



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK RİSKLİ GEBELİKLERDE PLASENTAL MEMBRANLARDAKİ
MİKROSKOBİK KORYONİK PSÖDOKİSTLERİN ÖNEMİ**

Kemal ÖZERKAN

(DOKTORA TEZİ)

Bursa-2009



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK RİSKLİ GEBELİKLERDE PLASENTAL MEMBRANLARDAKİ
MİKROSKOBİK KORYONİK PSÖDOKİSTLERİN ÖNEMİ

Kemal ÖZERKAN






(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Sema ÖZUYSAL

Bursa-2009

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu tez, jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Adı ve Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Sema ÖZUYSAL	
Üye	Prof. Dr. Ömer YERCI	
Üye	Prof. Dr. Candan CENGİZ	
Üye	Prof. Dr. Bahar MÜEZZİNOĞLU	
Üye	Doç. Dr. Ülviye YALÇINKAYA	

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun tarih, sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gürsel SÖNMEZ

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET	III
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
Plasenta Nedir ?	2
Plasentadaki Kistik Oluşumlar	3
Yüksek Riskli Gebelikler	4
Neden Preeklampsi ?	6
Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi	7
İntrauterin Hipoksi Kriterleri	9
GEREÇ ve YÖNTEM	
Olgu Seçimi	11
Veri Toplanması	12
Plasental Membranların Hazırlanması ve İncelenmesi	13
İstatistiksel Analiz	17
BULGULAR	18
TARTIŞMA ve SONUÇ	32
KAYNAKLAR	38
TEŞEKKÜR	44
ÖZGEÇMİŞ	45

ÖZET

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na doğum için başvuran normal ve yüksek riskli gebelerin plasental membran mikroskopik koryonik psödokist (MMCP) sayılarının karşılaştırılması amaçlandı. Normal gebeliği bulunan 35 olgu ile preeklampatik 33 olgunun, demografik bilgiler, klinik semptomlar, yenidoğan durumları ve MMCP sayımlarını da içeren rutin mikroskopik ve makroskopik plasental bulgular açısından karşılaştırıldığı, prospektif bir vaka kontrol çalışması düzenlendi. Her olgu için MMCP sayımları yapıldı ve iki grup arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi için MMCP sayısı sürekli değişken olarak istatistiksel modele konuldu. Ki-kare, Mann-Whitney U, ANOVA testleri ile çoklu lojistik regresyon analizleri istatistiksel analizde kullanıldı. Yaş, parite, gebelik öncesi vücut kitle indeksi ve gebelikte kilo alımı gibi genel demografik karakteristikler açısından gruplar homojendi ($p>0.05$). Ortalama MMCP sayısı her iki grupta benzerdi (normal: 7.46 ± 2.31 ; preeklampsi: 7.06 ± 2.09) ($p=0.95$). Ancak plasental ağırlık ile MMCP sayısı açısından zayıf pozitiflikte bir korelasyon tespit edildi ($r=0.253$; $p=0.04$). Preeklampsi grubunda ise, MMCP olmayan bebeklerde, MMCP olanlara göre Respiratuar Distress Sendromu (RDS) görülme riski 20.25 kat daha fazla bulundu (OR: 7, %95 CI: 1.021-47.969, $p=0.048$). MMCP sayısının RDS için eşik değeri ≤ 1 idi. (duyarlılık %83.33, özgüllük %70.37). Plasental membranlarda mikroskopik koryonik psödokistlerin bulunması, intrauterin hipoksiden çok plasental matürasyonu gösterebileceği düşünülmelidir. Preeklampsi gibi yüksek riskli gebeliklerden doğan bebeklerdeki RDS'nin bir belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: plasenta, mikroskopik koryonik psödokist, preeklampsi, yenidoğan.

SUMMARY

The Importance Of Placental Membrane Microscopic Chorionic Pseudocysts In High Risk Pregnancies

The aim was to compare the placental membrane microscopic chorionic pseudocyst (MMCP) counts of normal and high risk pregnant women who admitted to Uludağ University Obstetrics and Gynecology clinic for delivery. We performed a prospective case-control study in which data on demography, clinic symptoms, neonate conditions, and placental gross, routine microscopic examinations including MMCP count in 35 normal pregnancy cases were compared with 33 preeclamptic pregnancy cases. MMCP were counted for each patient and modelled as a continuous variable to assess the difference between two groups. Chi-square, Mann-Whitney U, ANOVA tests and multiple logistic regression analysis were used for the statistical analysis. The groups were homogenous considering the main demographic characteristics like age, parity, Body Mass Index before pregnancy and weight gain during the pregnancy period ($p > 0.05$). The mean MMCP count between the groups were similar (normal: 7.46 ± 2.31 ; preeclampsia: 7.06 ± 2.09) ($p = 0.95$). However a weak positive correlation was found between the placental weight and MMCP ($r = 0.253$; $p = 0.04$). In the preeclampsia group, the risk for Respiratory Distress Syndrome (RDS) was found to be 20.25 times higher in the newborns with no MMCP than the ones with MMCP (OR: 7, %95 CI: 1.021-47.969, $p = 0.048$). The MMCP count cut-off value was ≤ 1 for the RDS (sensitivity 83.33%, specificity 70.37%). The existence of microscopic chorionic pseudocysts in the placental membranes may represent placental maturation rather than intrauterine hypoxia. They can be used as a marker of RDS on the newborns of the high risk pregnancies like preeclampsia.

Key Words: placenta, microscopic chorionic pseudocyst, preeclampsia, newborn.

GİRİŞ

Plasentadaki kistik oluşumlar gerek makroskobik gerekse mikroskobik olarak sıklıkla gözlenen yapılanmalardır. Subkoryonik kistler matür plasentaların yaklaşık %5 – 7'sinde bulunmaktadır (1). Histolojik olarak ekstravillöz trofoblastik hücrelerin kenarlarında dizilen bu kistik yapılanmalar perivillöz fibrin birikimi, maternal yatak enfarktı ya da plasental ödemle ilişkili olabilir (2-4). Ekstravillöz trofoblastların dejenerasyonu ve likefaksiyonu sonucunda oluşan bu kistik yapılanmaların klinik bir önemi olmadığı görüşü hakimdir (1,3-5) ancak bu konudaki araştırmalar çok yüzeysel ve klinik bulgular göz önüne alınmadan analiz edilmiş retrospektif araştırmalardır. Maternal diabetes mellitusu, rh izoimmünizasyonu, hipertansiyonu bulunan yüksek riskli gebelerin plasentalarında bu oluşumların daha sık görüldüğü ve intrauterin hipoksinin bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır (6). Çok kısıtlı sayıda çalışmada, bu kistlerin büyüklüğünün ve umbilikal korda yakınlığının intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (7,8). Bir diğer araştırmacı da intrauterin hipoksinin göstergesi olarak sadece koryon villuslarının değil, plasental membranların da incelenmesi gerekliliğini dile getirmiştir (9). Ancak literatürde plasental membranlardaki kistik oluşumların klinik bulgular ile beraber değerlendirildiği randomize prospektif bir çalışma yoktur.

Bu çalışmadaki amacımız, doğum için başvuran gebelerin plasental membranlarındaki mikroskobik koryonik psödokistleri (MMCP) değerlendirerek, yüksek riskli gebelikler ile normal gebelikler arasında herhangi bir farklılık olup olmadığını araştırmaktır. Bu kistik oluşumların intrauterin hipoksi ve yenidoğan klinik bulguları ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak da ikincil amaçtır.

GENEL BİLGİLER

Plasenta Nedir ?

Memeliler türlerin dış ortamda yaşayabilecek olgunluğa gelene kadar gebelik ürünlerini muhafaza edebilecekleri sistemler geliştirmişlerdir. Plasenta bu anlamda fertilize olmuş yumurtanın gelişerek olgunlaşmasını sağlayan ana organdır. Plasenta sayesinde gebelik ürünü yaşamın en karanlık, karmaşık ve hızlı değişime uğradığı dönemini kendisi için en uygun olan ortamda geçirir. İnsan türünde evrim sonucu 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 (10).

Plasenta fetusa ait bir organdır. Maternal ve fetal yüzü vardır. Maternal yüzü bazal plate olarak adlandırılır, lobüle yapıdadır ve her bir lobüle kotiledon denir. Maternal yüzde yaklaşık 10 – 40 adet kotiledon vardır (11). Kotiledonlar fonksiyonel yapılar değildir. Fetal yüzü, koryonik plate olarak adlandırılır ve düzgün yüzeylidir. Fetal yüzden umbilikal kordon çıkar ve plasentayı fetüse vasküler olarak bağlar.

Histolojik olarak değerlendirildiğinde plasentayı oluşturan yapıya villus adı verilir. Plasenta villusu, ortada villöz stroma ve onu çevreleyen sito-sinsityotrofoblast hücrelerinden meydana gelir. Villuslar makroskopik olarak ağaç gibi yapılanmışlardır. Her bir villus ağacı ve etrafındaki intervillöz mesafe fonksiyonel bir ünite oluşturur. Bu fonksiyonel üniteye ‘ plasentone’ adı verilir ve plasentada ortalama 60 – 70 adet plasentone bulunur. Her bir plasentone ortalama 2 – 4 cm büyüklüğündedir (12).

Plasenta hemakoryal bir yapıya sahiptir. Fetal ve maternal dolaşımın birbirinden tamamen ayrıldığı, birbirlerine karışmazlar. Intervillöz mesafede serbest olarak bulunan maternal kan, villus yüzeyinde bulunan trofoblastlar ile direkt temas halindedir.

Maternal ve fetal dolaşım lar arasındaki tabakalar sırasıyla şunlardır:

- Sinsityotrofoblastlar,
- Sitotrofoblastlar (1. trimesterde devamlı, 2. ve 3. trimesterlerde kesintilidirler),
- Bazal lamina,
- Ekstraembryonik mezoderm kaynaklı fetal konnektif doku,
- Fetal endotel hücreleri.

Gebelik haftası ilerledikçe iki dolaşım arasındaki bariyer mesafe olarak değişiklik gösterir. Sinsityotrofoblastların kalınlığı ortalama 20 μm 'den 3,5 μm 'ye iner (11). Sitotrofoblastlar ise devamlılıklarını giderek yitirirler. Miadındaki bir plasentada villus yüzeyinin ancak % 20'sinde bulunurlar. Ortalama villus çapı küçülür. Yeni oluşan villuslar eskilerine kıyasla daha küçük olup, fetal damarlar yüzeye daha yakınlaşırlar. İlk trimesterde 50-100 μm kadar olan fetomaternal diffüzyon mesafesinin miadında bir gebelikte yaklaşık 4-5 μm 'e inmesine neden olan bütün bu değişiklikler, fetusun artan metabolik ihtiyacını karşılamaya yöneliktir (12).

Plasentanın başlıca fonksiyonları şunlardır:

- Fetüse gerekli oksijen ve besin maddelerinin sağlanması,
- Atıkların ve karbondioksitin fetüsten uzaklaştırılması,
- Ürettiği hormonların endokrin etkisi ile annede gebelik ve doğum ile ilişkili değişikliklerin oluşturulması,
- Vücuda yabancı cisim olan fetüsün reddinin önlenmesi,
- Gebeliğin sağlıklı olarak devam etmesi için gerekli olan spiral arterlerdeki değişimlerin oluşturulması,
- Fetüsün endojen ya da ekzojen kaynaklı zararlı etkilerden korunması.

