüm fetal ölçümler gestasyonla değiştiği için, tahmini ölçümlerin doğru persentil aralıklarıyla kıyaslanması için, doğru gestasyonel haftanın saptanması ilk adım olmalıdır. Menstrual hikaye ile gestasyonel yaş belirlenmesi her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Gestasyonel haftanın tespitinde pek çok yöntem kullanılsa da erken USG ölçümleri doğruya en yakın bilgileri vermektedir. İlk trimesterde baş-pop mesafesi (CRL) ölçümü gestasyonel hafta tayininde en doğru yöntemdir (321).

Gestasyonel hafta saptandıktan sonra fetal anatomi, amniyotik fluid indeks (AFİ), fetal büyüklük ölçümleri, son ölçüm sonrasındaki interval büyüme, fetoplasental ünitenin Doppler ölçümleriyle (umblikal ve uterin arterler) fonksiyonel değerlendirmesi, ultrasonografik çalışmalarla belirlenmelidir.

Gestasyonel hafta tahmininde kullanılan ilk USG parametresi BPD'dir. Baş çevresi HC ise, BPD'den veya occipitofrontal çaptan ölçülebilir. Bu parametrenin en önemli avantajı, gestasyonel hafta tespitinde BPD veya son adet tarihine göre en az hata payına sahip olmasıdır (321). FL ölçümü ise ikinci trimester ve sonrasında gestasyonel hafta tahmininde en önemli ve doğru sonucu vermektedir. AC tek başına bir ölçüm olarak fetal kilo ile en iyi korelasyon gösteren parametredir, bu yüzden gestasyonel hafta tahmininde en az doğruluğu olan parametredir. Ayrıca 14-28. haftalar arasında serebellar hemisferlerin transvers çapı milimetre cinsinden gestasyonel haftayla uyumlu bulunmuştur (322). Büyüme kısıtlılığı şüphesi olan fetuslarda yapılan ölçümlerde, transserebellar çapın büyüme kısıtlılığından etkilenmediği görülmüştür (323). Birçok araştırmacı, tek parametre yerine çoklu USG parametrelerin kullanılmasıyla, gestasyonel hafta tahmininde daha doğru sonuçlar alındığını göstermiştir. Tüm ölçüm tekniklerinin gestasyonel hafta arttıkça doğruluk payı azalsa da, FL'nin en az etkilendiği gösterilmiştir.

Gestasyonel haftanın belirlenmesinden sonra fetal büyüme kısıtlılığının antenatal teşhisinde en sık kullanılan parametre, tahmini fetal ağırlığın (EFBW) hesaplanmasıdır. Fetal büyüme kısıtlılığının en sık kullanılan tanımı ise fetal ağırlığın gestasyonel haftaya göre 10. persentilin altında olmasıdır (321). Haftalara göre fetal ağırlık percentil değerleri Tablo 2.3. de gösterilmiştir.Fetal ağırlığın tahmini için pek çok formül geliştirilmiştir. Bu formüllerin hepsinde AC ölçümü yer alır. Yani fetal kilonun tahmininde AC ölçümünün çok büyük etkisi vardır. En sık kullanılan formüller, Shepard ve Hadlock'ın geliştirdiği formüllerdir (324). Fetal büyümeyi değerlendirmede en iyi yöntem tahmini fetal ağırlığın, beklenen yani lması gereken fetal ağırlıkla karşılaştırılmasıdır. Standardize edilmiş eğrilerle karşılaştırıldığında ağırlık persentilleri elde edilebilir. Tahmini fetal ağırlık ölçümlerinde de seriler arasında farklar vardır. Maternal, etnik ve fetal değişkenlere göre planlanan büyüme potansiyeli referans aralıkları, en doğru bilgiyi sağlayacaktır.

Fetal büyümenin takibinde amniotik sıvı indeksi(AFİ) de önemlidir. Çünkü kabaca amniotik sıvı volümü fetal büyümenin bir ölçüsüdür. Kronik fetal hipoksemi fetal büyüme kısıtlılığı yanında oligohidroamniosa da neden olur ve bu ikisinin birlikteliği intrauterin büyüme kısıtlılığı teşhisini destekler. Oligohidroamniosun önemli bir nedeni ise fetal böbreklerin perfüzyonunun azalması ve azalmış idrar üretimidir. Amniotik sıvı indeksi(AFİ), uterusun hayali eşit, dört kadrana bölündükten sonra her kadrandaki maksimum vertikal amniotik cep ölçümlerinin toplamıdır ve ilk olarak Phelan ve ark. (325) tarafından tanımlanmıştır. Tek kadranda ölçülen en büyük vertikal amniotik cebin <2 cm olması veya dört kadran toplamının <5 cm olması oligohidroamnios olarak tanımlanmaktadır.

Klinik uygulamada, anormal büyümeden şüphelenildiğinde tek bir ölçüm yerine seri USG ölçümleri yapılması daha uygundur. Çünkü fetal büyüme dinamik bir süreçtir ve statik tek ölçüm yapılması yanlış değerlendirmeye neden olabilir. Önerilen izlem aralığı 3 haftadır. Daha kısa süre aralıklarla değerlendirme yapılırsa yanlış pozitif tanı olasılığı artmaktadır (326,327).

Günümüzde obstetriğin en önemli amaçlarından biri perinatal morbidite ve mortalite riskinin arttığı, gelişme geriliği olan fetuslerin saptanmasıdır. Fetal biometri ve amniyotik sıvı ölçümüyle beraber antenatal kalp hızının monitörizasyonu gelişme geriliği olan fetuslerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (328). Doppler ultrasonografi anormal uteroplasental ve/veya fetal dolaşımla beraber olan fetal gelişme geriliklerini saptayabilen non invazif tekniktir (329-331).

Tablo 2.3. Haftalara göre fetal ağılık percentil aralıkları (332)

	Persantil				
Yaş(hafta)	5.	10.	50.	90.	95.
20	249	275	412	772	912
21	280	314	433	790	957
22	330	376	496	826	1023
23	385	440	582	882	1107
24	435	498	674	977	1223
25	480	558	779	1138	1397
26	529	625	899	1362	1640
27	591	702	1035	1635	1927
28	670	798	1196	1977	2237
29	772	925	1394	2361	2553
30	910	1085	1637	2710	2847
31	1088	1278	1918	2986	3108
32	1294	1495	2203	3200	3338
33	1513	1725	2458	3370	3536
34	1735	1950	2667	3502	3697
35	1950	2159	2831	3596	3812
36	2156	2354	2974	3668	3888
37	2357	2541	3117	3755	3956
38	2543	2714	3263	3867	4027
39	2685	2852	3400	3980	4107
40	2761	2929	3495	4060	4185
41	2777	2948	3527	4094	4217
42	2764	2935	3522	4098	4213
43	2741	2907	3505	4096	4178
44	2724	2885	3491	4096	4122

Oligohidroamnioz

Amniyon Zarı

Koryonu oluşturacak hücreler blastosist oluşumunun hemen ardından belirirken, amniyon kesesi, gebeliğin 7-8. günlerinde şekillenmiş embriyonun dorsal yüzeyinde ortaya çıkar. Amniyon kesesi, içinde yer aldığı koryon kesesine oranla çok

hızlı büyür ve amniyon zarı ile koryon kaynaşarak amniyokoryonik zarı oluşturur. Normal koşullarda koryonun tümünü, plasentayı ve kordonu döşer. Zarların mitotik aktiviteyle büyümesi yaklaşık 28. gebelik haftasına kadar sürer. Bundan sonra kesenin büyümesi, bu dokunun gerilmesiyle gerçekleşir (339).

Amniyon zarı, bazal lamina üzerine oturmuş amniyon epitel hücreleri (amniyoblast) ve bunun altında çok ince bir bağ dokusunun oluşturduğu stromadan oluşmuştur. Amniyon epitelyum hücrelerinin şekilleri değişkendir. Yassı, kübik, prizmatik veya bazal bölümü dar apikalde geniş şekilde olabilirler. Amniyotik zar, amniyon sıvısını ve fetüsü enfeksiyonlara karşı bir bariyer görevi yaparak korur (340).

Amniyon Sıvısı

Amniyon sıvısı fertilizasyonun 12. gününden itibaren oluşmaya başlar. 10. Gebelik haftasında 30 ml, 16-20. gebelik haftalarında 300±100 ml, 37. gebelik haftasında ortalama 800 ml kadardır; 38. gebelik haftasından itibaren hafif bir azalma gösterir, 40. Gebelik haftasından sonra haftada %8 oranında azalır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Amniyotik sıvı volümünün haftalara göre değişimi (341).

Hafta	Ml
12. hft	50
16. hft	200
28. hft	1000
36. hft	900
40. hft	800

Gebeliğin başında amniyon sıvısının içeriği ekstrasellüler sıvı ile aynıdır. Amniyon sıvısının birinci trimesterde major kaynağı amniyotik membrandır. Gebelik ilerledikçe, bu sıvının büyük bölümü anne kanının plasental membranlardan süzülmesiyle oluşmaktadır. Keratinizasyona kadar fetus derisi amniyon sıvısı

dinamiğinde, sıvı ve diğer küçük moleküllerin transferinde rol oynar. Fetal yutma ve solunum harketleri de amniyon sıvısının dinamiğinde etkilidir. Gebeliğin son aylarında ise, buna fetusun günde yarım litreden fazla idrarı eklenmektedir. Amniyon sıvı hacmi gebelik haftası ilerledikçe uterus hacminin azalan bir kısmını oluşturur (16. haftada %50 iken, 40. haftada %17‟ye düşer). Amniyon sıvısının %99‟u sudur, geri kalan %1‟i inorganik tuzlar, organik maddeler ve fetustan dökülen epitel hücrelerinden oluşur (342).

Amniyon Sıvısının Fonksiyonu

Amniyon sıvısı fetusun simetrik büyümesi konusunda önemli bir role sahiptir. Ayrıca amniyon zarının fetusa yapışmasını önleyerek ve fetusu dışarıdan gelecek travmalara karşı koruyarak bir koruma fonksiyonu da üstlenmiştir.

Fetusun vücut ısısı termoregülasyonunda ve fetal akciğer maturasyonunda rol oynar. Fetusun serbestçe hareket etmesine olanak sağlayarak kas-iskelet sisteminin gelişmesine katkıda bulunmak gibi çok çeşitli fonksiyonları mevcuttur.

İlk trimesterde fetusun büyümesiyle amniyon sıvısında da bir artış görülmektedir ve bu dönemde fetal ağırlık ile amniyon sıvısı arasında yakın bir korelasyon vardır. Osmolalite, sodyum, üre ve kreatinin miktarları açısından maternal serum ile amniyon sıvısı arasında pek fark yoktur. Bu da amniyon sıvısının bir yerde maternal serumun bir ultrafiltratı olduğunu gösterir. Ultrasonografik tetkikler gebeliğin birinci yarısında fetusun miksiyon yaptığını göstermiştir. Amniyon sıvısının volümünü hesaplamak için birçok yöntem tarif edilmişse de bunların içinde en çok kabul göreni Phelan ve arkadaşlarınınkidir (343). Bu teknikte en geniş dört ayrı plandaki cep derinliği vertikal olarak ölçülür ve toplanır. Gebelik haftalarına göre değişim Tablo 2.5 de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Normal gebelikte amniyon sıvısı indeks persantilleri (mm) (344).

Hafta	2.5 Persantil	5. Persantil	50. Persantil	95. Persantil	97.5
16	73	79	121	185	210
18	80	86	133	202	220
20	86	93	141	212	230
22	89	97	144	216	235
24	90	98	147	219	238
26	89	97	147	223	242
28	86	94	146	228	249
30	82	90	145	234	258
32	77	86	144	242	269
34	72	81	142	248	278
36	68	77	138	249	279
38	65	73	132	244	275
40	63	71	123	214	240
42	63	69	110	175	192

Oligohidroamniosun Tanım ve Etyoloji

Amniyon sıvı volümünün 500 ml altında olmasıdır, anhidramniyos ise amniyon sıvısının çok az olması veya tamamen yokluğudur. Ultrasonografide AFI<5 cm veya sadece vertikal bir cep 2 cm‟den az ise oligohidramniyos olarak tanımlanır. Insidans: Ortalama 1/50 olarak verilmiştir (345).

Oligohidroamniyos Nedenleri (346)

a. Plasental:

- Plasental yetmezlik
- Ablasyo, ikizden ikize transfüzyon

b. Maternal:

- Hipertansiyon
- Diyabet

c. Fetal:

- Kromozom anomalileri,
- Konjenital anomaliler, (üriner traktus ve kloaka malformasyonları: renal

agenesis ve obstrüksiyonlar)

- Gelişme geriliği,
- In utero mort fetus,
- Postterm gebelik

d. İlaçlar:

- Prostaglandin sentez inhibitörleri
- ACE inhibitörleri

e. İdiopatik

Oligohidroamnios Klinik Tablo

Uterus gebelik haftasına göre küçüktür. Sezaryen oranı ve düşük apgar skoru yüksek orandadır (347). Oligohidramniyos çok erken dönemde saptanmış veya major anomali tespit edilmiş ise prognoz kötüdür (%54-83) ve doğum endikasyonu olabilir. Hasta izleminde amniyon ceplerinin saptanması, konjenital anomalileri ekarte etmek, fetal gelişme geriliğini ve prezantasyonunu belirlemek için ultrasonografik tetkik önemlidir (348).

a) Komplikasyonlar

-**Pulmoner Hipoplazi:** Akciğerin gelişmesi için amniyon sıvısının varlığı esastır.