Plasentadaki Kistik Oluşumlar

Plasenta gölleri, plasenta kitlesi içinde homojen, villöz yapı içermeyen vasküler göllenmelerdir (13). Ultrasonografik olarak normal plasenta ekzojenitesi ile çevrili en az 1 veya 2 cm çapında hipo veya anekojen görünümlü, renkli Doppler incelemede düşük kan

akımlı lezyonlar olarak gözlenir. Bu lezyonlar maternal serum ve kırmızı kan hücrelerini içeren adacıklardır ve histolojik olarak normal villuslar ile çevrili maternal kan göllenmeleridir ve intervillöz tromboz, desidual kistler ve infarktlar ile ilişkili bulunmuştur (14,15). Mevcut ultrasonografik görünümün klinik anlamı tartışmalıdır. İkinci trimester fetal anomali taraması esnasında yapılmış olan çalışmalarda bu göllenmelerin olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkisi olmadığı saptanmıştır (16,17). Ultrasonografi bulgusu olarak plasentada gözlenen göllenmelerin kendi başlarına kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

Plasenta yüzeyel kistleri ise, plasentanın fetal yüzeyinden kaynaklanan ve amnios kavitesi içine doğru büyüyen kistlerdir. Tek veya birden fazla sayıda olabilen bu kistlere 'subkoryonik kist', 'koryonik kist', 'membranöz kist' ve 'subamniyotik hematom' gibi isimler verilmektedir. Plasenta yüzeyel kistlerinin etyolojisi bilinmemektedir. Klinik anlamları ve önemleri açısından da; hiçbir klinik anlamı olmadığını öne süren çalışmalar olduğu gibi (18), fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili olabileceğini ileri süren yayınlar da mevcuttur (13). Brown ve ark. (19) 34 olguluk serilerinde kist çapının 4,5 cm üzerinde ya da 3 veya daha fazla sayıda olmaları ile intrauterin gelişme geriliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda, ultrasonografi ile belirlenen, plasenta içerisindeki düzensiz ve hiperekojen sınırlı kistik lezyonların kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmiş, bu kistik lezyonların da intervillöz tromboz ve infarktüs sonucu oluştuğu gösterilmiştir (20). Dolayısıyla, plasentalarda ekojenik sınırlı kistik lezyonların saptanması, plasental yetmezliği işaret eden bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Yüksek Riskli Gebelikler

Gebelik ve doğum, kadının yaşam sürecinde fizyolojik bir olay olarak görülmele birlikte gebe ve ailesi için ciddi bir biyo-psiko-sosyal adaptasyon gerektiren bir yaşam dönemidir. Literatürde gebelik, kadının biyo-psiko-sosyal dengesinin bozulduğu aile ve iş yerindeki rollerinin değiştiği, bebek ve anne arasında ebeveynlik ilişkisinin kurulduğu yaşam krizi olarak tanımlanmaktadır. Bu kriz, yüksek riskli gebeliklerde daha çarpıcı olarak kendini gösterir. Yüksek riskli gebelik, maternal ve fetal sağlığı tehdit eden,

mortalite ve morbidite olasılığını artıran, fizyolojik, sosyal ve emosyonel bir durumdur. Johnson ve Murphy (21), yüksek riskli gebeleri iki büyük grupta incelemişlerdir:

1. Gebelikten önce kronik bir hastalığı bulunan gebeler,
2. Gebeliğin yol açtığı ve aniden ortaya çıkan sorunlu gebeler.

Gebelik öncesi sağlık sorunu olan kadınların yüksek riskli gebeliğe psiko-sosyal uyumları, kronik hastalık durumlarına nasıl uyum sağladıklarıyla yakından ilgilidir. Ancak gebelikte akut komplikasyon yaşayan kadınlar için yüksek riskli gebelik, klasik yaş sürecinin ortaya çıkmasına yol açan bir durumdur (22).

Gebelikten önce sistemik hastalıkları bulunan kadınların gebelikleri, servikal yetmezlik gibi gebelikte ortaya çıkan komplikasyonlara sahip kadınların gebelikleri ile hipertansiyon, diabetes mellitus, gebelik sürecinde meydana gelen kanamalar, plasental anomaliler, Rh izoimmünizasyonu, erken doğum eylemi, erken membran rüptürü ve intrauterin gelişme geriliği yüksek riskli gebelik grubunda yer almaktadır (23).

En sık görülen yüksek riskli gebelik durumları şunlardır:

- Hipertansiyon,
- Diabetes Mellitus,
- Gebelik sürecinde meydana gelen kanamalar,
- Sistemik hastalıklar (Kardiyak, Nefrolojik, Hematolojik, Nörolojik vs.),
- İntrauterin gelişme geriliği,
- Erken membran rüptürü
- Erken doğum tehdidi
- Erken doğum eylemi,
- Oligo veya polihidramnios
- Çoğul gebelikler

Yüksek riskli gebelik tanısı konmuş gebeler, tıbbi tedavi ve bakım alabilmeleri için uzun sürelerle hastaneye yatırılabilirler. Yüksek riskli durumların bazılarında ise gebelere, hem hastaneye yatmaları hem de yatak istirahati yapmaları önerilmektedir. Yüksek riskli

gebelik tanısı konduktan sonra kesin ya da aralıklı olarak önerilen yatak istirahati bazı durumlarda doğuma kadar sürebilmektedir.

Neden Preeklampsi ?

Gebeliğin hipertansif bozuklukları maternal ve perinatal morbidite nedeni olup emboli sonrası en sık görülen ikinci maternal mortalite nedenidir (24). Chang ve arkadaşları ABD'deki maternal mortalite nedenlerini araştırmışlar ve 1991 – 1999 yılları arasında 4200 anne ölümünün 840'ının (%20'si) nedeninin hipertansif bozukluğa bağlı olduğunu bulmuşlardır (25). Gebeliğin hipertansif bozuklukları tüm gebeliklerin %12 – 22'sinde komplikasyon yaratır ve genel olarak anne ölümlerinin %17.6'sından sorumludur. Preeklampsi ve eklampsiyi de içeren gestasyonel hipertansiyon, yüksek riskli gebeliklerin %70'inden sorumludur (24).

Yirminci gebelik haftasından sonra; sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg ölçülmesi ile beraber idrarda ≥ 300 mg/gün proteinürisi veya spot idrarda $\geq 1+$ proteinürisi bulunan olgulara preeklampsi tanısı koyulmaktadır. Preeklampitik olgular da kendi aralarında hafif ve ağır preeklampsi olarak ikiye ayrılırlar. Preeklampsi tanısı alan grupta aşağıdaki kriterlerden herhangi birini taşıyan olgular ağır preeklampsi olarak kabul edilmektedir (26-28).

- En az 6 saat arayla ölçülen sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg, diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması,
- İdrarda ≥ 2 gr/gün proteinüri saptanması veya en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde, dipstikle $\geq 3+$ proteinüri saptanması,
- Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması),
- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksüda ya da hemoraji) saptanması,
- Pulmoner ödem veya siyanoz gelişmesi,
- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı,
- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması,

- Trombosit sayısının azalması ($< 100.000/\text{mm}^3$),
- Fetal büyüme geriliği saptanması.

Preeklampsinin getirdiği maternal morbidite; ablasyo plasenta nedeniyle ciddi kanama, koagülopati, pulmoner ödem, aspirasyon pnömonisi, akut renal yetmezlik, serebrovasküler kanama, karaciğer rüptürü ve retina dekolmanıdır. HELLP sendromlu (hemoliz + yükselmiş karaciğer enzimleri + düşük trombosit sayımı ile seyreden preeklampsi tablosu) hastalarda maternal mortalite %2 – 4, pulmoner ödemli hastalarda %10'dur. Eklampsi ile ilişkili maternal mortalite %0.4 – 5.8'dir (29,30).

Preeklampsinin getirdiği fetal morbidite, azalmış uteroplental perfüzyona bağlı fetal büyüme kısıtlanması, gebeliğin erken haftada sonlandırılması sonucunda prematüritenin getirdiği ek komplikasyonlar ve bu hasta grubunda artmış in utero ölüm riskidir. Neonatal morbidite ile ilişkili durumlar ise, RDS, kronik pulmoner hastalık, sepsis, nekrotizan enterokolit, prematür retinopatisi ve intraventriküler hemorajidir. Preeklampsi anne bebeklerini uzun dönemde bekleyen büyüme ve gelişim ile ilgili oluşabilecek komplikasyonlar; körlük, sağırılık, epilepsi, gelişme geriliği, nöral gelişimde yetersizlik ve serebral palsidir (24).

Gebeliğin hipertansif bozukluklarının yüksek riskli gebeliklerin %70'inden sorumlu olması, yüksek oranda komplikasyonların gözlenmesi ve maternal mortalitenin %20'si gibi büyük bir oranından sorumlu olmasından dolayı yüksek riskli gebelik denince ilk önce preeklampsi akla gelmektedir.

Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi

Antepartum fetal değerlendirmenin temel amacı fetal ölümlerin önlenmesidir. Klinikte fetal değerlendirme amacı ile son dönemlere kadar kullanılan yöntem fetal kalp hızı paternlerinin değerlendirilmesine dayanmaktadır (31). Son yıllarda ultrasonografi ve doppler incelemeleri de kullanıma girmiştir.

Fetal kalp hızı paternlerinin, aktivite derecesinin ve kas tonusunun, hipoksemi ve asidemi için duyarlı olduğu bilinmektedir. Hipoksemi sonucu kan akımı dağılımının değişimi renal perfüzyon azlığına ve sonuçta oligohidroamnios ile sonuçlanabilir. Değerlendirme tekniklerinden kardiyotokografi, ultrasonografi, bebek hareketlerinin takibi, fetüsün oksijenizasyonu ile ilgili bilgi vermektedir. Fetal iyilik halini değerlendirmek için; fetal hareketlerin anne tarafından takibi, kontraksiyon stress test (CST), non-stress test (NST), biyofizik profil (BP), modifiye BP ve umbilikal arter doppler ultrasonografisi gibi birçok yöntem kullanılabilir.

Antepartum değerlendirme yapılmasının perinatal sonuçlar üzerine olumlu etkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bu nedenle fetal ölüm riskinin yüksek olduğu, maternal kronik hastalıkların olduğu veya yüksek riskli gebelik durumlarında antenatal değerlendirmeye başvurulması gerektiği önerilmektedir (32). Değerlendirmeye başlangıç haftası için 32 – 34. gestasyonel haftalar uygun görülmektedir. Ancak çoklu risk faktörü olan hastalarda mümkün olan en erken haftalarda değerlendirmeye başlanmalıdır (33). Problemsiz gebeliklerde değerlendirme sıklığı 36. haftaya kadar iki haftada bir, sonrasında haftalık yapılmalıdır. Anormal NST veya modifiye BP sonuçları, ileri değerlendirmeyi (CST veya BP) gerektirir. Sonraki yönetim şekli CST, BP, gestasyonel yaş ve oligohidroamniosun derecesine göre belirlenir. Ultrasonografide oligohidroamniosun saptanması yakın takibi gerektirmektedir. Normal test sonuçları yüksek oranda güvenilirdir (NST %99,8, BP %99,9).

Son yıllarda doppler incelemeleri fetal iyilik halinin antenatal değerlendirilmesinde ön plana geçmiştir. En sık kullanılan umbilikal arter sistolik / diyastolik (A/B) oranıdır. End diyastolik akımın olmaması ve/veya tersine çevrilmiş olması, akım engelinin arttığı anlamındadır ve tek başına fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilidir (31). Umbilikal arter doppler ultrasonografisinin yararı da intrauterin gelişme geriliği olan olgularda kanıtlanmıştır (34). Sistemik meta-analizlere göre, umbilikal arter doppler ultrasonografisi sadece yüksek riskli gebeliklerde perinatal sonuçlar üzerine etkilidir. Yüksek riskli gebeliklerde perinatal morbiditeyi anlamlı derecede azaltırken, mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir (35). Olumsuz perinatal sonuçları öngörmede (gestasyonel yaşa göre küçük fakat sağlıklı bebek, düşük Apgar skoru,

anormal NST, düşük umbilikal kord pH'sı, yenidoğan ünitesine yatış vb.) Rezistans İndeks (RI)'in en iyi prediktif değere sahip olduğu söylenmektedir (36).

Yüksek riskli gebelerde doppler incelemesi ile fetal sağlığın değerlendirilmesi için diğer maternal ve fetal damarlar üzerinde de çalışmalar mevcuttur. Uterin arter, orta serebral arter ve duktus venozus bunların başta gelenlerindedir. Bu damarlardaki akımların ölçülmesinin de göz ardı edilmemesi gerekir. Ancak fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için istatistiki olarak anlam ifade eden kuvvetli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde plasentanın ultrasonografik olarak incelenmesi de ilgi odağı olmuştur. Ancak bu konuda geniş serili, randomize, kontrollü tek çalışma vardır (n=2000). Bu çalışma da düşük riskli gebeliklerde planlanmış olup, plasenta derecesi düşük olan grupta perinatal ölüm oranının belirgin şekilde az olduğu gözlenmiştir (37). Ancak çalışmanın vaka sayısı ve istatistiksel gücü düşük olmakla beraber perinatal olumsuz sonuçları azdır. Bu konuda da, daha çok vakalı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, annenin bebek hareketlerinin takibi, NST, BP, CST, doppler ultrasonografi gibi tetkiklerin tümü, fetal ölüme neden olan hipoksemi ve metabolik asidozun öngörülmesi amacı ile yapılmaktadır. Ancak perinatal sonuçlar üzerine etkilerini tanımlamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

İntrauterin Hipoksi Kriterleri

Hipoksi, dokuda oksijen düzeyinin azalmasıdır. Asfiksi, ilerleyici hipoksi ve hiperkapni ile birlikte metabolik veya mikst asideminin bulunmasıdır. İntrauterin hipoksi ise, gebeliğin 20. haftası ile doğum arasında gelişen asfiksidir (38).

Fetal oksijenizasyon ve asfiksinin yenidoğanda değerlendirilmesi için önemli olan kriterler vardır. Bunların en önemlileri Apgar skoru ve doğumdan hemen sonra ölçülen umbilikal arter kan gazı parametreleridir.

Beşinci dakika Apgar skorunun ≤ 3 olması, neonatal mortaliteyi öngörmeye etkilidir. Ancak umbilikal arter kan pH'sı < 7.1 ve baz eksisi >12 mmol/L olarak ölçülen yenidoğanların sadece %27'sinde birinci dakika Apgar skorunun < 7 olduğu saptanmıştır (39).

Umbilikal arter kan gazı normal değerleri popülasyon çalışmalarıyla belirlenmiştir. pH < 7.2 olması asidemi olarak tanımlansa da, neonatal morbiditede istatistiksel olarak belirgin artış pH < 7.0 olan hastalarda görülür. Umbilikal arter kan pH'sı < 7.0 olan ve birinci ila beşinci dakika Apgar skorları < 3 olan yenidoğanlarda morbidite artmaktadır. Yenidoğanın ortalama umbilikal arter pH'sı $7.25 - 7.30$ dur. (40).Yapılan çalışmalarda umbilikal arter kord pH'sı < 7.2 , parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) artmış ve baz eksisi normal olan respiratuar asidemili infantlarda, yenidoğan morbiditesinde artış saptanmazken, metabolik asidoz görülen yenidoğanlarda komplikasyonlar daha fazla görülmüştür (41).

Sonuç olarak, beşinci dakika Apgar skorunun < 7 olması, NST'de anormallik ve doğum sonrası asideminin olması intrauterin hipoksinin göstergeleridir (42). Perinatal asfiksi ise, umbilikal arter kanındaki asidoz varlığıdır. Amniyotik sıvının mekonyumlu olması, yenidoğanın doğum sonrası geç solunması ve resüsitasyon sonrasında Apgar skorunun düşük olması perinatal asfiksinin bulgularındandır (43). Perinatal asfiksi kriterleri; umbilikal arter pH'sının < 7.00 ve baz defisitinin >12 mmol/L olması, beşinci dakika Apgar skorunun ≤ 3 olması, orta-ağır neonatal ensefalopati veya multi-organ disfonksiyonu (SSS, renal, pulmoner) bulunması olarak tanımlanmıştır (39).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra 15.12.2008'de başlamıştır (Etik Kurul Karar No:2008 – 19/9).

Olgu Seçimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Aralık 2008 ila Mayıs 2009 tarihleri arasında doğum için başvuran 132 yüksek riskli gebeden 128'i ve gebelik sürecinde herhangi bir problemi olmayan 142 sağlıklı gebeden 93'ü araştırmaya dahil olmaya gönüllü oldu. Gönüllüler arasından yüksek riskli gebeliği bulunup çalışma kriterlerine uymayan 61 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri şunlardır (61 olgu);

- Çoğul gebelikler (17 olgu),
- Fetal anomali (16 olgu),
- İntrauterin mortalite (12 olgu),
- Viabilite öncesi maternal sebeplerle doğurtulmuş olan (10 olgu),
- Plasenta yapışma anomalileri (P. akreta, P. İnkreta, P. Perkreta) (2 olgu),
- Plasenta previa (4 olgu).

Çalışmaya dahil olan ve yüksek riskli gebeliği bulunan tüm olguların takip, tedavi ve doğum yönetimi ile aynı hekim ilgilendi. Bu olguların (67 olgu) arasından ise analiz için gerekli antenatal ultrasonografik ölçümleri eksik olan 7 olgu ve plasentaların usulüne uygun olarak çıkarılmadığı 8 olgu çalışmadan çıkarıldı.

Geriye kalan yüksek riskli gebeliklerin dağılımı şöyledir (52 olgu);

- Preeklampsi (33 olgu),
- Kalp Hastalığı (4 olgu),
- Tip 1 Diabetes Mellitus (2 olgu),
- Kronik Böbrek Hastalığı (4 olgu),
- Bağ Dokusu Hastalığı (2 olgu),

- Maternal lokal ya da sistemik enfeksiyon (4 olgu),
- İntrauterin enfeksiyon (3 olgu).

Preeklampitik olgular haricinde gruplaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlam ifade etmeyecek olan diğer yüksek riskli gebelikler de istatistiksel analize dahil edilmeyerek çalışmadan çıkarıldı (19 olgu). Araştırmaya katılan gönüllü gebeler arasında yüksek riskli gebelik faktörü olarak preeklampitik olan 33 hastadan çalışma grubu oluşturuldu.

Aynı tarihler arasında doğumhaneye başvuran 142 olgudan araştırmaya kontrol grubu olarak katılmaya gönüllü olmuş olan ve hiçbir maternal ya da fetal risk faktörü bulunmayan sağlıklı normal 93 gebe arasından analiz için gerekli antenatal ultrasonografik ölçümleri eksik olan 10 olgu ve plasentaların usulüne uygun olarak çıkarılmadığı 11 olgu çalışmadan çıkarıldı.

Doğum öncesi bakım ve travay takibinin perinatal sonuçları olumlu ya da olumsuz etkileyebileceği düşünüldüğünden, istatistiksel analizde bias yaratmaması ve çalışmanın gücünü düşürmemesi için, çalışma grubundaki olguların yönetimi ve doğumunda görev almayan hekimlerin takip ettiği ve doğumuna yardımcı olduğu olgular da çalışma dışı bırakıldı (37 olgu).

Sonuç olarak, araştırmaya katılmaya gönüllü olan gebeler arasından yüksek riskli gebelik faktörü olarak preeklampitik olan olgulardan çalışma grubu oluşturulurken (33 olgu), aynı hekimlerin doğurmuş olduğu hiçbir maternal ya da fetal risk faktörü bulunmayan sağlıklı normal gebelerden kontrol grubu oluşturuldu (35 olgu).

Veri Toplanması

Araştırmaya katılan tüm gebelerin demografik bilgileri, vital bulguları, ultrasonografi ve doppler ölçümleri, antenatal tetkikleri, sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, doğum bilgileri, doğum sonrası takipleri, yenidoğan bilgileri ve yenidoğanların klinik durumları tek tek dosyalar halinde arşivlendi.

Her iki grupta yer alan olgular aşağıdaki parametreler göz önüne alınarak istatistiksel değerlendirmeye tabi tutuldu;

- Demografik zellikler,
- Kan ve biyokimyasal parametreler (maternal ve fetal),
- Ultrasonografik lmler,
- Umbilikal arter doppler incelemeleri,
- Travay ve doğum bilgileri (maternal ve fetal),
- Umbilikal kord kan gazı,
- Bebeklerin doğum sonrası durumları,
- Plasental lmler,
- Plasental membranlarda bulunan koryon kistlerinin sayısı.

Plasental Membranların Hazırlanması ve İncelenmesi

Plasentalar doğumdan hemen sonra usulüne uygun bir şekilde % 10'luk formaldehit içeren geniş patoloji kaplarına konuldu. Yirmidört saat içerisinde makroskopik olarak incelemeye alındı. Hasta bilgileri ve hastalıkları bilinmeden bütün plasentalar makroskopik olarak değerlendirildi ve gerekli ölçümler yapıldı. Ağırlık, boyut, hacim, kordon uzunluğu, kordon insersiyosu, subkoryonik fibrin birikimleri, kalsifikasyonlar, enfarkt alanları ve kistik yapılanmalar kaydedildi.

Plasental membran, sirküler olarak plasenta yatağından kesilerek çıkartıldı. nce iki, daha sonra da beş eşit parçaya bölünerek, her bir parça kendi üzerine rulo yapıldıktan sonra numaralandırılarak 10 parça 10 adet kasete yerleştirildi. Plasenta sagittal planda 2 cm kalınlığında parçalara ayrıldı. Koryal zarlardan ayrılmadan, tam kat olarak, plasentanın 5 ayrı kısmından kesitler alınarak, 5 parça 5 kasette takibe alındı (2 örnek plasenta sınırları, 2 örnek umbilikal kord ile plasentanın sınırının ortası, 1 örnek umbilikal kordon insersiyonu). Dokulardan parafin bloklar oluşturuldu. Her bir dokudan uygun kesitler alınarak lamlara yerleştirildi. Hazırlanmış olan preparatlar 67 dereceye ayarlanmış olan etvdeki sepete konuldu. Bir saat bekletildikten sonra etüv içindeki sıcak ksilene

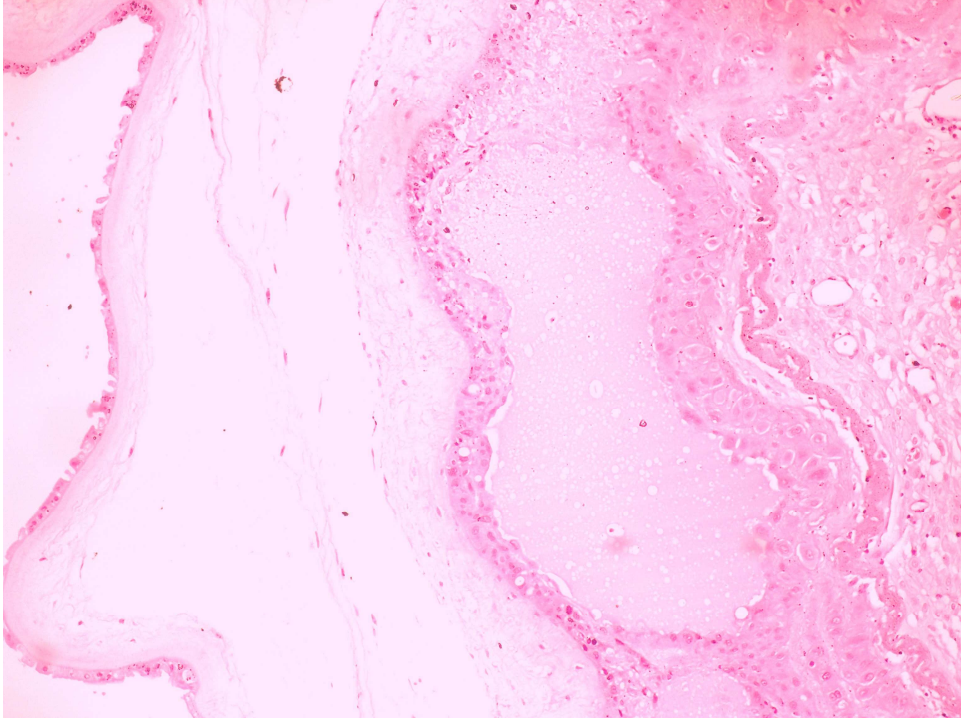
atılarak 15 dk bekletildi ve dışarıdaki ksilene çıkarıldı. Yarım saat bekletildikten sonra boyama işlemine geçildi. Preparatlar Hematoksilen & Eozin ile boyandı (Tablo – 1).

Tablo 1. Hematoksilen & Eozin boyama şeması.

1. Absolü Alkol – 1 dk.
2. %96 Alkol – 1 dk.
3. %80 Alkol – 1 dk.
4. %70 Alkol – 1 dk.
5. Akar suyun altında 2 dk. yıkama
6. Hematoksilen – 2 dk.
7. Akar suyun altında 1 dk. yıkama
8. Asit alkol – 1 kez daldırılır.
9. Akar suyun altında 3 dk. yıkama
10. Amonyaklı su – 3 sn.
11. Akar suyun altında 1 dk. yıkama
12. Eozin – 30 sn.
13. Suda renk vermeyinceye kadar yıkama (maksimum 1 dk.)
14. %70'lik Alkol – 1 dk.
15. %80 Alkol – 1 dk.
16. %96 Alkol – 1 dk.
17. Absolü Alkol – 1 dk.

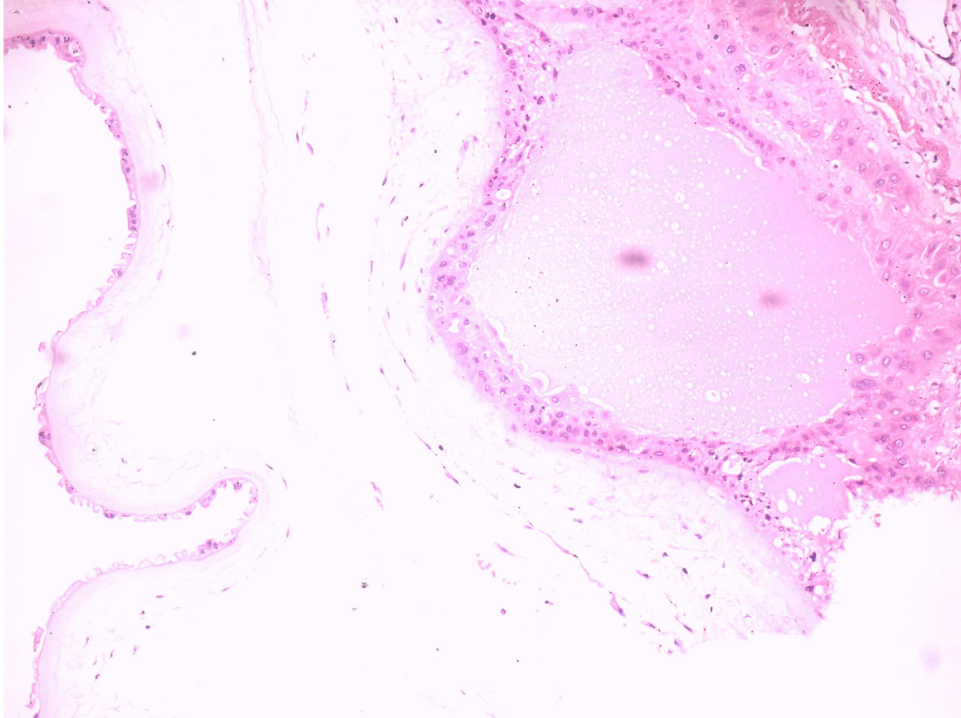
Boyadan çıkan preparatlar silinerek artefaktlardan arındırıldı. Ksilene şalesine dizilerek boyanın şeffaflanması sağlandı. Ksilende 10 dk. bekletilen preparatlar, monte malzemesiyle lamel kullanılarak kapatıldı. Her bir preparat 10'luk, 30'luk ve 100'lük büyütme ile mikroskop altında incelenerek, koryal zarlar içerisinde, ekstravillöz trofoblast tabakasında, içlerinde eozinofilik materyal bulunan mikroskobik koryonik kistlerin nicelikleri kaydedildi. MMCP olarak tanımlanan lezyonlar Şekil – 1, Şekil – 2, Şekil – 3 ve Şekil – 4'te görülmektedir.