-**Anormal Fetal Gelişim:** Uterus duvarının kompresyonu nedeniyle fetal kısımların sıkışması (349).

-**Fetusun Anormal Duruşu ve Prezantasyonu:** Görüntülemenin daha iyi olması ve kordon komplikasyonlarının azaltılarak fetal distresin önlenmesinde amniyoinfüzyon bir seçenek olarak önerilmektedir (Oosterhof ve ark 2000). Hidrasyon konusu tartışmalı olmakla birlikte oral veya parenteral hidrasyonun yeri olabilir. Özellikle çeşitli nedenlerden dolayı dehidrate olan gebelerde rehidrasyonun yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (350).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Mart 2015- Ocak 2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 18-45 yaş arası , 50'si preeklampsi, IUGR , oligohidroamnios gibi plasentasyon bozukluğu ile birlikte olan gebelik sonucu gelişebilecek problemler tespit edilen ve 50'si plasentasyon bozukluğu taşımayan sağlıklı gebe olmak üzere toplam 100 gebe dahil edildi. Hasta grubu ayrıca preeklampsi gelişen, ,IUGR ve oligohidroamnios gelişen, izole IUGR ve izole oligohidroamnios tespit edilen kişiler olarak dört kategoride sınıflandırıldırılarak histopatolojik veriler karşılaştırıldı.Preeeklampsi tespit edilen hastalar 34 hafta önce ve sonra gelişmesine göre erken –geç başlangıçlı preeklampsi grupları olarak sınıflandırılıp histopatolojik verileri karşılaştırıldı. Çalışma gözlemsel vaka kontrollü olarak dizayn edildi.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan 80558721/41 no'lu kararı ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı. Kan basıncı Working Grup'da belirtildiği üzere 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı ≥140/90 mmHg olan gebeler hipertansif olarak değerlendirildi. Spot idrar analizinde ≥1 pozitif proteinüri veya 24 saatlik idrar proteini ≥300 mg/dl saptanan gebeler preeklampsi tanısı konularak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve erken dönemde yapılan ultrasonografik ölçümlerle bulunan değerler onaylandı. Son adet tarihini bilmeyen hastalarda erken dönemde yapılan ultrasonografi ile saptanan gebelik haftası dikkate alındı.

Tüm olgularda; ultrasonografik olarak biparietal çap, femur uzunluğu, abdominal çevrenin ölçüleri kullanılarak tahmini fetal ağırlıklar not edildi. Ayrıca amniotik sıvı indeksleri ve plasenta yerleşimleri kaydedildi. Ultrasonografide 4

kadranda amniotik sıvı vertikal olarak ölçüldü. Dört kadran toplamının 2.5 percentil altında oligohidramnios olarak değerlendirildi.

Tahmini fetal ağırlığı 10. persentilin altında olanlar ise intrauterin gelişme geriliği tanısı ile çalışma grubuna dahil edildi

Kronik hipertansiyon gebeler, kronik böbrek yetmezliği olan gebeler ,otoimmun hastalık, diyabet, hiperkolesterolemi ve izole kcft yüksekliği olan, izole preoteinürisi olan,trombofili öyküsü olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Trombosit sayısı ve karaciğer enzim düzeylerini etkileyecek bilinen bir hastalığının olmamasına dikkat edildi. Serolojik olarak inutero enfeksiyonu olduğu saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm gebelerin anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı ve ultrasonografik ölçümlerine göre fetal gelişimleri değerlendirildi.

Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların plasentaları klinik özelliklerini belirtir formu ile birlikte üniversitemiz Patoloji A.B.D'na teslim edildi. Hematoksilen-eozin ile boyanmış olan tüm preparatlar; plasentada koranjiozis, akut koryoamnonit,kronik villitis, trombüs,funisit, villöz hipoplazi ,sinsityal düğümlenme, intervillöz fibrin birikimi , masif perivillöz fibrin birikimi varlığı açısından üniversitemiz Patoloji A.B.D. 'de çalışmakta olan ,çalışmanın dizaynı aşamdasında Patoloji A.B.D tarafından belirlenen öğretim görevlisi patologlar tarafından değerlendirildi ve sonuçlar kaydedildi.

Plasentaların Histopatolojik Hazırlanma Metodu

Patoloji laboratuarına ulaşan plasentalar 0.5-1 cm kalınlığında dilimlenerek %10'luk formaldehit içine alındı ve 24 saat kadar fikse edildi. Daha sonra makroskopik incelemede hematom formasyonu, infarktus gibi alanlar ve anormal görünen bölgelerden örnekler alındı. Anormal görüntü yok ise plasentadan

3 örnek, göbek kordonu ve amniyon zarından 1'er örnek olmak üzere toplam 5 örnek alındı. 16 saatlik tespit işlemi sonrası dokular parafin bloklara gömüldü ve 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak rutin hematoksilen&eozin ile boyandı. Boyama öncesinde preparatlar 60 santigrad sıcaklığındaki etüvde 30 dakika bekletildikten sonra ksilole alınarak deparafinize edildi. Boyama işleminde önce preparatlar %70, %90, ve %95'lik alkol kaplarında 20'şer dakika bekletildi. Yıkama sonrası hematoksilende 2 dk, asit alkolde 5 saniye muamele edildikten sonra yıkandı ve eozin boyasında 30 saniye bekletildi. Ardından sırasıyla %95, %90 ve %70'lik alkolde 15'er dk, ksilolde toplam 30 dk bekletilerek entellan yardımıyla lamel ile kapatıldı.

Plasentasyon bozukluğunu açıklayacak bulgular için aranan şartlar aşağıda belirtilmiştir:

1. Oligohidramnioz: gebelik haftasına göre 5 persentil altında saptanan amniyotik sıvı indeksi.
2. İntrauterin gelişim geriliği: Gebelik haftasına göre 10 persentil altında saptanan doğum kilosu
3. Preeklempsi: altı saatlik aralarla yapılan en az iki tansiyon arteriyel ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde ve 24 saatlik idrarda protein miktarının 300 mg/dl üzerinde olması
4. Eklampsi: yukarıda tarif edilen preeklampsi kriterlerine epileptik nöbet eklenmesi.
5. HELLP sendromu: yukarıda tarif edilen preeklampsi kriterlerine karaciğer fonksiyon testi yüksekli i (Aspartat transaminaz:>41 U/L - Alanin transferaz: >34 U/L) ve trombosit sayısında düşmenin (<150.000 mm^3) eşlik etmesi.
6. Ablasyo plasenta: sezaryen sırasında klinik olarak ablasyo plasenta düşünülerek histopatolojik incelemeye gönderilen plasentalarda retrokoryonik hematom bulunması.

İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare ve Fisher Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p<0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 50 kontrol 50 hasta grubu olmak üzere 100 hasta dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması 28.7±6.9 kontrol grubunda 28.6±5.4, gravida çalışma grubunda ortalama 1.86±1.12, kontrol grubunda 2.28±1.34, parite hasta grubunda 0.48±0.70 kontrol grubunda 1.0±0.98, abortus sayısı hasta grubunda 0.38±0.69, kontrol grubunda 0.28±0.83, yaşayan çocuk sayısı hasta grubunda 0.48±0.70 kontrol grubunda 0.92±0.89, 1. Dakika APGAR skoru hasta grubunda 7.9±2.0 kontrol grubunda 8.0±1.5 , 5. Dakika APGAR hasta grubunda 9.2±1.7 kontrol grubunda 9.4±0.7, bebek doğum ağırlığı hasta grubunda 2152±805 gr kontrol grubunda 3049 ±0.54 gr, fetal persentil dağılımı hasta grubunda 14.2±18.8 kontrol grubunda 48.7±26.4 , doğumdaki gebelik haftası hasta grubunda 35.3±3.6 hafta kontrol grubunda 36.9±2.6 hafta, plasenta ağırlığı hasta grubunda 488.8±166.6 gr kontrol grubunda 605.5±131.3 gr olarak tespit edildi.hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılan parametrelerinden istatistiksel olarak; parite sayısı kontrol grubu lehine yüksek (p=0.004), yaşayan çocuk sayısı kontrol grubu lehine yüksek (p=0.008), doğum ağırlığı kontrol grubu lehine yüksek(p=0.001), fetal ağırlık persentili kontrol grubu lehine artmış (p=0.001), doğumdaki gebelik haftası kontrol grubu lehine artış(p=0.020), plasenta ağırlığı kontrol grubu lehine yüksek (p=0.001) olarak tespit edildi .Yaş (p=0.60), abortus sayısı(p=0.169), 1. Dakika APGAR skoru(p=0.506), 5. Dakika APGAR skoru(p=0.291) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta Grubu (n=50)	**Kontrol Grubu (n=50)**	**P**
Yaş	28.70 ± 6.90	28.60 ± 5.40	0.849*
Gravida	1.80 ± 1.10	2.20 ± 1.30	0.060*
Parite	0.48 ± 0.70	1.00 ± 0.98	0.004*
Abortus	0.38 ± 0.69	0.28 ± 0.83	0.169*
Yaşayan	0.48 ± 0.70	0.92 ± O.89	0.008*
1. Dakika APGAR	7.90 ± 2.04	8.02 ± 1.54	0.506*
5. dakika APGAR	9.20 ± 1.79	9.40 ± 0.72	0.291*
Doğum Ağırlığı	2151.00±805.00	3049.00±545.00	<0.001*
Fetal AğırlığaGöre Persentil	14.20 ± 18.80	48.70 ± 26.40	<0.001*
Gebelik Haftası	35.30 ± 3.60	36.90 ± 2.60	0.200*
Plasenta Ağırlığı	488.80 ± 166.00	605.50 ± 131.00	<0.001*

* Mann-Whitney U Testi

APGAR skorları (0-4)-(5-7)-(8-10) şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldığında 1. Dakika APGAR skoru (p=0.314) (Tablo 4.2.) ve 5. Dakika APGAR skoru(p=0.232) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi(Tablo 4.3.)

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Grubu 1. Dakika APGAR Skoru

		Hasta Grupları		
		Hasta Grubu (n=50)	**Kontrol Grubu (n=50)**	**P**
1. Dakika APGAR	**0 – 4**	5 (%10.0)	2 (%4.0)	0.314*
	5 – 7	5 (%10.0)	9 (%18.0)	
	8 – 10	40 (%80.0)	39 (%78.0)	
Toplam		50 (%100.0)	50 (%100.0)	

* Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol grubu 5. Dakika APGAR Skoru

		Hasta Grupları		
		Hasta Grubu (n=50)	**Kontrol Grubu (n=50)**	**P**
5. Dakika APGAR	**0 – 4**	2 (%4.0)	0 (%0.0)	0.232*
	5 – 7	3 (%6.0)	1 (%2.0)	
	8 – 10	45 (%90.0)	49 (%98.0)	
Toplam		50 (%100.0)	50 (%100.0)	

* Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

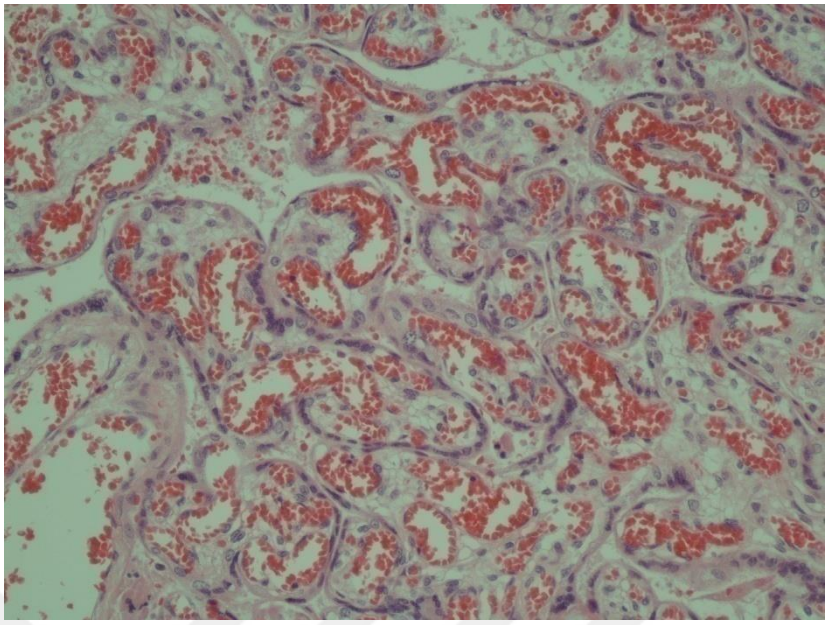
Çalışma grubundaki tüm seçili gebelerin doğum şekillerine göre dağılımlarına bakıldığında; vajinal doğum ile gebeliği sonlandırılan hasta grubunda 6(%12),kontrol grubunda 7(%14), sezaryen ile gebeliği sonlandırılan hasta grubunda 44(%88) kontrol grubunda 43(%86) kişi mevcuttu. (Tablo 4.4.) İki grup arasındaki doğum şekli istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.0)

Tablo 4.4. Çalışma Gruplarının Doğum Şekline Göre Dağılımı

		Çalışma Grupları		
		Hasta Grubu (n=50)	**Kontrol Grubu (n=50)**	**P**
Doğum Şekli	**Vajinal Doğum**	6 (%12.0)	7 (%14.0)	1.0*
	Sezaryen	44 (%88.0)	43 (%86.0)	
Toplam		50 (%100.0)	50 (%100.0)	

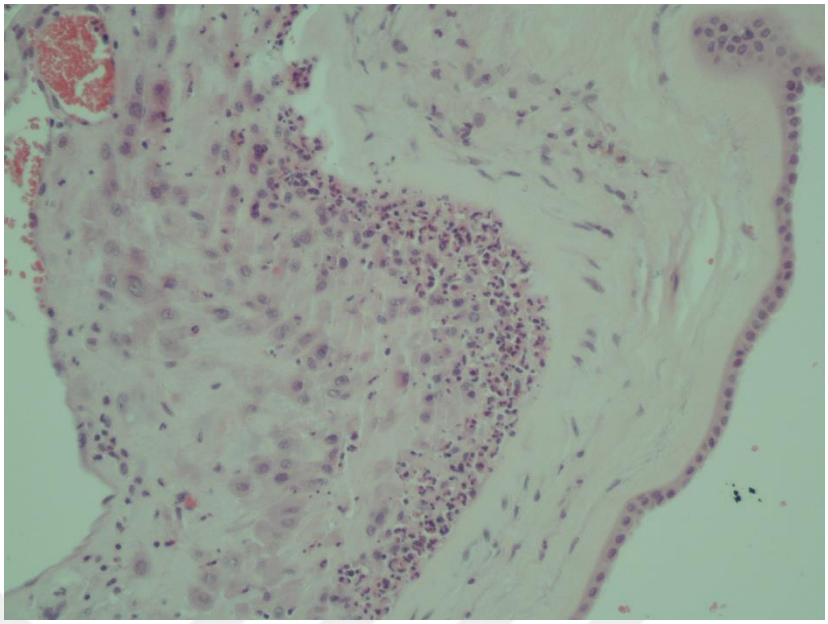
* Pearson Ki-Kare Testi

Çalışmaya kabul edilen gebelerden hasta grubu ve kontrol grubu arasında yapılan plasentanın histopatolojik karşılaştırmasında koranjiozis (Şekil 4.1.) hasta grubunda 6 (%12) kontrol grubunda 18 (%36) hastada gözlendi (p=0.010)kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış bulundu.



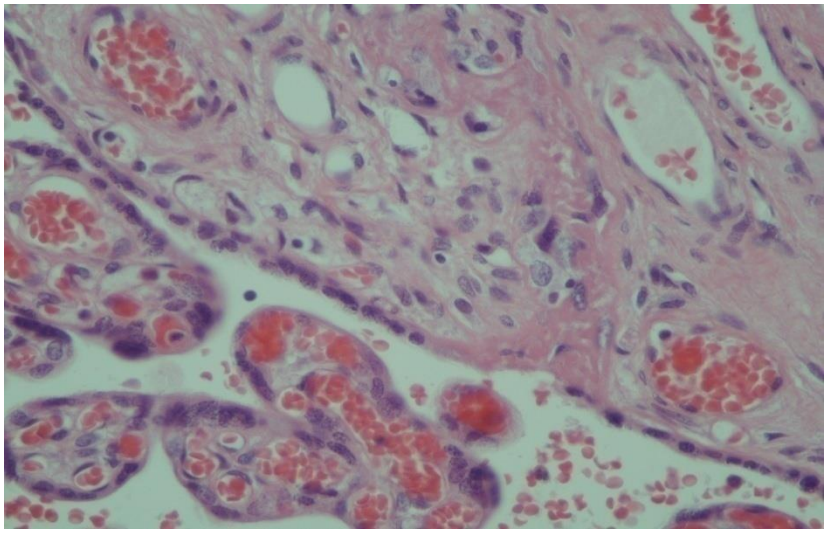
Şekil 4.1. Koranjiosiz: Villus yapılarında 10'dan fazla damar yapısının varlığı gözlenmektedir. (HE x 200).

Akut koryoamnionit (Şekil 4.2.) hasta grubunda 3(%6) kontrol grubunda 7(%14)hastada gözlendi(p=0.318)istatistiksel olarak anlamlı değildi.



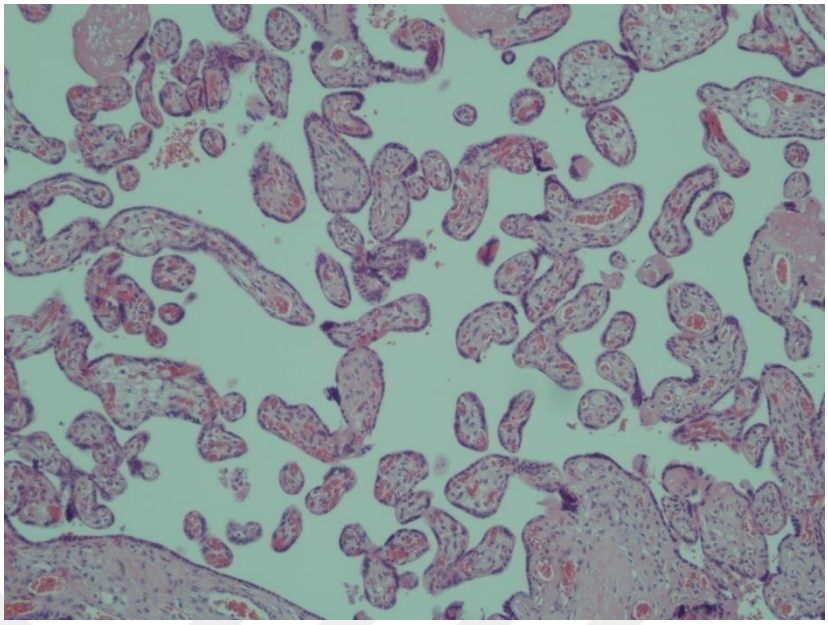
Şekil 4.2. Akut Koryoamnionit; koryon-amniyon bileşkesinde nötrofilik infiltrasyon mevcuttur (HE x 200)

Kronik villitis (Şekil 4.3) hasta grubunda 3 (%6) kontrol grubunda 3 (%6) hastada gözlendi (p=1.0) istatistiksel olarak anlamlı değildi.



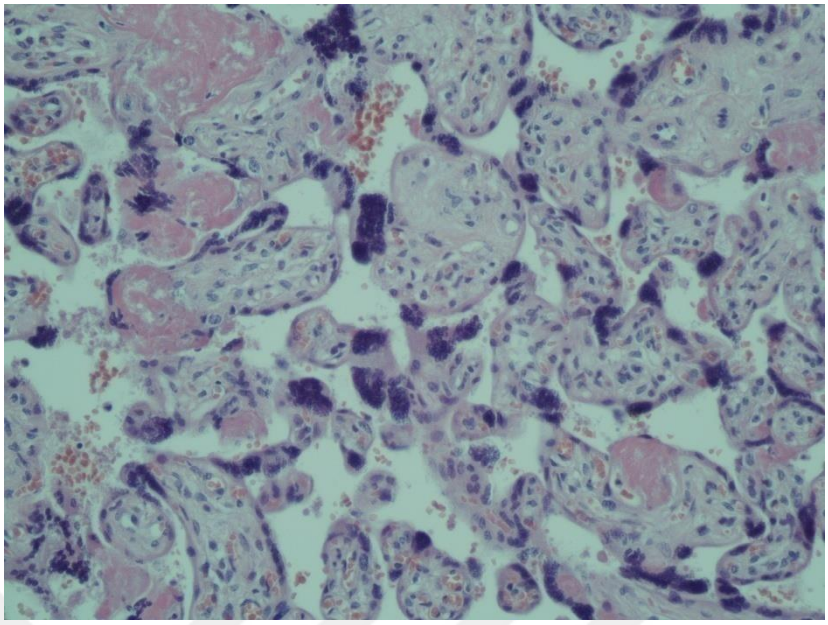
Şekil 4.3. Kronik villitis :Villus yapılarında stromada az sayıda lenfosit ve histiyosit gözlenmektedir (HE x 400)

Villöz hipoplazi(Şekil 4.4.) hasta grubunda 6(%12) kontrol grubunda 5 (%10) hastada gözlendi (p=1.0)istatistiksel olarak anlamlı değildi.



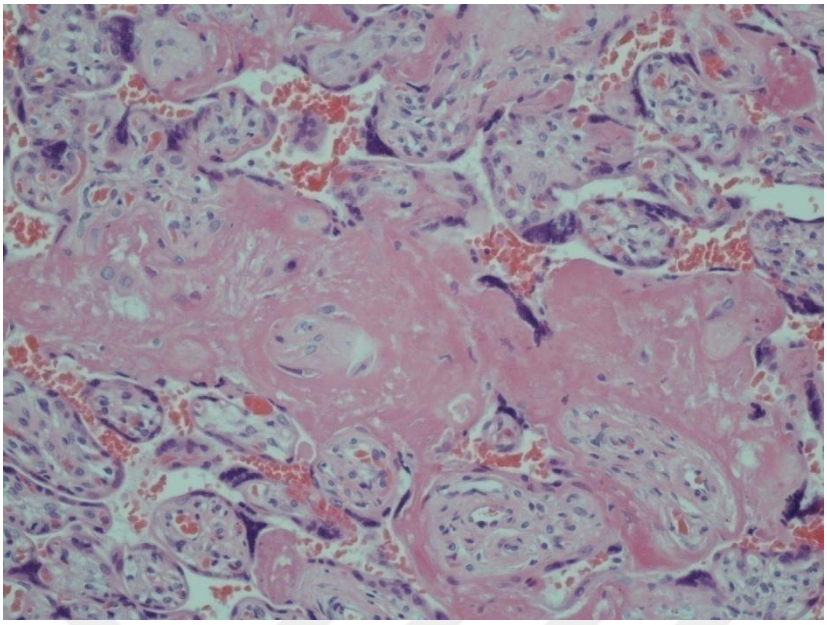
Şekil 4.4. Villöz hipoplazi ; küçük boyutlu ve az sayıda damar yapısı içeren villuslar dikkati çekmektedir (HE x 100).

Sinsityal düğümlerde artış (Şekil 4.5.) hasta grubunda 49(%98), kontrol grubunda 43(%96)hastada gözlendi (p=0.059) istatistiksel olarak anlamlı değildi.



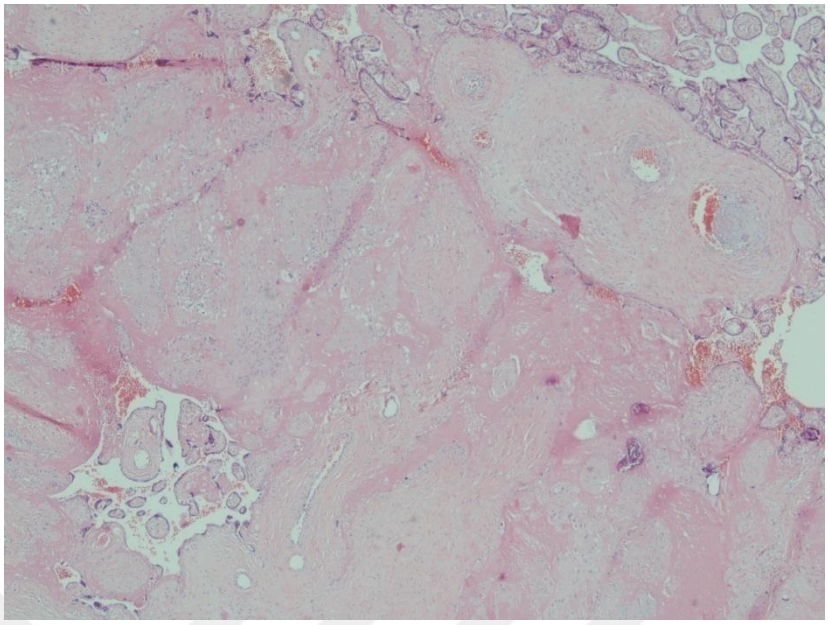
Şekil 4. 5. Sinsityal düğümlerde artış; çok sayıda sinsityotrofoblastik hücre izlenmektedir. (HE x 200)

İntervillöz fibrin birikimi (Şekil 4.6.) hasta grubunda 50(%100), kontrol grubunda 46(%98) hastada gözlendi (p=0.117) istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 4.6 İntervillöz fibrin birikimi; villus yapıları arasında soluk eozinofilik boyanan fibrin materyal bulunmaktadır (HE x 200)

Masif perivillöz fibrin birikimi (Şekil 4.7.) hasta grubunda 8 (%16), kontrol grubunda 11(%22) hastada gözlendi (p=0.610) istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 4.7. Masif perivillöz fibrin birikimi; maternal yüzde infarktus ve fibrin birikimi gözlenmektedir (HE x 200)

Tablo 4.5. Çalışma Gruplarının Plasental Histopaltolojik İnceleme Sonuçları

	Hasta (n=50)	**Kontrol (n=50)**	**Toplam (n=100)**	**P**
Koranjiozis	6	18	24	0.01*
Akut Koryoamnionit	3	7	10	0.31*
Kronik Villitis	3	3	6	1.00**
Villöz Hipoplazi	6	5	11	1.00*
Sinsityal Düğümlerde Artış	49	43	92	0.05***
İntervillöz Fibrin Birikimi	50	46	96	0.11*
Masif Perivillöz Fibrin Birikimi	8	11	19	0.61*

*PearsonKesin(Exact)Ki-KareTesti

**FisherKi-KareTesti

*** Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

Hasta grubu preeklampsi gelişen hastalar(n=22), oligohidroamnios ve IUGR gelişen hastalar(n=10), sadece IUGR gelişen hastalar (n=8) ve sadece oligohidroamnios gelişen hastalar olarak subgruplara ayrıldığındaki plasental histopatoloji dağılımı karşılaştırıldı.