Şekil – 1: Bir olguda koryonik psödokistin mikroskopik görünümü.



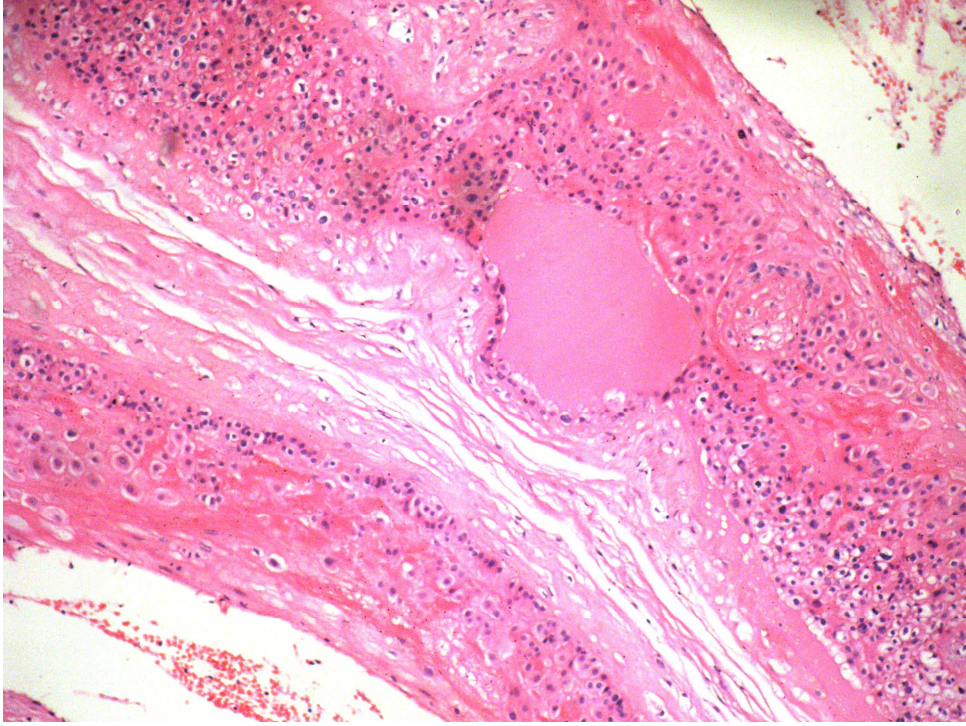
Olympus RX51 mikroskop, x10, Hematoksilen & Eozin.

Şekil – 2: Aynı olguda farklı bir alandaki koryonik psödokistin mikroskopik görünümü.



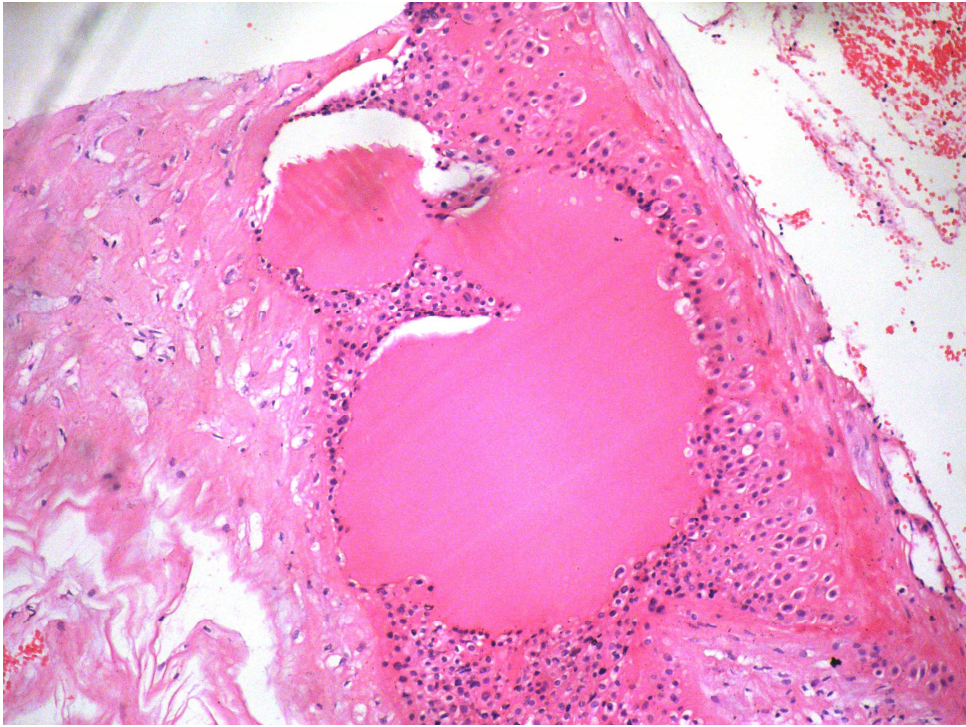
Olympus RX51 mikroskop, x10, Hematoksilen & Eozin.

Şekil – 3: Diğerk bir olguda koryonik psödokistin mikroskobik görünümü.



Olympus RX51 mikroskop, x10, Hematoksilen & Eozin.

Şekil – 4: Bu olguda farklı bir alandaki koryonik psödokistin mikroskobik görünümü.



Olympus RX51 mikroskop, x10, Hematoksilen & Eozin.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri 'SPSS 13.0 for Windows' (Chicago, IL.) istatistiksel analiz programında yapıldı. Sürekli değer alan değişkenler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum–maksimum değerleri ile birlikte verilerek, kategorik değer alan değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile sınıandı ve test sonucuna göre iki grup olması durumunda, parametrik testlerden bağımsız çift örneklem t testi ya da parametrik olmayan testlerden Mann Whitney–U testi kullanıldı. Grup sayısının ikiden fazla olması durumunda ise yine parametrik testlerden Anova ya da parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise, Fisherin kesin ki kare ve Pearson ki kare testleri kullanıldı.

Alt grup analizlerde ise Respiratuar Distress Sendromu (RDS) oluşumunda etkisi olduğu düşünülen bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. İlgili risk faktörleri, odds değerleri, odds değerlerine ait güven aralıkları ve ilgili p değerleri ile birlikte verildi. RDS değişkeni için kist sayısına ait eşik değerini belirlemek amacı ile ROC analizi yapıldı. İlgili eşik değeri, duyarlılık-özgüllük değeri, eğri altında kalan alan ve bu alana ait güven aralıkları ile beraber ilgili p değeri verildi. Çalışmada genel olarak $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan olguların dağılımı görülmektedir (Tablo – 2). Yüksek riskli gebelik faktörü olarak preeklampsi olan olgular çalışma grubunu oluşturmuştur.

Tablo – 2: Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma nedenleri.

Normal Gebelik (n = 142)	TOPLAM (n = 274)	Yüksek Riskli Gebelik (n = 132)
Devam : 93		Devam : 67
Çalışma Dışı : 49	OLGU İLE	Çalışma Dışı : 65
Kritere uymadı : 0	KARŞILAŞMA	Kritere uymadı : 61
Onaylamadı : 49		Onaylamadı : 4
Devam : 72		Devam : 52
Çalışma Dışı : 21	ÖLÇÜMLER	Çalışma Dışı : 15
USG eksik : 10		USG eksik : 7
Plasenta uygunsuz : 11		Plasenta uygunsuz : 8
Devam : 35		Devam : 33
Çalışma Dışı : 37	ANALİZ	Çalışma Dışı : 19
Neden : Farklı hekimlerin yönetimindeki olgular çıkarıldı.		Neden : Çeşitli yüksek risk faktörlerine sahip olgular çıkarıldı. (6 faktör, ≤4 olgu)
Aynı hekimin yönetimindeki 35 normal gebelik	SONUÇ	Aynı hekimin yönetimindeki 33 preeklampitik gebelik

Gruplar preeklampsi göz önüne alındığında farklılık göstermekle beraber, genel özellikler açısından homojenite gösteriyordu. Grupların demografik özellikleri, sağlıklı ve preeklampitik gebeleri yansıtıyordu. Preeklampsi olgularında toplam gebelik sayısı normal olgulara göre daha fazla, sistolik ve diyastolik basınçlar ise normal gebeliklere göre daha

yüksek idi ($p < 0.05$). Bununla beraber yaş, parite, Vücut kütle indeksi (BMI) ve gebelikte kilo alımı gibi gruplar arasındaki homojeniteyi gösteren demografik parametreler arasında fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo – 3).

Tablo – 3: Grupların demografik özellikleri.

	Normal		Preeklampsi		<i>p</i>
	Ortalama	± St. Hata	Ortalama	± St. Hata	
Yaş	30.89	0.94	31.70	0.98	$> 0.05^a$
Gravida	2.17	0.22	2.67	0.20	0.03^a
Parite	0.74	0.10	1.06	0.16	$> 0.05^a$
Abortus	0.40	0.15	0.61	0.14	$> 0.05^a$
Yaşayan	0.71	0.11	0.94	0.15	$> 0.05^a$
BMI (kg/m ²)	24.65	0.8	26.27	1.11	$> 0.05^a$
Kilo alımı (%)	14.06	0.87	13.45	0.79	$> 0.05^a$
Gest. yaş (gün)	270.69	1.86	242.15	4.75	$< 0.001^a$
Sist. Basıncı (mmHg)	108.86	1.58	149.09	4.59	$< 0.001^a$
Dyst. Basıncı (mmHg)	69.43	1.29	95.45	2.69	$< 0.001^a$

St: Standart, BMI: Gebelik öncesi BMI, Kilo alımı: Gebelikte kilo alımı, Gest: Gestasyonel, Sist: Sistolik, Dyst: Diyastolik.

^a: Mann Whitney-U Test

Her iki grup göz önüne alındığında preeklampsi olgularında BISHOP skorları normal olgulara göre belirgin şekilde düşük idi (2.64 ± 0.49 , 5.89 ± 0.68 ; $p=0.001$). Preeklampsi olgularının amnios mayi miktarlarında da belirgin azalma gözlemlendi (90.27 ± 5.77 , 124.03 ± 10.38 ; $p=0.013$). Doppler velosimetrideki basınç farklılıkları da normal olgulara göre belirgin değişiklikler gösteren preeklampitik olguların ($p < 0.001$), servikal ölçümlerinin hiç birinde istatistiksel olarak farklılık gözlemlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo – 4).

Tam kan sayımı hariç preeklampsinin belirteçleri olan karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, ürik asit ve esbach gibi laboratuvar değerlerinin tamamı gruplar arasında belirgin farklılıklar gösterdi ($p < 0.05$) (Tablo – 5).

Tablo – 4: Grupların doğum öncesi BISHOP skorları ve ultrasonografi ölçümleri.

	Normal		Preeklampsi		p
	Ortalama	± St. Hata	Ortalama	± St. Hata	
BISHOP Skoru	5.89	0.68	2.64	0.49	0.001^a
Amnios miktarı (cm)*	124.03	10.38	90.27	5.77	0.013^a
Serviks Uzunluk (mm)	27.62	1.36	30.48	1.19	> 0.05 ^a
Serviks Kalınlık (mm)	25.71	1.34	28.82	1.31	> 0.05 ^a
Int-ext os uzaklık (mm)	55.81	3.76	58.88	3.46	> 0.05 ^b
UA S/D	2.28	0.07	3.55	0.18	< 0.001^a
UA PI	0.95	0.02	1.26	0.04	< 0.001^b
UA RI	0.55	0.01	0.70	0.02	< 0.001^b

St: Standart, Int-ext os: internal-eksternal servikal os, UA: umbilikal arter doppler, S/D: sistolik/diyastolik basınç, PI: Pulsatilite indeksi, RI: rezistans indeksi.

*: Ultrasonografi ile 4 kadran ölçümü toplamı

^a: Mann Whitney-U Test

^b: Student t test

Tablo – 5: Grupların laboratuvar parametreleri.