Koranjiozis preeklampsi grubunda 3 hastada görüldü, oligohidroamnios ve IUGR olan grubunda hiç görülmedi,sadece oligohidroamnios olan grupta 1 hastada, sadece IUGR olan grupta 2 hastada görüldü(p=0.301), istatistiksel olarak anlamdı değildi. Akut koryoamnionit preeklampsi grubunda hiçbir hastada görülmedi, oligohidroamnios ve IUGR olan 2 hastada , sadece oligohidroamnios olan grupta

hiçbir hastada görülmedi , sadece IUGR olan grupta 1 hastada görüldü(p=0.386) istatistiksel olarak anlamdı değildi. Kronik villitis preeklampsi grubunda 2 hastada görüldü, oligohidroamnios ve IUGR grubunda hiç görülmedi, sadece oligohidroamnios olan grupta hiçbir hastada görülmedi , sadece IUGR olan grupta 1 hastada görüldü (p=0.225) istatistiksel olarak anlamdı değildi. Villöz hipoplazi preeklampsi grubunda 3 hastada görüldü, oligohidroamnios ve IUGR grubunda 2 hastada ,sadece oligohidroamnios olan grupta görülmedi, sadece IUGR grupta 1 hastada görüldü (p=0.595) istatistiksel olarak anlamlı değildi.Sinsityal düğümlerde artış preeklampsi grubunda 21 hastada görüldü, oligohidroamnios ve IUGR grubunda 10 hastada gözlendi ,sadece oligohidroamnios olan grupta 8 hastada , sadece IUGR grupta 10 hastada görüldü (p=1.0) istatistiksel olarak anlamdı değildi. İntervillöz fibrin artışı preeklampsi grubunda 22 hastada görüldü, oligohidroamnios ve IUGR grubunda 10 hastada gözlendi ,sadece oligohidroamnios olan grupta 8 hastada, sadece IUGR grupta 10 hastada görüldü.Tüm hasta grubunda gözlendiği için istatistiksel olarak hesaplama yapılamadı.(not calculated=nc) Masif perivillöz fibrin birikimi preeklampsi grubunda 2 hastada görüldü, oligohidroamnios ve IUGR grubunda 3 hastada görüldü ,sadece oligohidroamnios olan grupta 2 hastada , sadece IUGR grupta 1 hastada görüldü(p=0.639) istatistiksel olarak anlamdı değildi. (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. Hasta Gruplarının Plasental Histopaltolojik İnceleme Sonuçları

	Preek-lampsi (n=22)	**Oligohidroamnis ve IUGR (n=10)**	**Oligohidroam-nios (n=8)**	**IUGR (n=10)**	**Top-lam (n=50)**	**P**
Koranjiozis	3	0	1	2	6	0.3***
Akut Koryoamnionit	0	2	0	1	3	0.386***
Kronik Villitis	2	0	0	1	3	0.225***
Villöz Hipoplazi	3	2	0	1	6	0.5***
Sinsityal Düğümlerde Artış	21	10	8	10	49	1.00*
İntervillöz Fibrin Birikimi	22	10	8	10	50	Nc
Masif Perivillöz Fibrin Birikimi	2	3	2	1	8	0.639***

*PearsonKesin(Exact)Ki-KareTesti

**FisherKi-KareTesti

*** Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

Hasta grubunda preeklampsi görülen subgrubun (n=22) preeklampsinin 34 hafta öncesi preeklampsi gelişen (n=7) ve 34 hafta sonrası preeklampsi gelişen(n=15) gruplara göre plasentanın histopatolojik inceleneme sonuçları karşılaştırıldığında; koranjiozis 34 hafta öncesi preeklampsi gelişen grupta 1 (%14.3) 34 hafta sonrası preeklampsi gelişen grupta 2(%13.3) kişide gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=1.0). Akut koryoamnionit 34 hafta öncesi preeklampsi gelişen grupta 7 (%100) 34 hafta sonrası preeklampsi gelişen grupta 15(%100) kişide gözlendi ve tüm hastalarda gözlendiği için istatistiksel olarak hesaplama yapılamadı(nc). Kronik villitis 34 hafta öncesi preeklampsi gelişen grupta hiç gözlenmedi (%0.0) 34 hafta sonrası preeklampsi gelişen grupta 2 kişide(%13.3) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.544). Villöz hipoplazi 34

hafta öncesi preeklampsi gelişen grupta 2 kişide (%28.6) 34 hafta sonrası preeklampsi gelişen grupta 1 kişide (%6.7) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.227) Sinsityal düğümlerde artış 34 hafta öncesi preeklampsi gelişen grupta 6 hastada gözlendi(%85.7) 34 hafta sonrası preeklampsi gelişen grupta 15 kişide (%100) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.318). İntervillöz fibrin birikimi 34 hafta öncesi preeklampsi gelişen grubun tamamında gözlendi (%100), 34 hafta sonrası preeklampsi gelişen grubun tamamında gözlendi (%100) , bu fark istatistiksel olarak değerlendirilmeye uygun değildi (nc).Masif perivillöz fibrin birikimi 34 hafta öncesi preeklampsi gelişen grupta 1 hastada (%14.3) 34 hafta sonrası preeklampsi gelişen grupta 1 hastada (%13.3) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.0). (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Erken- Geç Preeklampsi Histopatolojik Karşılaştırılması

	<34 Hafta (n=7)	**≥ 34 Hafta (n=15)**	**Toplam (n=22)**	**P**
Koranjiozis	1	2	3	1.000**
Akut Koryoamnionit	7	15	22	Nc
Kronik Villitis	0	2	2	0.544**
Villöz Hipoplazi	2	1	3	0.227**
Sinsityal Düğümlenme	6	15	21	0.318*
İntervillöz Fibrin Birikimi	7	15	22	Nc
Masif Perivillöz Fibrin Birikimi	1	1	2	1.000**

*PearsonKesin(Exact)Ki-KareTesti

**FisherKi-KareTesti

*** Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

Hasta grubu 10 persentil altı (n=32) ve 10 persentil üstünde (n=18) olmasına göre subgruplara ayrılıp plasentanın histopatolojik inceleneme sonuçları karşılaştırıldığında; koranjiozis 10 persentil altı grupta 4 (%12.5), 10 persentil üstü grupta 2 (%11.1) kişide gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.0). Akut koryoamnionit 10 persentil altı grupta 3 hastada(%9.4) görüldü, 10 persentil üstü grupta hiç kimsede gözlenmedi (%0.0) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.544). Kronik villitis 10 persentil altı grupta 3 kişide (%9.4) gözlendi,10 persentil üstü grupta hiç kimsede gözlenmedi(%0.0) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.544). Villöz hipoplazi 10 persentil altı grupta 6 kişide (%18.8) gözlendi ,10 persentil üstü grupta hiç gözlenmedi (%0.0) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.75). Sinsityal düğümlerde artış 10 persentil altı grupta 31(% 96), 10 persentil üstü grupta 18(%100) kişide gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.38). İntervillöz fibrin birikimi 10 persentil altı grupta 32 (%100), 10 persentil üstü grupta 18(%100) kişide gözlendi ve istatistiksel hesaplama yapılamadı(nc). Masif perivillöz fibrin birikimi 10 persentil altı grupta 6 kişide (%18.8), 10 persentil üstü grupta 2 kişide (%11.1) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.694). (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Persentile göre Çalışma Grubu Histopatolojik Karşılaştırılması

	persentil≤10 (n=32)	**persentil>10 (n=18)**	**Toplam (n=50)**	**P**
Koranjiozis	4	2	6	1.000**
Akut Koryoamnionit	3	0	3	0.544**
Kronik Villitis	3	0	3	0.544**
Villöz Hipoplazi	6	0	6	0.075**
Sinsityal Düğümlenme	31	18	49	0.380*
İntervillöz Fibrin Birikimi	32	18	50	nc
Masif Perivillöz Fibrin Birikimi	6	2	8	0.694**

*PearsonKesin(Exact)Ki-KareTesti

**FisherKi-KareTesti

*** Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

Hasta grubu oligohidroamniosun olup olamamasına göre oligohidroamnios var (n=29),oligohidroamnios yok (n=21) olarak subgruplara ayrıldığında plasentanın histopatolojik incelenmesi; koranjiozis oligohidroamnios var olan grupta 4 hastada (%13.8), oligohidroamnios olmayan grupta 2 hastada (%9.5) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=1.0). Akut koryoamnionit oligohidroamnios var olan grupta 2 hastada (%6.9), oligohidroamnios olmayan grupta 1 hastada (%4.8) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.0). Kronik villitis oligohidroamnios var olan grupta hiç gözlenmedi (%0.0), oligohidroamnios olmayan grupta 3 hastada (%6.0) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.068). Villöz hipoplazi oligohidroamnios var olan grupta 4 hastada (%13.8), oligohidroamnios olmayan grupta 2 hastada (%9.5) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.0.) Sinsityal düğümlerde artış oligohidroamnios var olan grupta 29 hastada (%100), oligohidroamnios olmayan grupta 20 hastada (%95.2) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.420).İntervillöz fibrin birikimi oligohidroamnios var olan grupta 29 hastada (%100), oligohidroamnios olmayan grupta 21 hastada (%100) gözlendi ve istatistiksel olarak hesaplama

yapılamadı (n.c). Masif fibrin birikimi oligohidroamnios olan grupta 7 hastada (%24.1), oligohidroamnios olmayan grupta 1 hastada (%4.8) gözlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (0.117). (Tablo 4.9.)

Tablo 4.9. Oligohidroamnios Gelişimine Göre Hasta Grubu Plasenta Histopatojileri

	Oligohidroamnios (n=29)	**Oligohidroamnios Olmayan (n=21)**	**Toplam (n=50)**	**P**
Koranjiozis	4	2	6	1.000**
Akut Koryoamnionit	2	1	3	1.000**
Kronik Villitis	0	3	3	0.068**
Villöz Hipoplazi	4	2	6	1.000**
Sinsityal Düğümlenme	29	20	49	0.420*
İntervillöz Fibrin Birikimi	29	21	50	Nc
Masif Perivillöz Fibrin Birikimi	7	1	8	0.117**

*PearsonKesin(Exact)Ki-KareTesti

**FisherKi-KareTesti

*** Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

5. TARTIŞMA

Plasenta genellikle klinisyenlerin ve patologların gereken ilgiyi göstermedikleri bir organdır. Plasentaların çok sayıda olması, bunların çoğunun da belirgin patoloji içermemesi, bazı plasenta patolojilerinin de perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkisinin olmaması gibi nedenlerle plasenta, klinisyen ve patolog tarafından yeterince ilgi gösterilmeyen bir organ olarak görülmektedir. Unutulmamalıdır ki her perinatal sorun plasental bir anormallikle ilişkili olmadığı gibi her plasental patoloji de perinatal kötü sonla ilişkili değildir (27). Temelde plasental patofizyolojik bilgimizdeki eskiklikler bu duruma yol açıyor gibi görünmektedir. Obstetrisyene düşen görev hem maliyeti hem de patoloji laboratuvarına getireceği iş yükünü göz önüne alarak sadece seçme vakaların patoloji laboratuvarında incelenmesini sağlamaktır. Plasentanın anotomisini, histolojisini bilmek, ne zaman anormal olduğunu ve hangi patolojilerin perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu saptamak ise patoloğun sorumluluğudur (33). Her iki açıdan da plasental patofizyolojik bilgimizdeki eksikliklerin tamamlanması ve plasentaya hak ettiği değerin verilmesi zorunluluğu göze çarpmaktadır. Ancak bu şekilde plasental bulguların klinik anlamı ve önemi ortaya konabilecektir.