	Normal		Preeklampsi		p
	Ortalama	± St. Hata	Ortalama	± St. Hata	
Hemoglobin (gr/dl)	12.13	0.24	12.11	0.29	> 0.05 ^b
Beyaz Küre (sayı/ml)	11710.29	527.09	11876.67	822.63	> 0.05 ^a
Trombosit (sayı/ml)	235020.22	14943.85	199609.13	13322.85	> 0.05 ^b
AST (IU/L)	17.79	0.86	86.16	31.93	< 0.001^a
ALT (IU/L)	11.97	0.46	56.06	18.92	< 0.001^a
Üre (mg/dl)	17.29	0.95	25.49	1.73	< 0.001^b
Kreatinin (mg/dl)	0.65	0.03	0.75	0.03	0.027^a
Na (mmol/L)	137.94	0.41	136.34	0.62	0.01^b
K (mmol/L)	3.84	0.07	4.13	0.08	0.009^b
LDH IU/L)	204.18	14.15	468.67	89.04	< 0.001^a
Ürik Asit (mg/dl)	3.66	0.31	5.55	0.49	0.001^a
Esbach (gr/24 st)	0.12	0.02	3.11	0.51	< 0.001^a

St: Standart

^a: Mann Whitney-U Test

^b: Student t test

Çalışmaya dahil edilen olguların tamamının doğum bilgileri incelendiğinde sadece doğum şekilleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemlendi. Preeklampsi grubundaki olgularda daha çok sezeryan (C/S) ile doğum gerçekleşmekte olup (%90.9), normal gebelerde C/S ile normal vajinal doğumun oranları benzerdi (%51.4; %48.6). İki grup arasında uygulanan istatistiksel analizde ise preeklampsi grubunda C/S lehine oldukça anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Parite, doğum indüksiyonu, akut fetal distress, mekonyum ve bebeklerin cinsiyetleri açısından her iki grup da benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo – 6).

Tablo – 6: Grupların doğum bilgileri.

		Normal	Preeklampsi	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	
Parite	primipar	12 (34.3)	9 (27.3)	> 0.05 ^c
	multipar	23 (65.7)	24 (72.7)	
Doğumda indüksiyon	Yok	25 (71.4)	16 (48.5)	> 0.05 ^c
	Var	10 (28.6)	17 (51.5)	
Doğum şekli	NVD	17 (48.6)	3 (9.1)	< 0.001^c
	C/S	18 (51.4)	30 (90.9)	
AFD	Yok	31 (88.6)	25 (75.8)	> 0.05 ^c
	Var	4 (11.4)	8 (24.2)	
Mekonyum	Yok	32 (91.4)	30 (90.9)	> 0.05 ^d
	Var	3 (8.6)	3 (9.1)	
Cinsiyet	Erkek	21 (60)	21 (63.6)	> 0.05 ^c
	Kız	14 (40)	12 (36.4)	

n: olgu sayısı, NVD: normal vajinal doğum, C/S: sezeryan ile doğum, AFD: Akut fetal distress.

^c: Pearson ki-kare testi

^d: Fisher'in kesin ki-kare testi

Doğum bilgileri açısından sürekli değişken olarak süreler incelendiğinde, doğum eylemi süresi her iki grupta benzerdi. Fakat, olguların doğuma kadar hastanede yatış süreleri ve membran rüptürü süreleri arasında anlamlı farklılıklar vardı. Preeklampsi olguları doğuma kadar daha uzun süre hastanede yatarken, membran rüptürü süreleri daha kısa idi (Tablo – 7).

Tablo – 7: Grupların yatış ve doğum süreleri.

Süre	Normal		Preeklampsi		P
	Ortalama	± St. Hata	Ortalama	± St. Hata	
Hastanede yatış (gün)	1.74	1.74	13.23	4.41	< 0.001^a
EMR (dk)	148.71	43.59	27.67	13.48	0.002^a
Doğum Eylemi (dk)	300.46	46.28	240.85	51.60	> 0.05 ^a

St: Standart, EMR: Erken membran rüptürü.

^a: Mann Whitney-U Test

Doğum sonrası her iki grubun bebekleri incelendiğinde, tüm değişkenler her iki grup arasında anlamlı olarak farklı idi. Preeklampsi grubundaki olguların bebekleri daha erken dünyaya gelirken, boy ve baş çevreleri daha kısa, doğum tartıları daha az ve APGAR skorları daha düşük idi ($p < 0.001$) (Tablo – 8). Tüm bu parametrelerin aksine, bebeklerin doğumda alınan umbilikal kord kan örneklerinde pO₂ düzeyleri haricinde farklılık gözlenmedi. Preeklamptik olguların bebeklerindeki pO₂ düzeyleri, normal olgulardan daha düşük idi (25.92 ± 2.17 , 32.46 ± 2.70 ; $p=0.04$) (Tablo – 9). Hiçbir bebekte asfiksi ya da intrauterin hipoksi tespit edilmedi.

Tablo – 8: Grupların bebek demografik bilgileri.

	Normal		Preeklampsi		P
	Ortalama	± St. Hata	Ortalama	± St. Hata	
Doğum zamanı (gün)	270.69	1.86	242.15	4.75	< 0.001^a
Baş çevresi (cm)	34.94	0.21	31.55	0.68	< 0.001^a
Kilo (gr)	3467.71	57.71	2273.18	160.51	< 0.001^b
Boy (cm)	50.42	0.21	45.48	0.89	< 0.001^a
APGAR skoru (1.dk)	8.51	0.36	6.64	0.42	< 0.001^a
APGAR skoru (5.dk)	9.29	0.26	8.12	0.32	0.001^a

St: Standart

^a: Mann Whitney-U Test

^b: Student t test

Tablo – 9: Grupların bebek umbilikal kord kanı laboratuvar parametreleri.

		Normal		Preeklampsi		P
		Ortalama	± St. Hata	Ortalama	± St. Hata	
Hemoglobin (gr/dl)		15.38	0.22	15.66	0.34	> 0.05 ^b
Beyaz Küre (sayı/ml)		11575.71	507.78	11167.67	565.34	> 0.05 ^b
Trombosit (sayı/ml)		236994.29	10821.02	207697.32	10351.72	> 0.05 ^a
Total Bil. (mg/dl)		3.26	0.49	4.32	0.64	> 0.05 ^a
Direkt Bil. (mg/dl)		0.49	0.06	0.47	0.03	> 0.05 ^a
Fetal	pH	7.36	0.01	7.32	0.02	> 0.05 ^b
umbilikal	pO2	32.46	2.70	25.92	2.17	0.04^a
kord kan	pCO2	37.09	1.55	40.94	2.42	> 0.05 ^a
gazı	Baz Eksisi	-4.50	0.06	-5.48	0.75	> 0.05 ^a

St: Standart, Bil: Bilirubin.

^a: Mann Whitney-U Test^b: Student t test**Tablo – 10:** Grupların doğum sonrası bebek durum bilgileri.

		Normal	Preeklampsi	P
		n (%)	n (%)	
Prematürite	Yok	35 (100)	23 (69.7)	< 0.001 ^d
	Var	0 (0)	10 (30.3)	
RDS	Yok	35 (100)	27 (81.8)	0.01^d
	Var	0 (0)	6 (18.2)	
Sepsis	Yok	34 (97.1)	23 (69.7)	0.002^c
	Var	1 (2.9)	10 (30.3)	
Sarılık	Yok	35 (100)	31 (93.9)	> 0.05 ^d
	Var	0 (0)	2 (6.1)	
TTN	Yok	35 (100)	26 (78.8)	0.004^d
	Var	0 (0)	7 (21.2)	
Bebek son durum	Yattı	2 (5.7)	17 (51.5)	< 0.001 ^c
	Yatmadı	33 (94.3)	16 (48.5)	

n: olgu sayısı, RDS: Respiratuvar distress sendromu, TTN: yenidoğanın geçici taşipnesi.

^c: Pearson ki-kare testi^d: Fisher'in kesin ki-kare testi

Doğum sonrası bebeklerin durumları değerlendirildiğinde, sarılık haricinde her iki grup arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu. Preeklampsi olgularının bebeklerinde prematürite, RDS, sepsis ve yenidoğanın geçici taşipnesi (TTN) daha fazla gözlemlendi. Bu bebeklerin %51.5'i hospitalize edilip tedaviye alınırken, normal gebelerin bebeklerinin %94.3'ü anne yanında verildi ($p < 0.001$) (Tablo – 10).

Makroskobik olarak plasental özellikler incelendiğinde, her iki grup arasında plasentaların ağırlıkları ve hacimleri haricinde herhangi bir farklılık gözlenmedi. Preeklampsi grubundaki olguların plasentaları, normal gebelerin bulunduğu gruptaki plasentalardan daha hafif (502.42 ± 32.87 , 649.11 ± 19.94 ; $p < 0.001$) ve hacim olarak da daha küçüktü (483.52 ± 42.04 , 685.38 ± 34.32 ; $p < 0.001$) (Tablo – 11, Tablo – 12). Mikroskop ile incelendiğinde ise, preeklampşik gebelerin plasentalarında koryonit, yaygın enfarkt ve desidual vaskülopatinin daha sık olduğu gözlemlendi ($p=0.05$) (Tablo – 13).

Her iki grubun plasental membranlarındaki MMCP sayısı açısından herhangi bir farklılık gözlenmedi (normal: 7.46 ± 2.31 ; preeklampsi: 7.06 ± 2.09) ($p=0.95$) (Tablo – 11). Aynı zamanda MMCP sayısı ile grupların demografik özellikleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Ancak plasental ağırlık ile MMCP sayısı açısından zayıf pozitiflikte bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.253$; $p=0.04$).

Tablo – 11: Grupların plasental özellikleri.

	Normal		Preeklampsi		<i>p</i>
	Ortalama	± St. Hata	Ortalama	± St. Hata	
Ağırlık (gr)	649.11	19.94	502.42	32.87	< 0.001^b
Hacim (cm³)	685.38	34.32	483.52	42.04	< 0.001^a
Enfarkt (%)	0	0	4.85	1.96	-
Fibrin (%)	12.67	2.64	20.2	3.53	> 0.05 ^a
MMCP sayısı	7.46	2.31	7.06	2.09	> 0.05 ^a

St: Standart, MMCP: plasental membranlardaki mikroskobik koryonik psödokist.

^a: Mann Whitney-U Test

^b: Student t test

Tablo – 12: Grupların makroskobik plasental özellikleri.

		Normal	Preeklampsi	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	
Yerleşim	Marjinal	7 (20)	9 (27.3)	> 0.05 ^c
	Santral	28 (80)	24 (72.2)	
Renk değişikliği	Yok	34 (97.1)	30 (90.9)	> 0.05 ^d
	Var	1 (2.9)	3 (9.1)	
Subkoryonik fibrin	Yok	34 (97.1)	32 (97)	> 0.05 ^d
	Var	1 (2.9)	1 (3)	
Kalsifikasyon	Yok	34 (97.1)	33 (100)	> 0.05 ^d
	Var	1 (2.9)	0 (0)	
Makroskobik koryon kisti	Yok	34 (97.1)	33 (100)	> 0.05 ^d
	Var	1 (2.9)	0 (0)	

n: olgu sayısı.

^c: Pearson ki-kare testi^d: Fisher'in kesin ki-kare testi**Tablo – 13:** Grupların mikroskobik plasental özellikleri.

		Normal	Preeklampsi	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	
İntervillöz trombüs	Yok	33 (94.3)	29 (87.9)	> 0.05 ^d
	Var	2 (5.7)	4 (12.1)	
Villus aglütinasyonu	Yok	35 (100)	31 (93.9)	> 0.05 ^d
	Var	0 (0)	2 (6.1)	
Koryonit	Yok	35 (100)	29 (87.9)	0.05^d
	Var	0 (0)	4 (12.1)	
Koryoamniyonit	Yok	33 (94.3)	33 (100)	> 0.05 ^d
	Var	2 (5.7)	0 (0)	
Funnisit	Yok	33 (94.3)	33 (100)	> 0.05 ^d
	Var	2 (5.7)	0 (0)	
İntervillöz fibrin	Yok	31 (88.6)	24 (72.7)	> 0.05 ^c
	Var	4 (11.4)	9 (27.3)	
Laminer nekroz	Yok	34 (97.1)	30 (90.9)	> 0.05 ^d
	Var	1 (2.9)	3 (9.1)	
Fokal iskemik değişiklikler	Yok	34 (97.1)	32 (97)	> 0.05 ^d
	Var	1 (2.9)	1 (3)	
Yaygın enfarkt	Yok	34 (97.1)	25 (75.8)	0.012^d
	Var	1 (2.9)	8 (24.2)	
Desidual vaskülopati	Yok	35 (100)	29 (87.9)	0.05^d
	Var	0 (0)	4 (12.1)	

n: olgu sayısı.

^c: Pearson ki-kare testi^d: Fisher'in kesin ki-kare testi

Tüm tanımlayıcı analizler doğrultusunda normal gebelikler ile preeklampitik gebelikler arasında MMCP niceliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Yüksek riskli gebelik faktörü olan preeklampitik gebelerin bulunduğu grupta, subgrup analizlerine geçildi. Toplam MMCP sayısına göre tüm risk faktörleri gözden geçirilerek analiz edildi (Tablo – 14).