Klinik uygulamalarda genellikle plasenta histopatolojik incelemeye tabi tutulmamaktadır. Patolojik muayenenin değerine obstetrisyenler tarafından şüphe ile bakılmasına rağmen plasenta, kötü gebelik sonuçlarının nedenlerinin ortaya konulmasını sağlayarak takip eden gebeliklerin planlanması ve yönetimine katkıda bulunabilir (42). Plasentaların yaklaşık % 30-64' ünde histopatolojik inceleme ile kötü gebelik sonuçlarının nedenine ilişkin bir iz saptanabileceği bildirilmektedir (28,29,30). Amerikan patologlar birliği tarafından 1997 yılında plasentanın histopatolojik incelenme endikasyonlarına ilişkin klavuz yayınlanmıştır (31). Fakat Badawi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma sonucunda, bu kılavuz doğrultusunda yaklaşık plasentaların % 43.3' ünün incelenmesi gerekirken sadece %11.2' sinin histopatolojik olarak değerlendirildiğini bildirmişlerdir (32). Bu konuda , ülkemizde

de birçok kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde de plasentaya yeterince önem verilmediği söylenebilir.

Medikolegal açıdan bakıldığında ise sözde perinatal asfiksi ile doğan olguların bir çoğunda plasenta için histopatolojik inceleme talebi yapılmadığı bildirilmiştir. Elbette doğum anında obstetrisyen tarafından yapılan herhangi bir ihmale ait plasental bulgu saptanamayacaktır. Fakat histopatolojik inceleme doğum öncesinde meydana gelmiş fetal nispeten kısa bir süre sonra (7 gün içinde) yoğun bakım gereksinimi olduğunda, plasentaların bu süre boyunca saklanmaması sonucunda histopatolojik inceleme yapılamayacaktır. Medikolegal olarak da ihmal olarak değerlendirebilme ihtimali olan böyle bir durumda, olası perinatal asfiksinin dışlanması zorlaşabilecektir. Histopatolojik olarak plasenta incelenmesi endikasyonu olmayan tüm doğumlar sonrasında, bu plasentaların bir hafta boyunca uygun bir buzdolabında saklanması böyle bir durumla karşı karşıya gelinmesini engelleyecektir (44).

Plasentaların histopatolojik incelenmesi sırasında bakılan parametrelerden koranjiozisin araştırılmasında Anu ve ark. (351) yaptığı çalışmada 62 kişilik çalışma grubunun 31 kişilik hasta grubunun subgrubu olan preeklampsi subgrubunda 10 hastanın 1 inde (%10), toplam çalışma grubundaki 31 hastanın 8 inde(%25), tüm çalışma grubunda 10 hastada görülmüştür . Ogino ve Redline'nin(352) 600 plasenta üzerinde yaptığı çalışmada koranjiozis %5 oranında gözlendi. Bizim çalışmamızda 22 kişilik preeklampsi grubunun 3 'ünde (%13), 50 kişilik tüm hasta grubunda 6 kişide(%12), tüm çalışma grubunda 24 kişide(%48) gözlenmişti(p=0.01).

Çalışmanın parametrelerinden bir diğeri akut koryoamnionit Kim ve ark. (353) yaptığı araştırmada term gebeliklerde %3-%5 oranında görüldüğünü ve doğum haftası azaldıkça görülme oranını arttığını belirtmektedir. 33-36 hafta arası incelenen 497 hastanın 53'ünde akut koryoamnionit bulunmuştur. Bizim çalışmamızın da gebelik ortalaması 35.3±3.6 dır ve 100 hastanın 10'unda ; yaklaşık olarak aynı oranda hastada (%10)(p=0.318) akut koryoaminonit tespit edilmiştir.

Digiulio ve ark.(354) yaptığı çalışmada preeklampsi olgularında akut koryoamnionit oranının %1.6 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda preeeklampsi grubunda bulunan 22 hastanın 3'ünde akut koryoamnionit gözlenmişti(%13)(p=0.301).

Gebelikte hipertansif hastalıklar gebelikte en sık komplike olan (% 5-10) ve maternal morbidite ve mortalite yönünden önemli sonuçları olan gebelik komplikasyonlarındandır. Gebelikle indüklenen hipertansiyon olarak tanımlanan hastalık grubu; gebeliğin ikinci yarısından sonra ortaya çıkan ve gebelikten sonraki 6 haftalık periyotta ortadan kalkan sadece hipertansiyon ile karakterize "Gestasyonel Hipertansiyon", idrarda protein kaybı ile giden preeklampsi ve preeklampsiye tonik klonik konvulziyonların eklendiği eklampsi olmak üzere değişik klinik tabloları içerir.

Gebelik sırasında sistemik hipertansiyon ve buna bağlı organ fonksiyon bozukluklarına yol açan patofizyolojik olaylarla ilgili bugüne kadar pek çok teori ortaya konmuştur. Gestasyonel hipertansif hastalıkların patofizyolojisini açıklamak için anormal trofoblast invazyonu, koagulasyon anomalileri, vaskuler endotelyal hasar, kardiovaskuler maladaptasyon, genetik yatkınlık, artmış oksidatif stres gibi birçok başlıkta sayısız çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirisi patolojik mekanizmaları tek başına açıklayamamaktadır.

Farklı görüşlerin öne sürüldüğü preeklampside, hastalığın etyolojisi implantasyondan başlayan bir süreçle ele alınmış olup, birinci basamak olan yetersiz trofoblastik invazyon veya plasentasyon sorununda primer trofoblast defekti, immunolojik faktörler ve genetik faktörlerin katkısı araştırılmıştır. İkinci basamak olan yaygın endotel hasarında ise anormal sitokin salınımı, oksidatif stres, kompleman sisteminin aktivasyonu gibi faktörlerin katkısı, maternal ve fetoplasental doku arasındaki immünolojik intolerans, gebeliğin kardiyovasküler ve inflamatuar değişimlerine uyumsuzluk, genetik predispozisyon, diyetteki eksiklikler ve fazlalıklar araştırılmıştır. Başlatıcı tek bir sebep bulunamamış olup ortaya çıkış nedeni kesinlik kazanmasa da, günümüzde birden fazla etkenin rol oynadığı kabul

edilmektedir. 2006 Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası araştırma raporu verilerine göre ülkemizde preeklampsi sıklığı % 5,3 olarak saptanmıştır.(136) Bizim çalışmamışda preeklampsi görülen hasta sayısı 22 idi(%44). Bunun sebebi genel gebe popülasyonu üzerinde değil; preeklampsinin de bir subgrup olduğu özel bir çalışma dizayn edilmesidir.

Gebelik komplikasyonları içerisinde yer alan intrauterin gelişme geriliği, gebeliğin son yarısı boyunca maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olan en yaygın problemlerdendir. Gelişmiş ülkelerde yenidoğanların %4-8'inde gelişmekte olan ülkelerde %6-30'unda IUGR saptanmaktadır. IUGR insidansı populasyona göre farklılık gösterir(284). Bizim çalışmamızda 10 percentil altında bulunan 32 adet gebe mevcuttu(%64). Bu yüksek oran çalışma popülasyonu oluşturulurken gözetilen özelliklerle bağlantılıdır.

Perinatal mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyen intrauterin gelişme geriliğinin saptanarak uygun şekilde takibinin yapılması önemlidir (313). Fetal büyüme kısıtlılığının tanı kriterleri ve etiyolojik faktörleri tartışmalı konulardır. Son yıllarda çalışmalar plasental nedenler üzerinde yoğunlaşmıştır.

İntrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinde plasenta yatağında meydana gelen değişikliklerin rolü olduğu değişik çalışmalarda araştırılmıştır. İntrauterin gelişme geriliği gelişen gebelerde klinik bulgular ortaya çıkmadan aylar önce plasenta yatağında patolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (333-336). Khong ve ark. (335) 1986 yılında yaptıkları çalışmada, intrauterin gelişme geriliği olgularında spiral arterlerin bir kısmında hem desidua hem de miyometriyal tabakalarda trofoblastik invazyonun oluşmadığını gösterdiler.

İntrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda amniyon mayisi incelenmiş ve oligohidramnios görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir(337). Nicolaides ve ark.(338), intrauterin gelişme geriliği olan vakaların %50'sinde oligohidramnios tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran %31'di.(10/32) Bu durum intrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda idrar miktarının azalmasına bağlanmıştır. Oligohidroamnios çalışmaya kabul edilen 50 hastanın 29(%58)'inde mevcuttu.

Bunlardan 8'inde sadece oligohidroamnios,10'unda hem oligohidroamnios hem de IUGR mevcuttu, 11 hasta ise preeklampsi grubunda yer alıyordu.

Marcorelles'in (355) 2013 yılında yaptığı plasental patolojilerin IUGR gelişimi ile ilişkisini araştırdığı derlemede hiçbir bulgunun patognomonik olmadığı, ama kronik villitisin IUGR ile ilişkili olduğu, plasenta ağırlığının IUGR'lı gebelerde düşük tespit edildiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda IUGR tespit edilen hasta grubunda (n=32) 3 hastada (%9) kronik villitis görülürken IUGR olmayan hasta grubunda hiç görülmedi.(p=0.544) Çalışmamızda plasenta ağırlığı hasta grubunda 488±166 gr tespit edilirken, kontrol grubunda 605±131 gr olarak tespit edildi(p=0.001)

Hustin ve ark. (356) normal ve patolojik gebeliklerin plasental villuslarının hücresel proliferasyonunu incelediği çalışmada preeklampsi gelişen grupta; özellikle IUGR ile birliktelik gösteren grupta yeterli villus maturasyonunun olmadığını ortaya koymuştur.(356) Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda 6 , kontrol grubunda 5 hastada villoz hipoplazi görüldü(p=1.0). Zhang ve ark. (359) erken ve geç preeklampsinin patolojilerini karşılaştırdıkları 178 hastalık bir çalışmada erken başlangıçlı preeklampsi grubunda villoz hipoplazinin anlamlı olarak artmış olduğunu göstermiştirler. Bizim çalışmamızda erken preeklampsi grubunda 2 (%28.6), geç preeklampsi grubunda 1 (%6.7) hastada tespit edildi(p=0.227)

Sinsityal düğümlerde hiperplazi açısından yapılan çalışmalarda özellikle IUGR ve preeklampsi tanılı hastalarda artış olduğu gözlemlenmiştir. Duygu İskender ve ark.(357) IUGR olan ve olmayan hastaların plasental patolojilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada sinsityal düğümlerde hiperplaziyi IUGR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. (357).Yine ülkemizden Sadiye ve ark. (358) yaptığı ve şiddetli preeklampsi ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada sinsityal düğümlerde artış saptanmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ogge ve ark.(360) erken ve geç preeklampside plasental lezyonları incelediği çalışmada kontrol grubunda sinsityal düğümlerde artış 56.8 çalışma grubunda %26.7 olarak anlamlı derecede artmış olduğu tespit

edilmiş(p<0.001). Bizim çalışmamızda sinsityal düğümlerde artış hasta grubunda 49(%98) kontrol grubunda 43(%96) toplamda 92(%92) hastada gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.059). Sinsityal düğümlerde artış preeklampsi grubundaki 22 hastanın 21 ‘inde gözlenmiştir, bu 21 hastanın 15 i 34. gebelik haftası sonrası gelişen preeklampsi grubunda idi.(p=0.318)

Ogge ve ark.(360) erken ve geç preeklampside plasental lezyonları incelediği çalışmasında hasta ve kontrol grubu arasında; artmış intervillöz fibrin birikimi karşılaştırmasında kontrol grubunda %4.9, hasta grubunda %11.6 olarak bulmuştur(p<0.001). Bizim çalışmamızda intervillöz fibrin birikimi hasta grubunda 50 hastada (%100), kontrol grubunda 46 (%98) gebede tespit edildi.(p=0.117) preeklampsi grubunun da tamamında görüldüğü için karşılaştırma yapılamadı.

Stanek’in (361) 2011 yılında yayınlanan perinatolojik olarak yüksek risk taşıyan gebeliğe ait plasenta ve 189 kontrol grubu plasentanın incelendiği çok merkezli çalışmasında masif perivillöz fibrin birikimi 62 (%6.2) hastada, kontrol grubunda ise 26 kişide tespit etmiştir(%13.8). Nelson ve ark. (362) yaptıkları bir çalışmada masif fibrin birikimini %30 oranında bulmuş ve bunun fetal prognozu olumsuz etkilediğini , toplam alanın %20 sinden azında görülen fibrin depolanmasının ise klinikte anlamsız olduğunu bildirmiştir ,bizim çalışmamızda ise masif perivillöz fibrin birikimi hasta grubunda 8 (%16) kontrol grubunda 11 (%22) kişide gözlendi(p=0.610)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Plasenta değerlendirilirken her perinatal sorun plasental bir anormallikle ilişkili olmadığı gibi her plasental patoloji de perinatal kötü sonuçla ilişkili olmadığı gerçeği kabul edilmelidir(27). İntrauterin gelişen problemlerin yansımalarını taşıyan plasentanın patofizyolojisi hakkındaki bilgi eksikliklerinin tamamlanması ve plasentaya hak ettiği değerin verilmesi zorunluluğu göze çarpmaktadır. Ancak bu şekilde plasental bulguların klinik anlamı ve önemi ortaya konabilecektir.

Özellikle kötü gebelik sonuçları ile karşı karşıya kalındığında plasenta rutin olarak histopatolojik incelemeye tabi tutulmalıdır. Bu şekilde plasenta histopatolojisi, kötü gebelik sonuçlarının nedenleri ortaya konulmasını sağlayarak, takip eden gebeliklerin planlanması ve yönetimine katkıda bulunabilir .