Tablo – 14: Preeklampitik olguları içeren subgrup analizinde MMCP sayısının risk faktörleri ile karşılaştırılması.

		Mikroskobik Koryonik Psödokist Sayısı		p
		Ortalama	± St. Hata	
Betametazon	Yapılmadı	3.64	1.54	> 0.05 ^a
	Yapıldı	8.77	3.01	
Tanı	Hafif P.	8.5	3.16	> 0.05 ^a
	Ağır P.	6	2.84	
AFD	Yok	5.96	1.92	> 0.05 ^a
	Var	10.5	6.39	
Sigara	Yok	6.54	2.12	> 0.05 ^a
	Var	10	7.76	
MgSO ₄	Yok	7.06	2.52	> 0.05 ^a
	Var	7.07	3.57	
İndüksiyon	Yok	4.94	1.89	> 0.05 ^a
	Var	9.06	3.65	
Doğum şekli	C/S	7.4	2.29	> 0.05 ^a
	NVD	3.67	2.19	
Cinsiyet	Erkek	5.38	1.41	> 0.05 ^a
	Kız	10	5.24	
Bebek durum	Anne yanı	9.08	3.35	> 0.05 ^a
	Gözlem	5.75	2.71	
Bebek son durum	Yattı	3.24	1.12	0.05^a
	Yatmadı	11.13	3.96	
RDS	Yok	8.33	2.48	0.03^a
	Var	1.33	1.15	
Plasental özellik	Yok	8	2.6	> 0.05 ^a
	Var	3.57	1.82	
İntervillöz fibrin	Yok	7	2.82	> 0.05 ^a
	Var	7.22	1.79	
Yaygın enfarkt	Yok	6.04	1.91	> 0.05 ^a
	Var	10.25	6.44	

St: Standart, P: Preeklampsi, AFD: Akut Fetal Distress, RDS: Respiratuar Distress Sendromu NVD: normal vajinal doğum, C/S: sezeryan, MgSO₄: magnezyum sülfat. ^a: Mann Whitney-U Test

Subgrup analizinde preeklampitik hasta grubunda MMCP sayısı göz önüne alındığında, RDS ve bebeklerin son durumları ile ilgili, normal gebelerde bulunmayan istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi. Preeklampsi grubunda toplam MMCP sayısı, RDS (yok: 8.33 ± 2.49 ; var: 1.33 ± 1.15) ve bebek son durum (yatmadı: 11.13 ± 3.96 ; yattı: 3.24 ± 1.12) değişkenlerine göre farklılık göstermekteydi ($p=0.03$, $p=0.05$).

Tek değişkenli analizlerde, toplam MMCP sayısına ek olarak RDS'nin; preeklampsi tipi (hafif – ağır), betametazon injeksiyonu, magnezyum sülfat (MgSO₄) injeksiyonu, bebekte sepsis, prematürite ve bebek son durumu değişkenleri ile ilişkili olduğu bulundu ($p=0.027$, $p=0.01$, $p=0.005$, $p=0.05$, $p=0.005$, $p=0.018$) (Tablo – 15).

Tablo – 15: Preeklampitik olguları içeren subgrup analizinde RDS ile ilişkili olan değişkenler.

		RDS		<i>p</i>
		Var n (%)	Yok n (%)	
Tanı	Hafif P.	0 (0)	14 (51.9)	0.027 ^d
	Ağır P.	6 (100)	13 (48.1)	
Betametazon	Yok	1 (16.7)	21 (77.8)	0.01 ^d
	Var	5 (83.3)	6 (22.0)	
MgSO ₄	Yok	0 (0)	18 (66.7)	0.005 ^d
	Var	6 (100)	9 (33.3)	
Prematürite	Yok	1 (16.7)	22 (81.5)	0.005 ^d
	Var	5 (83.3)	5 (18.5)	
Sepsis	Yok	2 (33.3)	21 (77.8)	0.05 ^d
	Var	4 (66.7)	6 (22.2)	
Bebek son durumu	Yattı	6 (100)	11 (40.7)	0.018 ^d
	Yatmadı	0 (0)	16 (59.3)	

n: olgu sayısı, P: Preeklampsi, RDS: Respiratuar Distress Sendromu, MgSO₄: magnezyum sülfat.

^d: Fisher'in kesin ki-kare testi

Respiratuar Distress Sendromu'na etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. RDS bağımlı değişken olarak kabul edildiğinde, tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler bağımsız değişken olarak modele alındı ve toplam MMCP sayısının RDS üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu ve koruyucu bir etkiye sahip olduğu belirlendi (OR: 0.644, %95 CI: 0.429 – 0.967, p=0.03).

Toplam MMCP sayısının RDS oluşumundaki etkisini yorumlanması amacı ile bu değişken kategorik olarak (MMCP var, MMCP yok) yeniden kodlandı. Analiz sonucunda MMCP oluşumu ve prematürite, RDS oluşumunu etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Buna göre; MMCP olmayan bebeklerde, MMCP olanlara göre RDS görülme riski 20.25 kat daha fazla olarak bulundu (OR: 7, %95 CI: 1.021-47.969, p=0.048). Yine prematüre bebeklerde RDS görülme riski, olmayanlara göre 15.75 kat daha fazla idi (OR: 15.75, %95 CI: 2.298-107.930, P=0.005). Elde edilen lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

Toplam MMCP sayısının RDSyi belirlemedeki etkinliğini saptamak için ROC analizi uygulandı. Toplam MMCP sayısının RDS için eşik değeri ≤ 1 olarak bulundu. Bu değer için duyarlılık %83.33, özgüllük ise %70.37 olarak hesaplandı (Tablo – 16, Tablo – 17).

ROC analizi sonucunda ise, elde edilen ROC eğrisi için eğri altında kalan alan (0,788) ve güven aralıkları (0.600 – 0.903) olarak hesaplandı. Eğri altında kalan bu alan için p değeri 0.0002 olarak bulundu (p < 0.001). Sonuç olarak elde edilen eşik değeri anlamlı idi. Bu eşik değeri, toplam MMCP sayısına göre RDS gelişebilecek olguları belirlemede kullanılabilir (Şekil – 5, Şekil – 6).

Tablo – 16: Preeklampitik olgularda MMCP sayısına göre hesaplanan eşik değerini gösteren ROC tablosu.

Kist sayısı	Duyarlılık	%95 CI	Özgüllük	%95 CI	+ LR	- LR
< 0	0.00	0.0 - 45.9	100.00	87.1 - 100.0		1.00
<=0	66.67	22.7 - 94.7	77.78	57.7 - 91.3	3.00	0.43
<=1 *	83.33	36.1 - 97.2	70.37	49.8 - 86.2	2.81	0.24
<=2	83.33	36.1 - 97.2	59.26	38.8 - 77.6	2.05	0.28
<=3	83.33	36.1 - 97.2	40.74	22.4 - 61.2	1.41	0.41
<=4	83.33	36.1 - 97.2	37.04	19.4 - 57.6	1.32	0.45
<=7	100.00	54.1 - 100.0	37.04	19.4 - 57.6	1.59	0.00
<=8	100.00	54.1 - 100.0	33.33	16.6 - 54.0	1.50	0.00
<=9	100.00	54.1 - 100.0	29.63	13.8 - 50.2	1.42	0.00
<=10	100.00	54.1 - 100.0	25.93	11.2 - 46.3	1.35	0.00
<=11	100.00	54.1 - 100.0	22.22	8.7 - 42.3	1.29	0.00
<=13	100.00	54.1 - 100.0	11.11	2.5 - 29.2	1.12	0.00
<=26	100.00	54.1 - 100.0	7.41	1.1 - 24.3	1.08	0.00
<=41	100.00	54.1 - 100.0	3.70	0.6 - 19.0	1.04	0.00
<=54	100.00	54.1 - 100.0	0.00	0.0 - 12.9	1.00	

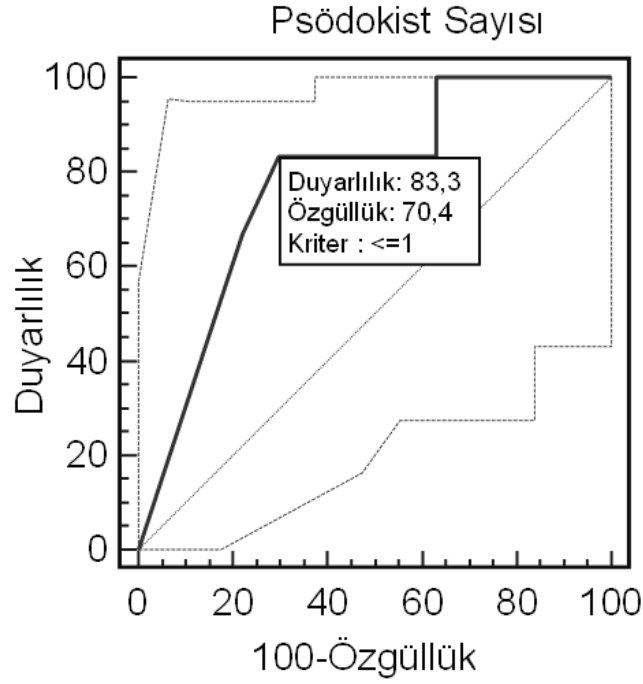
*: eşik değer

Tablo-17: Toplam MMCP sayısı gruplarına göre preeklampsi olgularının RDS gruplarına dağılımı.

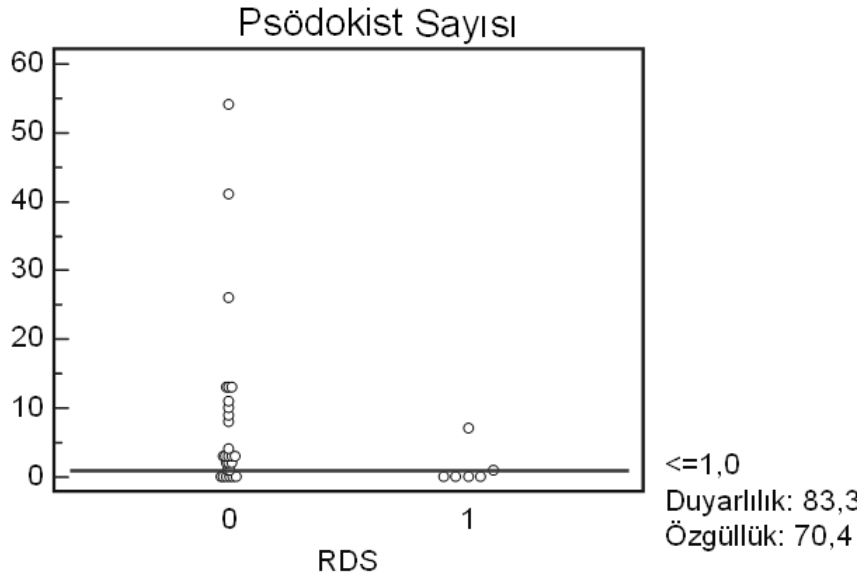
		RDS		Toplam n (%)
		Var n (%)	Yok n (%)	
MMCP Sayısı	≤ 1	5 (83.3)	8 (29.6)	6 (100)
	> 1	1 (16.7)	19 (70.4)	62 (100)
Toplam		6 (100)	27 (100)	68 (100)

Duyarlılık = %83.3 (5/6); Özgüllük = % 70.4 (19/27)

Şekil – 5: Respiratuar Distress Sendromunu belirlemede plasental membranlardaki toplam mikroskopik koryonik psödokist sayısı değeri (AUC = 0.788).



Şekil – 6: Plasental membranlardaki toplam mikroskopik koryonik psödokist sayısına ait eşik değerine göre preeklampsi olgularının bebeklerinin RDS durumlarına göre dağılımı.



Plasental membranlardaki toplam MMCP sayısının, RDS'den başka, anlamlı olarak farklılık gösterdiği bebek son durumu ile ilişkili olan değişkenleri belirlemek için tek değişkenli analizler yapıldı. Preeklampsi tipi, Betametazon injeksiyonu, MgSO₄ injeksiyonu, gözdibi, fetüsün prezentasyonu, bebeğin ağırlığı, sepsis, TTN, prematürite değişkenlerinin bebek son durumu ile ilişkili olduğu belirlendi (p=0.003, 0.001, p<0.001, 0.018, p=0.007, p=0.008, 0.007, p<0.001, p=0.007). Ancak, bebeğin son durumunu (yattı-yatmadı) etkileyen risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldığında, bağımsız risk faktörü olarak herhangi bir değişken tespit edilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yüksek riskli gebeliklerde görülen en ciddi komplikasyonlar prematürite, fetüsteki gelişme bozuklukları ve intrauterin ölümdür. Bu komplikasyonların altında yatan temel sebep uteroplasental yetmezlik ve intrauterin fetal hipoksidir (44). Yüksek riskli gebeliklerde antenatal ve doğum öncesi yönetim, yenidoğanda meydana gelebilecek olan intrauterin hipoksinin önlenmesinde en önemli basamaktır. Ancak bütün şartlar uygulansa bile, hastalığın kendi seyri yüzünden intrauterin hipoksi kaçınılmaz olabilir. İntrauterin dönemde fetüsler maternal hastalıklardan ya da hipoksiden etkilendiklerinde, plasentalarının da içinde buldukları bu durumu yansıtması gerekir. Placenta ile ilgili fizyolojik, biyokimyasal, hormonal vs... çok fazla araştırma yapılmıştır.

Placenta ile ilgili ilk araştırmalar 1872 yılında plasentanın anatomik yapısı ile ilgili idi (45). Daha sonra enfeksiyonların plasental membranlara etkileri (46), takip eden yıllarda ise, başta hayvan deneyleri olmak üzere, placenta ve endometrial yatak ilişkileri, kanlanma ve fizyolojik değişiklikler önem kazandı (47). 1950'li yıllarda ise plasentaya bağlı insersiyon anomalileri, morfolojik değişiklikler ve preeklampsi gibi klinik durumlarda plasentanın önemiyle ilgili çalışmalar hızlandı (48-50). Takip eden yıllarda klinik durumlar, tedavi ve immünohistokimyasal araştırmalara doğru yön değiştirdi. Bu sırada pediatrik de yenidoğan ile plasental ilişkilerin klinik boyutlarını araştırmaya başladı. Yang (51) 1950'de yenidoğanlarda 130 olguluk bir klinikopatoloji çalışması bildirdi. 1951'de Eritroblastozis fetaliste plasental bulgular yayınlandı (52). Bir süre klinik çalışmalar daha revaçta iken, 1968'de Fox (53)'un plasental villuslarda fibrinoid nekroza dikkat çekmesiyle placenta çalışmaları başka bir platforma taşındı. Plasental lezyonlar ile klinik durumların karşılaştırılması ile ilgili araştırmalar tekrar hız kazandı. Yüksek riskli gebelikler ile ilgili plasental morfoloji çalışmaları 1970'li yıllarda başlamıştır. Tescher (54) 1972'de patolojik plasentaları tanımladı. 1974'te preeklampside plasental lezyonların tanımlanması (55) ile birlikte, 20. yy'ın sonlarına kadar plasental lezyonlar ile ilgili birçok klinik araştırma yapılmıştır. Bununla birlikte her bilim dalı plasentayı kendi bakış açısından değerlendirerek çok kıymetli araştırmalar yapmışlardır. Ama gebe-fetüs-placenta üçlüsünün plasental lezyonlar açısından beraber değerlendirildiği prospektif bir çalışma yoktur. Hastalıklara ait plasental lezyonların tanımı ve intrauterin hipoksinin göstergesi olabilecek lezyonlar hakkında sınırlı da olsa çalışmalar mevcuttur. Ancak

linik korelasyonları sadece retrospektif çalışma düzeylerinde kalmıştır. Bu çalışmalar her ne kadar retrospektif kohort çalışmaları da olsa, plasental lezyonlar hakkında oldukça zengin bir bilgi arşivi oluşturmaktadırlar. Preeklampsideki plasental lezyonun akut atherosis olduğu kanıtlandıktan sonra (56), intrauterin hipoksi ve çeşitli klinik durumların yansıdığı plasental lezyonlar tanımlanmıştır. Son yıllarda plasentadaki hipoksik lezyonlar üzerine geniş serili retrospektif kohort çalışmaları yayınlanmaya başlamıştır (9,57,58).

Bu araştırmada, yüksek riskli gebeliklerin çoğunluğunu oluşturan preeklampsi olgularının, doğum öncesi klinik durumları ile doğum sonrası bebek durumları ele alındı. Hipoksiyi gösteren plasental lezyonlardan biri olduğu düşünülen MMCP varlığının kliniğe yansımaları değerlendirildi.

Araştırmaya dahil olan olgular arasında her iki grup da demografik özellikler açısından benzerlik göstermekteydi. Sadece preeklampsi grubundaki olgular muayene, laboratuvar bulguları ve ultrasonografik değerlendirmeler gibi tanı kriterleri açısından beklendiği gibi anlamlı olarak farklılıklar göstermekteydi. Özellik olarak dikkati çeken diğer bir unsur, preeklampsi grubundaki gebelerin doğum haftaları daha erken olmakla beraber, bebeklerinde daha az amnios mayi bulunması, doppler bulgularının anormale yakın olması ve doğum şekillerinin daha çok C/S ile olmasıydı. Preeklampsi grubundaki olgular ve bebekleri açısından normal gebelere göre bulunan bu anlamlı istatistiksel farklılıklar literatür ile örtüşmektedir (59). İlginç olan ise, doğumda indüksiyon, Akut Fetal Distress (AFD) ve mekonyum açısından her iki grubun benzer olmasıydı. Bunun nedenleri olarak, doğum endikasyonu konulmasındaki subjektif değerlendirmeler, klinikler arası yönetim farklılıkları ve klinisyenler arasında AFD tanısı koymada kullanılan parametreler sayılabilir.

Bebeklerin doğum sonrası özellikleri ve APGAR skorları her iki grupta farklı idi. Literatürle uyumlu olarak, preeklamptik annelerden doğan bebekler daha erken dünyaya gelmiş olup, ölçümleri daha küçük ve APGAR skorları daha düşük idi (60). Hiçbir bebekte asfiksi gözlenmedi. Preeklampside bebeklerin %1'inden azında intrauterin hipoksi görülmektedir (61). Araştırmamızdaki olguların bebeklerinde intrauterin hipoksinin görülmemesinin olgu sayısı azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Preeklampitik gebelerin bebekleri prematür doğdukları için normal gebelere oranla tüm neonatal riskleri taşımaktadırlar (60). Bebeklerin doğum sonrası durumları değerlendirildiğinde, sarılık hariç iki grup arasında belirgin farklılıklar mevcuttu. Preeklampsi grubunda prematürite, RDS, sepsis, TTN oranları daha fazla ve hasta yatış süreleri daha uzun idi. Bu bulgular da klinik olarak beklenen durumlardı.

Olguların tamamının plasental özellikleri makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Her iki grubun morfolojik özellikleri benzer idi. Sadece koryonit, yaygın enfarkt ve desidual vaskülopati preeklampsi grubunda daha sık olarak gözlendi (sırasıyla %12, %24, %12; $p < 0.05$). Laminer nekroz (%2.9, %9.1; $p > 0.05$) ve intervillöz fibrin birikimi (%11.4, %27.3; $p > 0.05$) her iki grup açısından benzerdi. Salafia ve arkadaşlarının (62) yapmış oldukları araştırmada, preeklampitik olguların plasentalarında koryonit %27, enfarkt %46 ve desidual vaskülopati %41 oranında gözlenmektedir ($p < 0.05$). Bununla beraber laminer nekroz (%17, %31; $p < 0.05$) ve intervillöz fibrin birikimleri de (%29, %55; $p < 0.05$) her iki grup arasında farklı bulunmuştur ($p < 0.05$). Stanek ve Weng(9)'in çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla %7.6, %22.7 ve %33.7 olarak verilmiştir. Koryonit her iki grup arasında benzer iken, diğer iki bulgu farklılık göstermekteydi. Ancak bu çalışmada da laminer nekroz preeklampsi lehine yüksek oranda tespit edilmesine rağmen (%9, %22.1; $p < 0.05$), intervillöz fibrin birikimi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (%8.2, %7.4; $p > 0.05$). Bu konuda yapılan çalışmalarda, laminer nekrozun hipokside bulunan plasental bir lezyon olduğu kanısı hakimdir. Bizim çalışmamızda ise olgularda fetal intrauterin hipoksi ya da asfiksi bulunmadığından laminer nekroz da istatistiksel olarak her iki grupta benzer olarak bulundu. Bu da literatür bilgisi ile uyumluydu.

MMCP küçük büyütme ile bile kolaylıkla tanı konabilen plasental lezyonlardır. Ayırıcı tanıda en çok fibröz, hyalinize veya atrofik koryon villusları ile karışabilir ki bu da çok önemli bir ayırıcı tanı problemi oluşturmaz (9). Bu psödokistler daha çok ekstravillöz trofoblast akümülyasyonunun görüldüğü yerlerdedir. Ekstravillöz trofoblastlar fazla miktarda akümle olduğunda bu mikroskopik psödokistler makroskopik olarak büyük kistler olarak görülebilir. Bu akümülyasyonun da uzun süreli olması gerektiği, kistik oluşumların kronik plasental lezyonlar olduğunu düşündürmektedir. Psödokistlerin hipokside özellikle kronik hipokside görülen lezyonlar olduğu edilmiştir (9).

Çalışmanın temasını oluşturan MMCP açısından her iki grup değerlendirmeye alındığında psödokist sayısı açısından her iki grup da benzer özellikteydi (Normal gebeler: 7.46 ± 2.31 , Preeklampitik gebeler: 7.06 ± 2.09). MMCP preeklampsi tanısı koyduran bir plasental lezyon değildi. Ancak, plasental lezyon olarak tabir edilen bu psödositler genel olarak hipokside görülen kronik lezyonlar olarak tanımlandıklarından ve bizim çalışmamızda da her iki grupta da hipoksi açısından farklılık görülmediğinden, veriler literatür bilgisi ile uyumaktadır. Stanek ve Weng (9)'in verilerine göre ise her iki grup arasında preeklampsi lehine anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (%7.8, %29.6; $p < 0.001$). Ancak bu çalışmada preeklampsi tanısı ile ilgili herhangi bir veri yoktur ve laboratuvar parametreleri dahil edilmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen preeklampsi olgularının tamamının laboratuvar değerlendirmeleri ve klinikleri preeklampsi ile koreledir ve normal gebelerin bulunduğu grupla karşılaştırıldığında bu değerlendirmeler açısından belirgin farklılıklar mevcuttur. Aynı zamanda Stanek ve Weng (9) bu lezyonların intrauterin hipoksi göstergesi olduğunu belirtmişler, fakat bunları da yenidoğan klinik durumu ya da laboratuvar parametreleri ilişkilendirmemişlerdir. Stanek (58)'in 2009'da yayınladığı retrospektif analizde ise, geniş bir yüksek riskli gebelik popülasyonunda laminer nekroz ile beraber MMCP'leri değerlendirmiş, grupları oluştururken normal gebelikleri gruplara dahil etmeden sadece yüksek riskli gebelik popülasyonunda genel olarak psödositleri değerlendirmiştir (58). Ayrıca bu çalışmaların tamamında klinik verifikasyonu olmayan hipoksi terimini kullanmıştır. Bilindiği gibi tüm yüksek riskli gebeliklerde intrauterin hipoksi beklenen bir durum değildir (63). Bu sebeple yüksek riskli gebelik tanısı almış olgularda istatistiksel olarak anlamlı her plasental lezyonun hipokside görüldüğü söylenemez.

Subkoryonik kistlerin ekstraplasental membranlarda bulunmadığı bilinmektedir (64). Ancak bu durumun sadece büyük kistik oluşumlar için geçerli olduğu söylenmiştir. Bu psödositler dejeneratif yapıdan ziyade sekretuar karakter içermekte ve görülen kistik yapılar içinde fibrinoid materyal toplanmaktadır. Plasental fibrinoidin de gebeliğin olumsuz sonuçları ve bebeğin iyilik hali ile ilişkisiz olduğu ispatlanmıştır (65).

Yüksek riskli gebelik olarak tercih ettiğimiz preeklampsi grubunda subgrup analizleri yapıldıktan sonra risk faktörleri arasında MMCP sayısının anlamlı olarak farklılık gösterdiği iki durumla karşılaşıldı. Bu durumlar yenidoğanlarda RDS gelişmesi ve

bebeklerin doğumdan sonra hospitalize edilip edilmedikleri idi. Her iki durumda da MMCP sayısı açısından farklılıklar gözükmekteydi. MMCP sayısı fazla olan preeklampatik olguların bebeklerinde RDS daha az görülürken, hospitalizasyon oranları da oldukça düşük idi. O halde; kronik süreçte oluşan, içinde gebelik sonuçları ile ilişkisiz olarak bilinen fibrinoidin biriktiği, normal gebeliklerde de eşit oranda görülen ve özellikle RDS'e karşı koruyucu bir faktör olarak göze çarpan bu lezyonlar, aslında tamamen plasentanın olgunlaşmasına bağlıdır. Çalışmamızda, plasental ağırlık ile MMCP sayısı açısından zayıf pozitiflikte bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.253$; $p=0.04$). Plasentanın boyutlarının ve ağırlığının gebelik yaşı ile korele olduğu düşünüldüğünde, bu zayıf pozitifliğin bile MMCP'lerin daha çok matür plasentalarda görülebileceği kanaatine varılabilir.