Sözde perinatal asfiksi ile doğan veya doğumdan nispeten kısa bir süre sonra (7 gün içinde) yoğun bakım gereksinimi olan olguların birçoğunda plasenta için histopatolojik inceleme talebi yapılmadığı bildirilmiştir. Doğum sırasında obstetrisyen tarafından yapılan ihmale ait herhangi bir plasental bulgu olmasa bile, plasental bulgular doğum öncesinde meydana gelmiş fetal hipoksi veya nörolojik hasarın nedenine işaret edebilir (43). Her iki durumda da plasentanın histopatolojik incelenmesi sonucunda , bu bulgunun gelişim süreci muhtemelen haftalar aldığından fetal hipoksi veya nörolojik hasarın nedeninin perinatal asfiksiye bağlanması güçleşecektir (41).

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz ki, plasentasyon bozukluğu ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlarla ve artmış perinatal morbidite ve mortalite ile birliktelik göstermesi ve kronik hipoksi durumunda ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler ve kompanzasyon mekanizmaların plasental incelemelerle ortaya konulabileceğinden; klinisyen plasental incelemeyi düşünmelidir. Ancak hekimin kendisini ve dolayısıyla aileyi bebekle ilgili olarak mutlak bir sonuç beklentisine sokmamalıdır. Ancak bu konuda kesin yargılara varabilmek ve planlanan yeni

gebeliklere ışık tutması için ,olgu sayısının yüksek olduğu ve çok merkezli olan çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Koblinsky M, Chowdhury ME, Moran A, Ronsmans C. Maternal morbidity and disability and their consequences: neglected agenda in maternal health. J Health Popul Nutr. 2012 Haziran;30(2):124–30.
2. Vogel J, Souza J, Mori R, Morisaki N, Lumbiganon P, Laopaiboon M, et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG. 2014 Mart;121 Suppl 76–88.
3. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Şubat;29(2):135–40.
4. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Kasım;18(5):441–9.
5. Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. Cochrane database Syst Rev. 2010 Ocak;(9):CD008363.
6. Lausman A, Kingdom J, Gagnon R, Basso M, Bos H, Crane J, et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can. 2013 Ağustos;35(8):741–57.
7. Speroff L. Toxemia of pregnancy. Mechanism and therapeutic management. Am J Cardiol. 1973 Eylül 20;32(4):582–91.
8. Robertson WB, Brosens I, Landells WN. Abnormal placentation. Obstet Gynecol Annu. 1985 Ocak;14:411–26.

9. Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabuchi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta. Contrib Gynecol Obstet. 1982 Ocak;9:58–75

10. Choudhury M, Friedman JE. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia. Clin Exp Hypertens. 2012 Ocak;34(5):334–41.

11. Kofinas AD, Penry M, Swain M, Hatjis CG. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation.

12. Leiberman JR, Fraser D, Kasis A, Mazor M. Reduced frequency of hypertensive disorders in placenta previa. Obstet Gynecol. 1991 Ocak;77(1):83–6.

13. Gonser M, Tillack N, Pfeiffer KH, Mielke G. Placental location and incidence of pre-eclampsia. Ultraschall Med. 1996 Ekim;17(5):236–8.

14. Vaillant P, Best MC, Cynober E, Devulder G. Pathological Doppler uterine readings when the placenta is laterally situated. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1993 Ocak;22(3):301–7.

15. Liberati M, Rotmensch S, Zannolli P, Perrino S, Celentano C, Tiboni GM, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas. J Perinat Med. 1997 Ocak;25(2):133–8.

16. Rıza Madazlı: Plasenta. Nobel Tıp Kitapevleri stanbul, 2008; Bölüm 1, ss: 11-47

17. Kaufmann P, Castellucci M: Obstetrical and Gynecological Pathology. Fox H (ed) Vol:2; 4th edition: Chapter 46, ss:199.

18. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, Robertson WB: The human placental bed: Electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. Am J Obstet Gynecol. 1980; 137: 58.

19. Khong TY, de Wolf F, Robertson WB, Brosens I: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynecol. 1986; 93: 1049-1059.

20. Mayhew TM, Simpson RA: Quantitative evidence for the spatial dispersal of trophoblast nuclei in human placental villi during gestation. Placenta 1994; 15: 837- 844.

21. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al.: The placenta and fetal membranes. Chapter 5. Williams Obstetrics 1994; ss:111-139.

22. Ramsey EM, Dodder NW. Placental vasculature and circulation. Gerog Thieme - Stuttgart, 1980.

23. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG: The physiological response to the vessels of the placental bed to normal pregnancy. J Pathol Bacterid 1967; 93:569.

24. Piasek M, Blanusa M, Kostial K, Laskey JW: Placental cadmium and progesterone concentrations in cigarette smokers. Reprod Toxicol. 2001; 15(6): 673- 81.

25. Pardi G, Marconi AM, Cetin I: Pathophysiology of intrauterine growth retardation: role of the placenta. Acta Pediatr Suppl. 1997; 423: 170-2.

26. Curtin WM, Krauss S, Metlay LA, Katzman PJ. Pathologic examination of the placenta and observed practice. Obstet Gynecol 2007; 109: 35-41.

27. Macpherson T: Fact and fancy. What can we really tell from the placenta. Arch Pathol Lab Med 1991; 115:672-681.

28. Kent AL, Dahlstrom JE. Placental assessment: Simple techniques to enhance best practice. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2006; 46: 32–7.

29. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 113: 134–8.

30. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlage RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1121–5.

31. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline

Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1997; 121: 449–76.

32. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Chambers HM, Stanley FJ. Why is the placenta being ignored? Aust NZ J Obstet Gynaecol 2000; 40: 343– 6.
33. Demirhan B. Plasentanın klinik ve histopatolojik incelenme yöntemleri ve önemi. Perinatoloji Dergisi 1993; 1: 246-255.
34. Burton JL, Stephenson TJ. Are clinicians failing to supply adequate information when requesting a histopathological investigation? J Clin Pathol 2001; 54: 806–8.
35. Naeye RL: Causes of perinatal mortality in the U.S. Collaborative Perinatal Project. JAMA 1977; 238: 228-229.
36. Altshuler G, Chorangiosis: an important placental sign of neonatal morbidity and mortality. Arch Pathol Lab Med 1984; 1085: 71–74.
37. Burton G.J, Reshetnikova O.S, Milovanov A.P, Teleshova O.V. Stereological evaluation of vascular adaptations in human placental villi to differing forms of hypoxic stress. Placenta 1996; 17(1): 49–55.
38. Ogino S, Redline RW. Villous capillary leisions of the placenta: Distinction between chorangioma, chorangiomatosis and chorangiosis. Hum Path 2000; 31: 945-54.
39. Kingdom JCP & Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. Placenta 1997; 18: 613–621
40. Krebs C, Longo LD, Leiser R. Term ovine placental vasculature: comparison of sea level and high altitude conditions by corrosion cast and histomorphometry. Placenta 1997; 18(1): 43-51.
41. Kurt Benirschke. Timing fetal injury: The role of the placenta. www.obgmanagement.com.

42. Gordıjn S J, Dahlstrom J E, Khong T Y, Ellwood D A. Histopathological examination of the placenta: key issues for pathologists and obstetricians. Pathology 2008; 40(2): 176–179.

43. Kraus FT. Perinatal pathology, the placenta, and litigation. Hum Pathol 2003; 34: 517–21.

44. Roberts DJ. Placental Pathology, a Survival Guide. Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 641-42.

45. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about preeclampsia. Semin Perinatol 2003; 27:239.

46. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25:391.

47. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ 1997; 157:715.

48. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122.

49. Dolea C and AbouZahr C. Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP), World Health Organization,Geneva,July2003.http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy .pdf (Accessed on January 05, 2012).

50. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. Am J Hypertens 2008; 21:521.

51. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. BMJ 2013; 347:f6564.

52. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. Am J Obstet Gynecol 2013; 209:544.e1.

53. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33:130.

54. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance-- United States, 1991--1999. MMWR Surveill Summ 2003; 52:1.

55. Main EK. Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22:511.

56. MacKAy AP, Berg CJ, Liu X, et al. Changes in pregnancy mortality ascertainment: United States, 1999-2005. Obstet Gynecol 2011; 118:104.

57. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, et al. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2003; 101:217.

58. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001; 97:533.

59. Schutte JM, Steegers EA, Schuitemaker NW, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. BJOG 2010; 117:399.

60. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330:565.

61. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1011.

62. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2006; 195:723.

63. Sibai BM Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1408.

64. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 140:171.

65. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92:131.

66. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:1013.

67. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, et al. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1901.

68. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. BJOG 2004; 111:200.

69. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1359.

70. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:2587.

71. Bramham K, Briley AL, Seed PT, et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. Reprod Sci 2011; 18:623.

72. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:460.

73. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993; 341:1447.

74. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101:669.

75. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. Semin Nephrol 2011; 31:33.

76. Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25:329.

77. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 1992; 326:927.

78. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:1.

79. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. J Emerg Med 2011; 40:380.

80. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, et al. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1464.

81. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, et al. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. Obstet Gynecol 2011; 118:1102.

82. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. Hypertension 2008; 52:805.

83. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:481.e1.

84. Bigelow CA, Pereira GA, Warmsley A, et al. Risk factors for new-onset late postpartum preeclampsia in women without a history of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2014; 210:338.e1.

85. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1520.

86. Martin JN Jr, May WL, Magann EF, et al. Early risk assessment of severe preeclampsia: admission battery of symptoms and laboratory tests to predict

likelihood of subsequent significant maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1407.

87. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol 2000; 95:24.

88. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. Lancet 2011; 377:219.

89. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2010; 29:294.

90. Berks D, Steegers EA, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. Obstet Gynecol 2009; 114:1307.

91. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, et al. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. J Hypertens 2009; 27:2257.

92. Shahul S, Rhee J, Hacker MR, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2D speckle-tracking imaging study. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5:734.

93. Hankins GD, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:506.

94. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:523.

95. Phelan JP, Yurth DA. Severe preeclampsia. I. Peripartum hemodynamic observations. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:17.

96. Clark SL, Greenspoon JS, Aldahl D, Phelan JP. Severe preeclampsia with persistent oliguria: management of hemodynamic subsets. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:490.

97. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1443.

98. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, et al. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. Hypertension 2011; 57:85.

99. Nabatian S, Quinn P, Brookfield L, Lakier J. Acute coronary syndrome and preeclampsia. Obstet Gynecol 2005; 106:1204.

100. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, et al. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. BJOG 2000; 107:1417.

101. Joyal D, Leya F, Koh M, et al. Troponin I levels in patients with preeclampsia. Am J Med 2007; 120:819.e13.

102. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:330.

103. Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33:158.

104. Desai DK, Moodley J, Naidoo DP, Bhorat I. Cardiac abnormalities in pulmonary oedema associated with hypertensive crises in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:523.

105. Thornton CE, von Dadelszen P, Makris A, et al. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. Hypertens Pregnancy 2011; 30:169.

106. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983; 309:1543.

107. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 1987; 147:943.

108. Steinhäuslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. Clin Nephrol 1995; 43:110.

109. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. Clin Nephrol 2001; 55:436.

110. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, de Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. Diabetes Care 1998; 21:1076.

111. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. Diabetes Care 1997; 20:516.

112. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. Diabetes Care 1999; 22:307.

113. Shidham G, Hebert LA. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. Am J Kidney Dis 2006; 47:8.

114. Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:979.

115. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:66.

116. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. Semin Nephrol 2004; 24:588.

117. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. J Am Soc Nephrol 2003; 14:648.

118. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:320.e1.

119. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. BJOG 2006; 113:369.

120. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85:519.

121. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. J Am Soc Nephrol 2007; 18:2281.

122. Henao DE, Mathieson PW, Saleem MA, et al. A novel renal perspective of preeclampsia: a look from the podocyte. Nephrol Dial Transplant 2007; 22:1477.

123. Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. BJOG 2003; 110:831.

124. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. Obstet Gynecol 1987; 70:334.

125. Prieto JA, Mastrobattista JM, Blanco JD. Coagulation studies in patients with marked thrombocytopenia due to severe preeclampsia. Am J Perinatol 1995; 12:220.

126. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008; 30:S1.

127. Minakami H, Oka N, Sato T, et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? Am J Obstet Gynecol 1988; 159:1043.

128. Dani R, Mendes GS, Medeiros Jde L, et al. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. Am J Gastroenterol 1996; 91:292.

129. Walters BN. Preeclamptic angina--a pathognomonic symptom of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2011; 30:117.

130. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:125.

131. Ihle BU, Long P, Oats J. Early onset pre-eclampsia: recognition of underlying renal disease. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 294:79.

132. Reiter L, Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension. Am J Kidney Dis 1994; 24:883.

133. Duley L: The global impact of pre-eclampsia and eclampsia Seminars in Perinatology, Jun; 33(3): 130–137, 2009

134. WHO Handbook for guideline development. Geneva, World Health Organization, 2010. WHO Technical Consultation on the Prevention and Treatment of Preeclampsia and Eclampsia. Geneva, Switzerland, 7–8 April 2011

135. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R: Pre-eclampsia. 21;376(9741):631–44 Lancet, 2010

136. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Apr 1;367(9516):1066 1074. Lancet, 2006

137. Ronald S, Gibbs Beth, Y Karlan, Arthur F, Hnaey,Ingrid Nygaard Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji 2010

138. Qiao C, Wang C, Zhao J, Liu C, Shang T: Elevated Expression of KiSS-1 in Placenta of Chinese Women with Early-Onset Preeclampsia. PLoS eOn. Nov 8. 2012;7(11):e48937. 2012

139. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in pre-eclampsia. Obstet Gynecol Surv. 62: 82–83, 2007

140. Decherney A.H, Nathan L, Goodwin T.M, Laufer N. Current Diagnosis and Treatment, Lange 2010

141. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM: Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15 mm Hg to a level <90 mm Hg in association with proteinuria. Am J Obstet Gynecol. Oct;183(4):787-92, 2000

142. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC: Evaluation of a definition of pre-eclampsia. Br J- Obstet Gynaecol. Aug;106(8):767-73, 1999

143. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG: Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. Obstet Gynecol. Oct;108(4):826-32, 2006

144. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: Williams Obstetrics and Gynecology 2010

145. Report of the National High Blood Preesure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol;183:1-22, 2000

146. Roberts JM, Creasy RK, Resnık R: Pregnancy related hypertansion. Maternal–Fetal Medicine. 5 th ed. Philedelphia: WB Saunders company 859-99, 2004

147. Sibai B: Diagnosis, prevention and management of preeklampsia. Am J Obstet and Gynecol 105(2):402-10, 2005

148. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS. Williams Obstetrics. 22: 761-770, 2005

149. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol; 99: 159. 2002

150. Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, Hypertension Guideline Committee J Obstet Gynaecol Can j; 206, 2008

151. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG: Hypertension in pregnancy. (invited Am Society Hypertension position paper). J Am Soc Hypertens 2: 484, 2008

152. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi. Nobel Kitabevi 2001;660-670.

153. Sibai B.M, Stella CL, Diagnosis and management of atypical preeklampsia eclampsia. Am. J. Obstet and Gynecology 2003.481.e1-481.e7.2009

154. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. 359:673. Lancet 2002

155. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol; 97: 533–538, 2001

156. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. AU SO J Emerg Med. 2011;40(4):380

157. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM SO Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. AU Am J Obstet Gynecol.2004;190(5):1464.

158. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO SO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. AU Obstet Gynecol. 2011;118(5):1102.

159. Shah AK, Preeclampsia and Eclampsia [Last updated on 2009 Jan 18] Available form: http://www.emedicine.medscope.com/article/118420-overview. [Last cited on 2009 June 18].

160. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy and Childbirth, 2009, 9: 8.

161. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, et al. Methods of prediction and prevention of preeclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. Health Technol Assess. 2008; 12: 1–270.

162. D. A. Lawlor, C. MacDonald-Wallis, A. Fraser et al, "Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children," European Heart Journal, vol. 33, no. 3,pp. 335–345, 2012

163. Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, Eriksson JG, Barker DJ. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki Birth Cohort Study. Stroke. 2007; 38: 264–270.

164. Ananth C, Basso O:İmpact of pregnancy-induced hypertension on perinatal survival in first and higher order births: A population-based study. Abstract No819, Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for maternal fetal medicine, January 26-31, 2009

165. Spencer J, Polavarapu S, Timms D, et al: Regional and monthly variation in rates of preeclampsia at delivery among U.S. births. Abstarct No:294 Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for maternal fetal medicine, January 26-31, 2009

166. J. R. Barton and B. M. Sibai, "Prediction and prevention of recurrent preeclampsia," Obstetrics and Gynecology, vol. 112, no.2, pp. 359–372, 2008

167. K. Duckitt and D. Harrington, "Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies, British Medical Journal, vol. 330, no. 7491, pp. 565–567, 2005

168. K. Koga, Y. Osuga, T. Tajima et al., "Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole," Fertility and Sterility, vol. 94,no. 1, pp. 305–308, 2010

169. Y. Bdolah, C. Lam, A. Rajakumar et al: Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 198, no. 4, pp. 428.e1–428.e6, 2008

170. S. Zamudio, "High-altitude hypoxia and preeclampsia," Frontiers in Bioscience, vol. 12, pp. 2967–2977, 2007.

171. X. Xiong, F. L. Wang, S. T. Davidge et al. “Maternal smoking and preeclampsia,” Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist, vol. 45, no. 9,pp. 727–732, 2000.

172. Julian CG. High altitude during pregnancy. Clin Chest Med. 2011;32: 21–31.

173. Lindheimer MD, Taler S, Cunningham FG: Hypertension disorders in pregnancy. J Am Soc Hypertens 6: 484, 2009

174. Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, et al: The importance of genetic and environmental effects for pre-eclam psia and gestational hypertension. A family study. Br J Obstet Gynaecol 111:200, 2004

175. Walker JJ: Pre-eclampsia. Lancet 356:1260, 2000

176. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. Am j Obstet Gynecol 182:938, 2000

177. C. Benedetto, L. Marozio, A. M. Tavella, L. Salton, S. Grivon, and F. Di Giampaolo, “Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias,” Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1205, pp. 106– 117, 2010.

178. R. Skjaerven, A. J.Wilcox, and R. T. Lie, “The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia,” The New England Journal of Medicine, vol. 346, no. 1, pp. 33–38, 2002

179. Van Rijn, BB, Hoeks, LB, Bots, ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 195:723.2006

180. C. K. H. Yu, G. C. S. Smith, A. T. Papageorghiou, A. M.Cacho, and K. H. Nicolaides, “An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women,”American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 193, no. 2, pp. 429–436, 2005

181. B.Mikat, A. Gellhaus, N.Wagner, C. Birdir, R. Kimmig, A. K¨oninger Review Article: Early Detection of Maternal Risk for Preeclampsia. Article ID 172808, 7 pages doi:10.5402/2012/172808, 2012

182. L. C. Y. Poon, I. Staboulidou, N. Maiz, W. Plasencia, and K. H. Nicolaides,“Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks,” Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, vol. 34, no. 2, pp. 142–148, 2009

183. Jun Wu, Cizao Ren, Ralph J. Delfino, Judith Chung, Michelle Wilhelm, & Beate Ritz (2009). "Association Between Local Traffic-Generated Air Pollution and Pre-eclampsia and Preterm Delivery in the South Coast Air Basin of California" . Environmental Health Perspectives Retrieved 07-05, 2009

184. Van Den Boogaard, E Vissenberg, R Land, JA Van Wely, M Van Der Post, JAM; Goddijn, M Bisschop: Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review". Human Reproduction Update (5): 605 619, 2011

185. Conde-Agudelo, A, Villar, J, Lindheimer, M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol; 198:7, 2008

186. Jennifer Uzan, Marie Carbonnel, Olivier Piconne, Roland Asmar, Jean-Marc Ayoubi. Vascular Health and Risk Management Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management:7 467–474, 2011

187. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. Available at:www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50418/50418.pdf (2011),[07.05.2016]

188. World Health Organization. The World Health report 2005: Make every mother and child count. Available at: www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf 2005 [09.03.2016]

189. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pre-eclampsia – Study Group Consensus Statement Available accessed 25 November 2012

190. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy_related deaths. Obstet Gynecol 106:1228, 2005

191. O. K. Osungbade and O. K. Ige, "Public heath perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strenghtening," Journal of Pregnancy, vol. 2011, Article ID 481095, 2011

192. Mohaupt M Molecular aspects of preeclampsia. Mol Asp Med;28: 169–191, 2007

193. Grıll S. Rusterholz C. Dällenbach R.Z. Tercanlı S. Hahn S. Holzgreve W. Lapaıre O. Potential markers of preeclampsia – review.Reproductive Biology and Endocrinology; 7: 70, 2009

194. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. Gynecol Oncol; 92: 708. 2004

195. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. Am J Perinatol; 24: 257, 2007

196. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. Placenta; 24: 510–516,2003

197. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. BJOG; 107: 514–518, 2000

198. N. Vitoratos, D. Hassiakos, and C. Iavazzo MolecularMechanisms of Preeclampsia Journal of Pregnancy, Article ID 298343, 5 pages doi:10.1155/2012/298343, 2012

199. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. Hypertension; 51: 970. 2008

200. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. Nat Rev Immunol; 2: 656 63.65, 2002

201. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in pre-eclampsia. Am J Pathol; 151:1809, 1997

202. Manaster I, Mizrahi S, Goldman Wohl D, et al: Endometrial NK cells are special immatüre cells that await pregnancy. J Immunol 181:1869, 2008

203. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O. DecidualNKcells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. Nat Med 2006 12: 1065– 1074

204. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest 1997; 99: 2152.

205. Fitzgerald JS, Poehlmann TG, Schleussner E, et al: Trofoblast invasion: the role of intraceluler cytokine signaling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). Hum Reprod Update 14(4):335, 2008

206. Fisher SJ, McMaster M, Roberts M. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Amsterdam, the Netherlands: Academic Press, Elsevier; 2009

207. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. Obstet Gynecol Surv 2002; 58: 40-66

208. Burton GJ and Hung TH. Hypoxia- Reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. Fet Mat Med Rev, 2003. 14: 297-117

209. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol 2011; 204:193.

210. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beco G. Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and preeclampsia Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 124.

211. Maham Akhlaq, Abdul H Nagi, Ahmad Waseem Yousaf Placental morphology in pre-eclampsia and eclampsia and the likely role of NK cells. Indian J Pathol Microbiol 2012; 55: 17-21

212. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, et al. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. Placental bed biopsies from women with preeclampsia have revealed increased dendritic cell infiltration in preeclamptic decidual tissue J Pathol 2008; 214:328.

213. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. Kidney Int 2007; 71: 977.

214. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A: Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia J Reprod Immunol 2007; 76: 30–39

215. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:5.e1.

216. Bonney EA. Preeclampsia: a view through the danger model. J Reprod Immunol 2007; 76: 68–74

217. Billington WD: The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. J Reprod Immunol 2003; 60: 1–11.

218. Kho EM, McCowan LM, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA: On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. J Reprod Immunol 2009; 82: 66–73.

219. Christopher W. G. Redman, Ian L. Sargent American Journal of Reproductive Immunology Immunology of Pre-Eclampsia 63 (2010) 534–543

220. Fournié A. Pathophysiology of preeclampsia: some recent data J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012 Jun;41(4):313-7. doi: 10.1016/ j.jgyn.2011.09.001.

221. Redman CWG, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. Plasenta 22 (suppl A):S73, 2008

222. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. Mol Aspect Med, 2007. 28: 192-209

223. Kramer MS, Kakuma R Kramer, Michael S. ed."Energy and protein intake inpregnancy". Cochrane Database of Systematic Reviews (4):2003 CD000032. doi :10.1002/14651858.CD000032 . PMID14583 907

224. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS "Vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications". The New England Journal of Medicine April 2006. 354 (17): 1796–806

225. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women". American Journal of Obstetrics and Gynecology March 2006 194 (3): 639–49.

226. Rayman MP, Bode P, Redman CW Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease pre-eclampsia in women from the United Kingdom". American Journal of Obstetrics and Gynecology November 2003, 189 (5): 1343–9.

227. Vanderlelie J, Venardos K, Perkins AV Selenium deficiency as a model of experimental pre-eclampsia in rats". Reproduction November 2004 128 (5): 635–41

228. Vaughn JS, Walsh SW. Oxidative stres reproduces placental abnormalities of Preeclampsia Hypertens Pregnancy 2002; 21: 205–223.

229. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, et al: Prostacyclin/ tromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 188.986, 2003

230. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M et al. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. BJOG. 2004;111(10):1046-50.

231. Taylor RN, Davidge ST, Roberts JM: Endothelial cell dsyfunction and oxidative stres. Elsevier in press. 112: 45, 2009

232. Sağsöz N, Küçüközkan T: The effect of treatment on endothelin-1 concentration and mean arterial pressure in preeclampsia and eclampsia. Hypertens pregnancy 22: 185, 2003

233. J. P. Kusanovic, R. Romero, T. Chaiworapongsa, et al: "A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. Prediction of preeclampsia," Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, vol. 22, no. 11, pp. 1021–1038, 2009.

234. V. D. Winn, M. Gormley, and S. J. Fisher, "The impact of preeclampsia on gene expression at the maternal-fetal interface," Pregnancy Hypertension, vol. 1, no. 1, pp. 100–108, 2011.

235. S. A. Karumanchi and Y. Bdolah, "Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the"chicken-and-egg" question," Endocrinology, vol. 145, no. 11, pp. 4835–4837, 2004.

236. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al: Excess placental soluble fms-like tyrozine kinase 1 may contribute to endotelhelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. J CLin Invest 111(5):649, 2003

237. Baha M. Sıbaı MD. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. Clınıcal Obstetrics and Gynecology 2005; 48(2):478–488

238. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, et al: Circulating concentretion of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 197(2):176.el, 2007

239. Sözmen EY, Onat T, Emerk K, Sözmen EY(eds)Yaşlanma biyokimyası. In: İnsan biokimyası, Palme Yayıncılık 2002, Ankara, Sayfa 617-667

240. Xia Y, Wen H, Bobst S. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. J Soc Gynecol Investig.2003; 10: 82-93.

241. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. İnflamation and preeclampsia.Semin Fetal Neonatal Med, 2006. 2: 309-316

242. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, et al: Phenotypic and metabolic characteristics of monocyctes and granulocyctes in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 185:792, 2001

243. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS: Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. Dis Markers. 2009;26(3):127-33.

244. Grager JP, Joey P, Alexander B ve ark. Pathophysiology of preeclampsia:Linking Placental İschemia/hypoxia with microvascular dysfonction. Microcirculation 2002, 9: 147

245. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. J reprod Immunol, 2006. 70: 706-714

246. Poston L. Endothelial dysfonction in preeclampsia. Pharmocological Reports,2006.58:69-74

247. Babbette LaMarca, Joshua Speed, Lillian Fournier Ray, Kathy Cockrell, Gerd Wallukat, Ralf Dechend and Joey Granger. Hypertension in response to IL-6 during pregnancy: role of AT1- receptor activation Int J Infereron Cytokine Mediator Res. ;2011(3): 65–70. doi: 10. 2147/IJICMR.S22329.

248. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL 12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. Clin Exp Immunol 2003; 131: 490 97.

249. Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, et al. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 252 58.

250. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, et al. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. Am J Pathol 2004; 164: 1049 61.

251. S. D. McDonald, A. Malinowski, Q. Zhou, S. Yusuf, and P. J. Devereaux, "Cardiovascular sequelae of preeclampsia/ eclampsia: a systematic review and meta-analyses," American Heart Journal, vol. 156, no. 5, pp. 918–930, 2008.

252. G. C. S. Smith, J. P. Pell, and D. Walsh, "Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births," The Lancet, vol. 357, no. 9273, pp. 2002–2006, 2001

253. Cunningham GMP, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Larry CG, Clark S, et al. Fetal growth restriction. Willims Obstetrics. Yirminci baskı. Appleton, Lange Connecticut 1997: 839-851.

254. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. Obstet Gynecol 1984; 64: 303-310.

255. Ylppo A. Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Fruhgeborenen. Ztsch Kinderh 1920; 24: 1-10.

256. Dunn PM. The search for perinatal definitions and standards. Acta Paediatr Scand Suppl 1985; 319: 7-16.

257. Gruenwald P. Chronic Fetal Distress and Placental Insufficiency. Biol Neonat 1963; 5:215-265.

258. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967; 71: 159-163.

259. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 198-206.

260. Barker DJ. Fetal growth and adult disease. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 275-276.

261. Willocks J, Donald I, Duggan TC, Day N. Foetal Cephalometry by Ultrasound. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1964; 71: 11-20.

262. Campbell S, Dewhurst CJ. Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. Lancet 1971; 2: 1002-1006.

263. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol 1992; 80: 1030-1038.

264. Combs CA, Jaekle RK, Rosenn B, Pope M, Miodovnik M, Siddiqi TA. Sonographic estimation of fetal weight based on a model of fetal volume. Obstet Gynecol 1993; 82: 365-370.

265. Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Foster JM, Nelson KG, Hauth JC. Intrauterine growth retardation: standards for diagnosis. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 271-277.

266. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996; 87: 163-168.

267. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics 2001; 108: 35-42.

268. Gruenwald P. Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. Am J Obstet Gynecol 1966; 94: 1112-1119.

269. Campbell S. Fetal growth. Clin Obstet Gynaecol 1974; 1: 41-65.

270. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2000; 96: 321-327.

271. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. Obstet Gynecol 1998; 9: 1044-1055.

272. Johnston LB, Clark AJ, Savage MO. Genetic factors contributing to birth weight. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: 2-3.

273. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 89-97.

274. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. Biol Reprod 2003; 69: 1-7.

275. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. Placenta 2004; 25: 127-139.

276. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9: 271-286.

277. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1534-1542.

278. Todros T, Sciarrone A, Piccoli E, Guiot C, Kaufmann P, Kingdom J. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. Obstet Gynecol 1999; 93: 499-503.

279. Cetin I. Placental transport of amino acids in normal and growth-restricted pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 110: 50-54.

280. Jansson T, Ylven K, Wennergren M, Powell TL. Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction. Placenta 2002; 23: 392-399.

281. Constancia M, Angiolini E, Sandovici I, Smith P, Smith R, Kelsey G, et al. Adaptation of nutrient supply to fetal demand in the mouse involves interaction between the Igf2 gene and placental transporter systems. Proc Natl Acad Sci 2005; 102: 19219-19224.

282. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? Biochem Soc Trans 2001; 29: 57-63.

283. Jansson N, Greenwood SL, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Leptin stimulates the activity of the system A amino acid transporter in human placental villous fragments. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1205-1211.

284. Creasy RK, Resnik R. Intrauterine growth restriction: Maternal Fetal Medicine Principles and Practice. Creasy RK, Resnik R (editors). W.B. Saunders Company Philadelphia. 1994: 558-573.

285. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 547-555.

286. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. Pediatrics 1988; 82: 83-90.

287. Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA. Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination. J Ultrasound Med 1997; 16: 609-614.

288. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. Obstet Gynecol 2000; 96: 950-955.

289. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 963-967.

290. Weiner CP. Pathogenesis, evaluation, and potential treatments for severe, early onset growth retardation. Semin Perinatol 1989; 13: 320-327.

291. Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO, Nelson KG. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. Obstet Gynecol 1995; 85: 625-630.

292. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 976-980.

293. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. Environ Health Perspect 2003; 111: 1773-1778.

294. Knox GE. Influence of infection on fetal growth and development. J Reprod Med 1978; 21: 352-358.

295. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. Ann Periodontol 2001; 6: 164-174.

296. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 463-467.

297. Gruenwald P. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. Am J Obstet Gynecol 1966; 94: 1120-1132.

298. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 968-974.

299. Cowles T, Tatlor S, Zneimer S. Association of confined placental mosaicism with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 273.

300. De Wolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 678-685.

301. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. Nat Genet 1993; 4: 59-61.

302. Silver HM, Seebeck M, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 87-93.

303. Bernstein IM, Ziegler W, Stirewalt WS, Brumsted J. Angiotensinogen genotype and plasma volume in nulligravid women. Obstet Gynecol 1998; 92: 171-173.

304. Croall J, Sherrif S, Matthews J. Non-pregnant maternal plasma volume and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1978; 85: 90-95.

305. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1995; 86: 555-559.

306. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. Pediatrics 1987; 80: 502-511.

307. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. Jama 2003; 290: 2996-2999.

308. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. Obstet Gynecol 2002; 100: 916-924.

309. Caruso A, Paradisi G, Ferrazzani S, Lucchese A, Moretti S, Fulghesu AM. Effect of maternal carbohydrate metabolism on fetal growth. Obstet Gynecol 1998; 92: 8-12.

310. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD. Fetal growth and perinatal viability in California. Obstet Gynecol 1982; 59: 624-632.

311. Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small-for-gestational age infant. Semin Perinatol 1988; 12: 84-94.

312. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1535-1541

313. Battaglia FC. Intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1970; 106: 1103-1114.

314. Raphael N, Michael, YD. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. Clin Obstet Gynecol 1992; 35: 99-107.

315. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. Lancet 2003; 362: 1106-1111.

316. American Collage of Obstetricians and Gynecologits. Intrauterine Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin No. 12 Washington DC: ACOG; 2000.

317. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists. The Investigation and Management of the Small for Gestational Age Fetus. Guideline No. 31. RCOG; 2002.

318. Chauhan SP, Magann EF. Screening for fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006; 49: 284-294.

319. Belizan JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, De Vicurna LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. Am J Obstet Gynecol 1978; 131: 643-646.

320. Persson B, Stangenberg M, Lunell NO, Brodin U, Holmberg NG, Vaclavinkova V. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 206-211.

321. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006; 49: 295-307.

322. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Yeo L, Oyelese Y, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement with particular emphasis in the third trimester: a reliable predictor of gestational age. Am J Obstet Gynecol 2004;191:979-984.

323. Goldstein I, Reece EA, Pilu G, Bovicelli L, Hobbins JC. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 1065-1069.

324. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: 62-67.

325. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation. J Reprod Med 1987;32:540-542.

326. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. Obstet Gynecol 1998; 92: 908-912.

327. Bobrow CS, Soothill PW. Fetal growth velocity: a cautionary tale. Lancet 1999;353:1460.

328. Seeds JW. Impaired fetal growth: ultrasonic evaluation and clinical management. Obstet Gynecol 1984; 64: 577-584.

329. Berkowitz GS, Mehalek KE, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C, Berkowitz RL. Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. Obstet Gynecol 1988; 71: 742-746.

330. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. Lancet 1983; 1: 675-677.

331. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 155-163.

332. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol. 1996; 87:163

333. Khong TY, Sawyer IH. The human placental bed in health and disease. Reprod Fertil Dev 1991; 3: 373-377.

334. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88: 876-881.

335. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 1049-1059.

336. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 401-412

337. Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. Obstet Gynecol 1991; 77: 370-373.

338. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 387-391.

339. Danforth DN, Hull RW. Microscopic anatomy of the fetal membranes with particular reference to the detailed structure of of the amnion. Am J Obstet Gynecol. 1988;75:536.

340. Wang T, Schneider J. Fine structure of human chorionic membrane. Ultrastructural and histochemical examinations. Arch Gynecol 1983;233:187-98.

341. Queenan JT. Polyhidramnios and oligohydramnios. Contemp Obstet Gynecol 1991;36:60

342. Thomas CR. The ultrastructure of human amniyon epithelium. J Ultrastruct Res 1965;13:65.

343. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four quadrant technique at 36-42 weeks gestation. J Reprod Med 1987;32:540-2.

344. Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. Obstet Gynecol 1987; 69: 21-5.

345. Carmona F, Martinez-Roman S, Mortera C, Puerto B, Cararach V, Iglesias X. Efficacy and safety of indomethacin therapy for polyhydramnios. Eur J Obstet Gynecol.Reprod.Biol1993;52:175-80.

346. Elliott JP, Sawyer AT, Radin TG, Strong RE. Large volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios.Obstet Gynecol 1994; 84:1025-7.

347. Marks AD, Divon MY. Longitudinal study of the amniotic fluid index in post-dates pregnancy.Obstet Gynecol 1992;79:229-33.

348. Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes A critical analysis. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1638-44.

349. Newbould MJ, Lendon M, Barson AJ. Oligohydramnios sequence: the spectrum of renal malformation. Br J Obstet Gynecol 1994;101:598-604

350. Romero R, Jeanty P, Reece EA, Grannum P, Bracken M, Berkowitz R, et al. Sonographically monitored amniocentesis to decrease intraoperative complications. Obstet Gynecol 1985;65:426-30.

351. Hindawi Publishing Corporation Journal of Pregnancy Volume 2014, Article ID 193925, 5

352. S. Ogino and R. W. Redline, "Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiosis,"*Human Pathology*, vol. 31,no. 8, pp. 945–954, 2000.

353. Chong Jai Kim, MD, PhD; Roberto Romero, MD, DMedSci; Piya Chaemsaithong, MD;Noppadol Chaiyasit, MD; Bo Hyun Yoon, MD, PhD; Yeon Mee Kim, MD AJOG,Volume213,Supplement,PagesS29-52;2015

354. Digiulio DB, Gervasi M, Romero R, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. J Perinat Med 2010;38:503-13.

355. Marcorelles P. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):996-1007. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.021. Epub 2013 Nov8

356. Hustin J, Foidart JM, Lambotte R. Gynecol Obstet Invest. Cellular proliferation in villi of normal and pathological pregnancies. 1984; 17(1):1-9.

357. İskender-Mazman D, Akçören Z, Yiğit S, Kale G, Korkmaz A, Yurdakök M, Durukan T. Placental findings of IUGR and non-IUGR. Turk J Pediatr 2014; 56: 368-373.

358. Eren S, Kuyumcu U, Aydoğmuş H,Okay İ,Alkan A ,Erketin K ;Preeklamtik ve Normal Gebelerde Plasentanın Işık Mikroskopu ile İncelenemesi Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri,Volume 1-4 1999 S758-S760

359. Zhang X, Jia H, Wang Y, Xie J, Gu Y. Early and late onset severe preeclampsia: a clinicopathologic study of 178 placentas Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2015 Dec;44(12):879-83.

360. Ogge G, Tinnakorn C,Romero R , Hussein Y, Kusanovic J, Lami Y, Kim C,Sonia SHassan, Placental lesıons assocıated wıth maternal underperfusıon are more frequent ın early-onset than ın late-onset preeclampsıa J Perinat Med. 2011 Nov; 39(6): 641–652

361. Stanek J, Chorionic disk extravillous trophoblasts in placental diagnosis Am J Clin Pathol. 2011 Oct;136(4):540-7.

362. Nelson DM, Crouch EC, Curran EM. Trophoblast Interaction with Fibrin Matrix. AmJ.Pathol, 1990, 136:855-865