Literatür tarandığında, preeklampatik olgularda RDS görülme oranı ile MMCP'lerin ilişkisi ile ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanmadı. Bu sebeple psödokist sayısının anlamlılığını araştırmak için preeklampsi olgularının bulunduğu grupta RDS oluşumuna neden olan diğer risk faktörleri de tek tek analiz edildi. Bu analiz sonucunda RDS'i etkileyen pek çok faktör tespit edildi (Tablo – 15). Fakat RDS bağımlı değişkeninde tüm faktörler bağımsız değişken olarak modele alındığında, toplam MMCP sayısının RDS üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlendi (OR: 0.644, %95 CI: 0.429 – 0.967, $p=0.03$). Analizi daha anlamlı hale getirmek için psödokist varlığı ya da yokluğu şeklinde analize devam edildiğinde ise MMCP olmayan bebeklerde RDS görülme riskinin 20 kat daha fazla olduğu görüldü. ROC analiz sonucuna göre eşik değer olarak '1' tespit edildi. Toplam MMCP sayısı '1 ve daha az' olan preeklampatik olgularda %83.3 oranında RDS beklenirken, psödokist sayısı '1'den fazla' olan preeklampatik olgularda RDS görülmemesi oranı %70.4 olarak tespit edildi (Tablo – 17, Şekil – 5).

Çalışmamızda, klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri değerlendirilerek, intrauterin hipoksi olup olmadığının verifikasyonu sonrası MMCP sayıları analiz edildiğinde, psödokistlerin akut ya da kronik hipoksiyi gösteren plasental bir lezyon olmasından ziyade daha çok plasental matürasyonu gösterebileceği kanaatine varıldı. Preeklampatik olgularda MMCP'lerin görülmesi, RDS gelişimi açısından koruyucu bir faktör olarak düşünüldü.

Literatürde koryoamniyonit ile RDS arasında oldukça fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak plasental morfoloji ve hipoksik lezyonlar arasındaki ilişkiyi belirleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Plasental membranlardaki mikroskobik koryonik psödokistler ile ilgili herhangi bir prospektif çalışma yoktur. Olgu sayısının az olması haricinde olumsuz yönü bulunmayan bu araştırma, preeklampitik olgularda RDS görülme oranını belirleyen ilk prognostik plasental morfoloji araştırması olması, mikroskobik koryonik psödokistlerin aslında kronik hipoksiyi gösteren plasental bir lezyon olmasından ziyade plasental matürasyonu gösterdiğinin belirtilmesi ve psödokist sayısı için eşik değeri oluşturulması açısından kıymetlidir. Elbette, klinik bulgular ile birlikte plasental lezyonların değerlendirilmesi ile ilgili geniş serili prospektif olarak düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Baergen RN. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Springer, New York, 2005.
2. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of the Human Placenta. Springer-Verlag, New York, 2006.
3. Fox H. Pathology of the Placenta. W.B. Saunders Co, London, page 141–142, 1997.
4. Vernof KK, Benirschke K, Kephart GM, Wasmoen TL, Gleich GJ. Maternal floor infarction: relationship to X cells, major basic protein, and adverse perinatal outcome. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 167:1355–1363, 1992.
5. Kraus FT, Redline RW, Gersell DJ, Nelson DM, Dicke JM. Placental Pathology. American Registry of Pathology and AFIP, Washington, DC, 2004.
6. Emmrich P. Pathology of the placenta. X. Syncytial proliferation, calcification, cysts, pigments and metabolic disorders. Zentralblatt für Pathologie, 138:77–84, 1992.
7. Brown DL, DiSalvo DN, Frates MC, Davidson KM, Genest DR. Placental surface cysts detected on sonography: histologic and clinical correlation. Journal of Ultrasound in Medicine, 21:641–646, 2002.
8. Raga F, Ballster MJ, Osborne NG, Bonilla-Musoles F. Subchorionic placental cyst: a cause of fetal growth restriction—ultrasound and color-flow Doppler diagnosis and follow-up. Journal of the National Medical Association, 88:285–288, 1996.
9. Stanek J, Weng E. Microscopic chorionic pseudocysts in placental membranes: a histologic lesion of in utero hypoxia. Pediatric and Developmental Pathology, 10:192–198, 2007.
10. Chaline J. Increased cranial capacity in hominid evolution and preeclampsia. Journal of Reproductive Immunology, 59:137–152, 2003.
11. Benirschke K. The pathology of the human placenta, 3rd Ed. Springer-Verlag, New York, 1995.
12. Kaufmann P. Development of the placenta and its circulation. Editors: Rodec CH, Whittle MJ. Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practice, Churchill and Livingstone, London, page 93–110, 1999.

13. Deans A, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and outcome of subamniotic hematomas. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 11:319–323, 1998.
14. Jauniaux E, Avni FE, Elkhazen N, Wilkin P, Hustin J. Morphologic study of ultrasonic placental anomalies in the second half of pregnancy. *Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 18:601–613, 1989.
15. Harris RD, Simpson WA, Pet LR, Marin–Padilla M, Crow HC. Placental hypoechoic anechoic areas and infarction: sonographic–pathologic correlation. *Radiology*, 176:75–80, 1990.
16. Thompson MO, Vines SK, Aquilina J, Wathen NC, Harrington K. Are placental lakes of any clinical significance? *Placenta* 23:685–690, 2002.
17. Reis NS, Brizot ML, Schultz R, Nomura RM, Zugaib M. Placental lakes on sonographic examination: correlation with obstetric outcome and pathologic findings. *Journal of Clinical Ultrasound*, 33:67–71, 2005.
18. Raga F, Ballester MJ, Osborne NG, Bonilla–Musoles F. Subchorionic placental cyst: a cause of fetal growth retardation—ultrasound and color–flow Doppler diagnosis and follow–up. *Journal of the National Medical Association*, 88:285–288, 1996.
19. Brown DL, DiSalvo DN, Frates MC, Davidson KM, Genest DR. Placental surface cysts detected on sonography: histologic and clinical correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 21:641–646, 2002.
20. Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F, Simchen MJ, Malik A, Kelly E, Windrim R, Kingdom JC. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end–diastolic flow velocity in the umbilical arteries. *Placenta*, 25:735–41, 2004.
21. Johnson TM, Murphy JM. Psychosocial Implications of High Risk Pregnancy. *High Risk Pregnancy. A team Approach*. Editors: R.A.Knuppel, J.E.Drukker, WB Saunders Company, London, page 173–186, 1986.
22. Heaman M. Psychosocial aspects of antepartum hospitalization. *NAAGOC's Clinical Issues in Perinatal and Women's Health Nursing*, 1:333–341, 1990.
23. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Clark SL. *Williams Obstetrics*, 21th edition, the McGraw–Hill, Connecticut, page: 567–609, 2001.
24. Meher S, Duley L. Prevention of Pre–eclampsia Cochrane Review Authors. *Interventions for preventing pre–eclampsia and its consequences: generic protocol*.

- Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.: CD005301. DOI: 10.1002/14651858.CD005301, 2005.
25. Chang J, Elam–Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, Syverson CJ. Pregnancy–related mortality surveillance—United States, 1991—1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries*, 52:1–8, 2003.
 26. National Institutes of Health Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183:1–22, 2000.
 27. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 99:159–167, 2002.
 28. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in Pregnancy*, 20: 9–14, 2001.
 29. Vanek M, Sheiner E, Levy A, Mazor M. Chronic hypertension and the risk for adverse pregnancy outcome after superimposed pre–eclampsia. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 86:7–11, 2004.
 30. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 16:315–320, 2006.
 31. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Clinical management guidelines for obstetrician–gynecologists. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 68:175–185, 2000.
 32. Farley D, Dudley DJ. Fetal assessment during pregnancy. *Pediatric Clinics of North America*, 56:489–504, 2009.
 33. Lagrew DC , Pircon RA , Towers CV , Dorchester W , Freeman RK .Antepartum fetal surveillance in patients with diabetes ; when to start ? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168:1820 – 1826, 1993.
 34. Almström H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, Arström K, Marsál K. Comparison of umbilical–artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small for gestational age fetuses. *Lancet*, 340:936–940, 1992.

35. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 172:1379–1387, 1995.
36. Maulik D, Yarlagadda P, Youngblood JP, Ciston P. Comparative efficacy of umbilical arterial Doppler indices for predicting adverse perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 164:1434–9, 1991.
37. Proud J, Grant AM. Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing. *British Medical Journal*, 294:1641–4, 1987.
38. Jensen A, Garnier Y, Berge R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 84:155–172, 1999.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal and neonatal neurologic injury. Technical Bulletin #163. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC, 1992.
40. Yeomans ER, Hauth JC, Gilstrap LC 3rd, Strickland DM. Umbilical cord pH, PCO₂, and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 151:798–800, 1985.
41. Fahey J, King TL. Intrauterine Asphyxia: Clinical Implications for Providers of Intrapartum Care. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 50: 498–506, 2005.
42. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 13:224–234, 2009.
43. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term infant. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 170:1081–1087, 1994.
44. Soothill PW, Nicolaidis KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *British Medical Journal*, 294:1051–3, 1987.
45. Turner. Observations on the Structure of the Human Placenta. *Journal of Anatomy and Physiology*, 7:120–380, 1872.
46. Smith T. Spirilla associated with disease of the fetal membranes in cattle (Infectious Abortion). *The Journal of Experimental Medicine*, 28:701–719, 1918.

47. Barcroft J, Kennedy JA. The distribution of blood between the foetus and the placenta in sheep. *The Journal of Physiology*, 95:173–86, 1939.
48. Newbold G. A case of severe pre-eclamptic toxæmia with central placenta prævia. *British Medical Journal*, 2:997–1003, 1947.
49. Sinclair JG. Placental–fetal weight ratios. *Texas Reports on Biology and Medicine*, 6:168–75, 1948.
50. Norman SP. Conservative treatment in placenta accreta; report of a case in twin pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 239:60–64, 1948.
51. Yang DC. Neonatal pathology; a clinical–pathological analysis of 130 cases. *Bulletin New York Medical College*, 13:28–53, 1950.
52. King EB. The placental findings associated with erythroblastosis fetalis. *Western Journal of Surgery, Obstetrics and Gynecology*, 59:192–198, 1951.
53. Fox H. Fibrinoid necrosis of placental villi. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*, 75:448–452, 1968.
54. Tescher M, Engelmann P. Pathological placentas. *La Revue du Praticien*, 22:1029–1042, 1972.
55. Werner C, Bender HG, Klünsch H. Morphological abnormalities of the placenta in relation to the severity of preeclampsia. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 34:168–74, 1974.
56. Hustin J, Foidart JM, Lambotte R. Maternal vascular lesions in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: light microscopy. *Placenta*, 4:489–98, 1983.
57. Stanek J, Al–Ahmadie HA. Laminar necrosis of placental membranes: a histologic sign of uteroplacental hypoxia. *Pediatric and Developmental Pathology*, 8:34–42, 2005.
58. Stanek J. Acute and chronic placental membrane hypoxic lesions. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 2009, (in press).
59. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Vandorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G: National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal–Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186:66–71, 2002.

60. van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human Reproduction Update*, 15:409–21, 2009
61. Sibai BM. Preeclampsia. *Lancet*, 365:785–799, 2005.
62. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta*, 19:67–72, 1998.
63. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. Editors: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L. *Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, New York, page 935–987, 1996.
64. Baergen RN. *Manual of Benirschke and Kaufmann's pathology of the human placenta*. Springer, New York, page 348–462, 2005.
65. Kaufmann P, Huppertz B, Frank HG. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance. *Annals of Anatomy*, 178:485–501, 1996.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca değerli katkıları olan başta tez danıŐmanım Patoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Sema Özuysal'a, tez izleme komitesinde bulunan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Candan Cengiz'e, Dekan Yardımcısı ve Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, plasenta örneklerinin alınmasında emeği geçen Patoloji ve Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim dalında çalıŐan tüm asistan arkadaşlarımla beraber aileme sonsuz minnet ve Őükranlarımı borç bilir, teŐekkürlerimi sunarım...

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Ankara’da doğdum. Etlik Yalçın Eskiyanan İlköğretim Okulu’nda iki sene okuduktan sonra 1981 yılında Ankara Özel Yükseliş Koleji’ne geçerek, 1984 yılında ilköğrenimimi tamamladım. İstanbul Üsküdar Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi’nde İngilizce hazırlık dönemi ile birlikte yedi senede ortaöğrenimimi tamamladım. 1991 yılında ÖYS ile yerleştirildiğim Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yüksek öğrenimime başladım. 1997 yılında yüksek öğrenimimi tamamladıktan sonra Nisan 1998 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimine hak kazandım. 5 yıllık uzmanlık eğitimimi tamamladıktan sonra, 2003 Aralık ayında askere gittim. Erzurum Mareşal Çakmak Asker Hastanesi’nde askerlik görevimi yerine getirdikten sonra, Kasım 2004’te UÜTF KHD Anabilim Dalı’na uzman olarak atandım. Şubat 2006’da Patoloji Anabilim Dalı’nda doktora programına başladım. Temmuz 2008’de doktora yeterlilik sınavımı başarıyla tamamladım. Kasım 2009’da UÜTF KHD Anabilim Dalı Yardımcı Doçent kadrosuna atandım. 2 yıllık evliyim. Halen Patoloji Anabilim Dalı doktora öğrencisiyim ve Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı’nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktayım.