



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

**SAĞLIKLI GEBELER İLE PREEKLAMPSİ VE PREEKLAMPSİYE EK  
OLARAK İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ SAPTANAN GEBELERİN  
MATERNAL SERUM VE DOĞUM SONRASI UMBİLİKAL KORD KANINDA  
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ertaç GÜMÜŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2014**



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

**SAĞLIKLI GEBELER İLE PREEKLAMPSİ VE PREEKLAMPSİYE EK  
OLARAK İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ SAPTANAN GEBELERİN  
MATERNAL SERUM VE DOĞUM SONRASI UMBİLİKAL KORD KANINDA  
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ertaç GÜMÜŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mehpare TÜFEKÇİ**

**BURSA – 2014**

# İÇİNDEKİLER

i. Türkçe Özet	v
ii. İngilizce Özet	vii
iii. Kullanılan Kısaltmalar Dizini	ix
iv. Şekiller Dizini	xi
v. Tablolar Dizini	xii
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>I. Sağlıklı Gebelikte Kan Basıncı ve Regülasyonu</b>	<b>2</b>
<b>II. Gebelikte hipertansiyon</b>	<b>3</b>
1. Gestasyonel Hipertansiyon	
2. Preeklampsi	
3. Eklampsi	
4. Kronik Hipertansiyon	
5. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	
<b>III. Preeklampsi Patofizyolojisi</b>	<b>10</b>
1. Genetik Faktörler	11
2. İmmünolojik Faktörler	11
3. İnflamatuar Faktörler	12
4. Endotelial Hücre Aktivasyonu	12
5. Nitrik Oksit Ve ADMA	13
6. Artmış Vazopressör Yanıt	14
7. Prostaglandinler	14
8. Endotelin	15
9. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	15

<b>IV. İntrauterin Gelişme Geriliği</b>	.....16
<b>V. Arjinin Sistemi Ve Asimetrik Dimetilarjinin</b>	.....21
1. Arjinin Çeşitleri	
2. Preeklampside Asimetrik Dimetilarjinin(ADMA) ve Nitrik Oksit	
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	.....24
<b>4.BULGULAR</b>	.....27
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	.....33
<b>6.KAYNAKLAR</b>	.....41
<b>7.TEŞEKKÜR</b>	.....50
<b>8.ÖZGEÇMİŞ</b>	.....51

## i. ÖZET

**Amaç:** Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)'in normal gebelerdeki düzeyleri ile preeklampitik gebeler ve preeklampsiye fetal intrauterin büyüme geriliği (IUGG) tablosu eklenen gebelerdeki düzeylerinin karşılaştırılmasıyla, hastalığın etiopatogenezindeki rolünü araştırmak ve risk altındaki gebelerin saptanmasını sağlamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 2012 – 2013 yılları arasında başvuran ve preeklampsi saptanan 20, preeklampsi ile birlikte fetal IUGG saptanan 20 ve sağlıklı gebeliği bulunan 30 gebeden doğum öncesi alınan periferik venöz kandan ve doğum sonrası umbilikal korddan alınan kandan serum ADMA düzeyleri çalışıldı. Hastaların demografik bilgileri, gebelik haftaları, kan basınçları, doğum endikasyonları, doğum şekilleri ve hastalara antenatal steroid yapılıp yapılmadığı kaydedildi. Yenidoğanların umbilikal arter kan gazı pH'ı, doğum ağırlıkları, APGAR skorları ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimleri kaydedildi.

**Bulgular:** Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v22.0 istatistik paket programında yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi. Umbilikal arter kan gazı pH'ı, doğum ağırlığı, amniyotik sıvı endeksi ve gebelik haftası değişkenleri kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek iken, proteinüri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenleri anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p < 0.001$ ). Maternal serum ADMA ve bebek umbilikal kord ADMA seviyeleri preeklampsi grubu ve preeklampsi ile beraber fetal IUGG bulunan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p = 0.024$  ve  $p = 0.011$ ). Şiddetli preeklampsi grubunda, maternal serum ADMA seviyeleri hafif preeklampsi grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0.011$ ).

**Sonuç:** Preeklampsi ve preeklampsi ile birlikte IUGR varlığında, maternal ve fetal umbilikal kord serum ADMA seviyeleri artmıştır. Gelecekte preeklampsiyi öngörmede ADMA önemli bir marker olabilir. ADMA'nın gücü diğer preeklampsi öngörü testleriyle karşılaştırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Asimetrik dimetilarjinin, fetüs, intrauterin gelişme geriliği, IUGG, preeklampsi, şiddetli preeklampsi, öngörü testi.

## ii. SUMMARY

**Aim:** To compare asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels between patients with preeclampsia, patients with preeclampsia whose pregnancy were complicated with intrauterine growth restriction (IUGR), and healthy pregnant controls. To investigate the role of ADMA in etiopathogenesis of preeclampsia, and to ensure the detection of pregnancies at risk of preeclampsia development.

**Materials and Methods:** Serum ADMA and umbilical cord blood specimens were collected from 20 patients with preeclampsia, 20 patients with preeclampsia and IUGR, and 30 healthy pregnant controls between 2012 and 2013 at Uludag University Faculty of Medicine. Demographics, gestational ages, blood pressure recordings of the patients, indications for delivery, delivery routes, and administration of antenatal kortikosteroids were recorded. Blood gas pH measurements from the umbilical artery, birth weights, APGAR scores and neonatal intensive care requirements of newborns were recorded.

**Results:** Statistical analyzes of the data were conducted with Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v22.0 statistical software package programme. A p-value smaller than 0.05 was accepted as the statistical significance. While median values of the umbilical arterial blood gas pH, birth weight, amniotic fluid index and gestational age variables in the control group were significantly higher than the other groups, median values of proteinuria, systolic and diastolic blood pressure variables were significantly lower ( $p < 0.001$ ). Maternal and umbilical cord serum ADMA levels were significantly higher in preeclampsia and preeclampsia with IUGR groups than in the control group ( $p = 0.024$  and  $p = 0.011$ , respectively). Maternal serum ADMA levels were significantly higher in preeclampsia with IUGR group compared to preeclampsia group ( $p = 0.011$ ).

**Conclusions:** Maternal and umbilical cord serum ADMA levels are increased in patients with preeclampsia and preeclampsia complicated with IUGR. ADMA may be an important marker for the prediction of preeclampsia in the future. Strength of ADMA should be tested with other available predictive tests for preeclampsia.

**Keywords:** Asymmetric dimethylarginine, fetus, intrauterine growth restriction, IUGR, preeclampsia, severe preeclampsia, predictive test.



### iii. KULLANILAN KISALTMALAR

**AC:** Karın çevresi

**ADMA:** Asimetrik dimetilarjinin

**AFD:** Akut fetal distres

**AFİ:** Amniyotik sıvı indeksi

**AnKS:** Antenatal kortikosteroid

**BPD:** Biparyetal çap

**CRL:** Baş-popo mesafesi

**CSF-1:** Koloni stimüle edici faktör

**DDAH:** Dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EGF:** Endotelyal büyüme faktörü

**FL:** Femur uzunluğu

**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

**HC:** Baş çevresi

**IFN:** İnterferon

**IGF-2:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-2

**IUGG:** İntrauterin gelişme geriliği

**İVK:** İntraventriküler kanama

**LIF:** Lökotrien inhibitör faktör

**MAX:** Maksimum

**MIN:** Minimum

**MMP-9:** Matriks metalloproteinaz

**NEK:** Nekrotizan enterokolit

**ngr/l:** Nanogram/litre  
**NK:** Naturel killer  
**NO:** Nitrik oksit  
**NOS:** Nitrik oksit sentaz  
**NST:** Non-stres test  
**PAI:** Plazminojen aktivator inhibitörü  
**PG:** Prostaglandin  
**PI:** Pulsativite indeksi  
**PRMT:** Protein arjinin metil transferaz  
**RDS:** Respiratuvar distres sendromu  
**SAT:** Son adet tarihi  
**SDMA:** Simetrik dimetilarjinin  
**SEPE:** Süperempoze preeklampsi  
**TGF-alfa:** Transforme edici büyüme faktörü-alfa  
**TNF-alfa:** Tümör nekroz faktör-alfa  
**TXA2:** Tromboksan A2  
**UA:** Umblikal arter  
**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü  
**VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü  
**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

## iv. ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil-1:** Preeklampside ortaya çıkan lümen daralması ve duvar kalınlaşması

**Şekil-2:** Preeklampsisi patofizyolojisinde anormal plasantasyon

**Şekil-3:** Preeklampsisi patofizyolojisi ve rol oynayan biyolojik moleküller

**Şekil-4:** IUGG tanısında kullanılan persentil eğrisi

**Şekil-5:** Normal uterin arter dopler, uterin arterde diastol sonu akım kaybı ve ters akım oluşumu

**Şekil-6:** L-Arjinin, asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve simetrik dimetilarjinin (SDMA) 'in kimyasal yapısı

**Şekil-7:** ADMA biyokimyasal yolunun Şematik gösterimi

**Şekil-8:** Gruplara göre anne serum ADMA düzeylerinin grafiği - Kruskal Wallis-H testi

**Şekil-9:** Gruplara göre umbilikal kord ADMA düzeylerinin grafiği - Kruskal Wallis-H testi

## v. TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo-1:** Kontrol ve çalışma grubunda demografik, laboratuvar ve klinik verilerin istatistiksel analizi

**Tablo-2:** Gruplar arasında anne ADMA ve umbilikal kord ADMA düzeylerinin ikili karşılaştırılması

**Tablo-3:** Her bir grupta antenatal kortikosteroid (AnKS) yapılan ve yapılmayan hastaların bebeklerinin 1. dakika ve 5. dakika APGAR değerlerinin, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranlarının istatistiksel analizi

**Tablo-4:** Anne ADMA ve umbilikal kord ADMA düzeylerinin kan gazı pH 'ı, sezaryen endikasyonu ve doğum şekli açısından karşılaştırılması

**Tablo-5:** Spearman korelasyon analizi - Her bir grup için sistolik, diastolik ve kan gazı pH değişkenlerinin anne ADMA ve umbilikal kord ADMA düzeyleri ile ilişkisi

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyona proteinürinin eşlik etmesi preeklampsi olarak tanımlanmaktadır (1). Gebeliklerin yaklaşık % 5 – 6 'sında görülen, maternal ve neonatal mortalite ve morbiditeye yol açan ve sistemik etkileri olan gebeliğe özgü bir hastalıktır (2). Preeklampsinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak artmış sistemik inflamatuvar cevaba yanıt olarak, yaygın vasküler endotelial disfonksiyonun ve trofoblastların spiral arterlere yetersiz invazyonunun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Damarlarda yaygın spazm ve multipl organlarda hipoperfüzyonla seyreden sistemik bir hastalıktır.

Preeklampsi etiyolojisinde çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Serbest oksijen radikallerindeki artış, genetik yatkınlık, prostaglandin aktivitelerindeki değişimler, endotel hücre hasarı, artmış immün sistem yanıtı, anormal koagülasyon veya trombofili, nitrik oksit düzeylerindeki değişimler, anormal sitotrofoblastik invazyon, anormal kalsiyum metabolizması öne sürülen teorilerdendir (2).

Preeklampsi varlığında maternal dolaşımdaki plasental hormonlar plasenta fonksiyonlarındaki bozulmalara bağlı değişmektedir. Birçok plasental hormon seviyesi preeklampsi ortaya çıkmadan artmaktadır ve bunlar hastalığın klinik gelişimi için erken uyarı sistemi olarak öngörülmektedir.

Preeklampside başlıca sorun artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle oluşan endotel hücre hasarıdır. Artmış inflamatuvar yanıtı sebep olan faktörler; trombosit ve nötrofil aktivasyonu, oksidatif stres ve ortama salınan sitokinlerdir. Önceki çalışmalara bakıldığında günümüze kadar sitokinler ve endotelial mediatörlerle preeklampsi ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışma olduğu görülmektedir.

Endotel fonksiyonu, endotel kaynaklı vazodilatatör ve vazokonstriktör faktörler tarafından düzenlenmektedir. Bu faktörler arasında endotel

fonksiyonunun düzenlenmesinde anahtar rolü olan molekülün nitrik oksit (NO) olduğu düşünülmektedir. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostazi vazokonstrüksiyon lehine bozulmaktadır (3).

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), NO sentezinin anahtar enzimi olan Nitrik oksit sentazın (NOS) endojen kompetitif bir inhibitörü olarak tanımlanmaktadır (4,5).

Bu çalışmada, asimetrik dimetilarjinin (ADMA)'in normal gebelerdeki düzeyleri ile preeklampitik gebeler ve preeklampsiye fetal IUGG tablosu eklenen gebelerdeki düzeylerinin karşılaştırılması ve risk altındaki gebelerin saptanması amaçlanmaktadır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Sağlıklı Gebelerde Kan Basıncı ve Regülasyonu**

Sağlıklı gebelik boyunca kalp ve dolaşım sistemi belirgin fizyolojik değişimlere uğrar. Kardiyak fonksiyonlardaki değişimler gebeliğin ilk 8 haftasının tamamlanmasından sonra belirgin hale gelir. Sistemik vasküler direnç ve tansiyon azalır. Maternal kan volümü ve metabolik hız artar. Gebeliğin 10 ile 20. haftaları arasında plazma volüm genişlemesi başlar ve kalbin ön yükü (preload) artar. Kardiyak outputta sol yan yatar pozisyonda yaklaşık %20 artış gerçekleşir ve kardiyak output gebeliğin 28. haftasında pik yapar. Gebelikte istirahatteki nabız yaklaşık 10 atım/dk artar. Nabız 5. gebelik haftasında artmaya başlar ve 31. gebelik haftasında maksimum 15-20 atım artışı gerçekleşir. Sağlıklı gebelikte renin artışı sonucunda tuz ve sıvı retansiyonu sonucunda plazma volümünde %40 artış meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon oranında (GFR) %30 ile %50 oranında artış görülmektedir (6). Tansiyon 8. haftada düşmeye başlar ve gebenin pozisyonuna göre değişiklik gösterir. Otururken veya ayakta iken sistolik kan basıncı stabil seyrederken, diyastolik kan basıncında 27 ile 28. gebelik

haftasında en fazla 10 mmHg düşme gerçekleşir. Son trimesterde gebelik öncesi değerine dönmektedir. Sol lateral pozisyonda ise sistolik kan basıncı 5-10 mmHg, diyastolik kan basıncı ise 10-15 mmHg düşmektedir. Maksimum düşüş 24 ile 35. gebelik haftaları arasında olmakta ve miada doğru tansiyon normal değerine gelmektedir.

## **2.II. Gebelikte Hipertansiyon**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada gebelerde diyastolik hipertansiyona %5-33, proteinüriye %0,9-21, ödeme %1-38 gibi çok farklı oranlarda rastlanılmıştır (7). National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000, gebelerde görülen hipertansiyonu hipertansiyonun başlangıç zamanlamasına göre 5 gruba ayırmıştır (8). Bu sınıflama şu şekildedir:

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi
3. Eklampsi
4. Kronik hipertansiyon
5. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi)

### **2.II.1. Gestasyonel Hipertansiyon**

Gestasyonel hipertansiyon gebelikte en sık gelişen hipertansiyon çeşididir. Preeklampsi gelişmez ve kan basıncı en geç postpartum 12. haftada normale dönerse geçici hipertansiyon olarak tanımlanır. Gestasyonel hipertansiyon tanısı için daha önce hipertansif hastalığı olmayan gebelerde, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncı 140/90 mmHg veya daha fazla ölçüldüğü, proteinüri gelişmeden devam eden bir hipertansiyondur. Gestasyonel hipertansiyonun kesin tanısı ancak doğumdan sonra konulabilir.

Proteinüri, trombositopeni, baş ağrısı, epigastrik hassasiyet gibi bulgular gestasyonel hipertansiyonlu gebelerin yaklaşık %50' sinde görülür. Gebelerde tansiyon yükseldiğinde erken tıbbi destek çok önemlidir. Çünkü eklampsi nöbetleri proteinüri oluşmadan gerçekleşebilmektedir (9). Gestasyonel hipertansiyon tüm doğumların %5-10' unda görülmektedir. Sağlıklı nullipar kadınlarda sıklığı %6-17, sağlıklı multipar kadınlarda ise %2-4' tür

## **2.II.2. Preeklampsi**

Preeklampsi, neredeyse tüm organ sistemlerini etkileyebilen gebeliğe özgü bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (1). Preeklampsi proteinürinin eşlik ettiği basit gestasyonel hipertansiyondan daha komplike bir durumdur. Fetusta ise gelişme kısıtlılığı, fetal distress, ölüm ve erken doğuma, annede renal, hepatik, serebral ve koagülasyon sistemlerinde bozukluklara neden olabilir. Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyona eşlik eden proteinürinin olduğu bir hastalıktır. Preeklampsi ve eklampsi diğer hipertansiyon çeşitlerine göre gebelikte daha kötü bir prognoza sahiptir. Genel popülasyonda ortalama insidans %5-6 olarak kabul edilmektedir. Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda insidans % 16' dır. İkiz gebelerde tek gebeliği olanlara oranla preeklampsinin sıklığı da artmaktadır.

### **2.II.2.1 Preeklampsi Risk Faktörleri**

- ❖ Çoğul gebelik
- ❖ Nefropati
- ❖ Vasküler ve konnektif doku hastalıkları
- ❖ Obezite
- ❖ Preeklampsi öyküsü
- ❖ Antifosfolipid antikor sendromu
- ❖ 35 yaşından büyük olmak
- ❖ Pregestasyonel diabet öyküsü
- ❖ Nulliparite
- ❖ Kronik hipertansiyon
- ❖ Ailede preeklampsi öyküsü (1)



## 2.II.2.2 Preeklampsi Tanı Kriterleri

Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi, gebelikte maternal mortalitenin %30 'undan sorumlu tutulmaktadır. Preeklampsi; gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir (10). Kan basıncı yüksekliği, preeklampsi tanısı için en önemli parametredir. Hipertansiyon, preeklampsinin genellikle en erken ve en sık görülen klinik bulgusudur. Hipertansiyon tanısı, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastada 20. gebelik haftasından sonra en az 6 saat aralıklarla, en az iki kez yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olmasıyla konulur. Kan basıncı ölçümü öncesi hasta en az 10 dakika dinlendirilmeli ve son 30 dakika içinde kafein almamış ve sigara içmemiş olmalıdır (8).

Proteinüri ise 300mg/24 saat olarak tarif edilir (8). 24 saat idrar toplama imkan yoksa proteinüri en az 6 saat aralıklarla yapılan iki ölçümde idrarda 30mg/dl protein (en az +1, dipstik ile) olarak tanımlanmaktadır (11). Yapılan bir çalışmada, dipstik testindeki proteinin 24 saatlik idrardaki protein oranı ile zayıf korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle, 24 saatlik idrarda protein ölçümü, proteinüri kesin tanısı için gerekli görülmektedir. Preeklampsi zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı kan, bakteri, vajinal sekresyon ve amnion sıvısı kontaminasyonu ile değişebilir. Dansitenin 1010 'un altında ya da 1030 'un üstünde olması, pH 'ın 8 'in üzerinde olması, egzersiz ve postür de proteinüri miktarını değiştirebilir. Şiddetli proteinüri, 24 saatlik idrarda en az 5 gr protein varlığı olarak tanımlanmıştır. İdrar dipstik testi şiddetli proteinüri tanısında kullanılmamalıdır. Proteinüri yokluğunda preeklampsi tanısı, gestasyonel hipertansiyona; baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusmaya eşlik eden sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların eşlik etmesiyle konulabilmektedir. Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur. Ödem, bir çok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısız

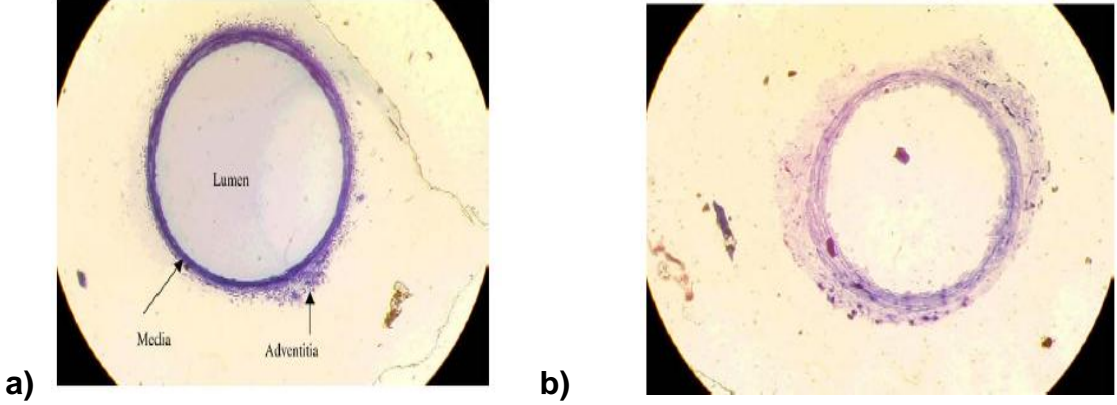
kriter olmaktan çıkmıştır. Preeklampsinin ödemi patolojiktir ve elleri, yüzü, tüm vücudu içerir. Özellikle sabahları görülür, ancak preeklampside ödem bulunmayabilir. Karaciğerde iskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve az da olsa karaciğer rüptürü gelişebilir. Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazm ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plazma kreatinin seviyesi artar. Preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlı geç dönemde proteinüri ortaya çıkar. Hipertansiyonun proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini artırdığı gösterilmiştir. Preeklampside retinal arter vazospazm ve retina dekolmanına bağlı olarak görme bozukluğu izlenebilir. Mikroanjiyopatik hemoliz nedeniyle trombositopeni ortaya çıkmaktadır. Ayrıca mikroanjiyopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinem, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir. Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni olarak serebral vazospazm düşünülmektedir (12).

### **Şiddetli Preeklampsi Kriterleri (11):**

- 1) 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg ve/veya daha fazla, diyastolik kan basıncının ise 110 mmHg ve/veya daha fazla olması
- 2) 24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması veya dipstik ile 3-4 (+) proteinürinin olması
- 3) Fetal büyüme geriliği
- 4) Pulmoner ödem veya siyanoz
- 5) Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
- 6) Trombositopeni
- 7) Serebral veya vizüel bozukluklar
- 8) Oligüri ( <400 ml/24 saat)

9) Serum kreatinin seviyesinde artış

10) Süregelen epigastrik ağrı, bulantı veya kusma



**Şekil-1: a)** Sağlıklı gebelikte myometriyal arter kesiti; **b)** Preeklampside damar lümeni daralmış, duvar kalınlığı artmış ve duvar kalınlığı/lümen oranı artmıştır.

Şiddetli preeklampsi tanısı için yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin hastada bulunması gerekmektedir. Klinik takiplerde dipstikle 2+ proteinürinin olması veya 24 saatte 2 gr veya üzerinde olan proteinüri şiddetli preeklampsi varlığını düşündürmektedir (1).

Hafif ve şiddetli preeklampsi ayrımı yapılması önemlidir. Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Şiddetli preeklampside antikonvülzan tedavi verilmesi şarttır. Çünkü konvülsiyonlar sırasında ağır intrakraniyel kanamalar gelişebilir (1). Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir. Doğum her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak fetus açısından doğum her zaman yararlı bir tercih olmayabilir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına anne, fetus ve gebelik haftası düşünülerek ayrıntılı risk bilgilendirmesi sonrası aile ile birlikte karar verilir. Epigastrik ağrı, görme bozuklukları, baş ağrısı konvülsiyonların başlayabileceğini işaret eder.

### 2.II.3. Eklampsi

Eklampsi, gestasyonel hipertansiyon ya da preeklampsi olan bir hastada grand mal nöbetlerin ortaya çıkması olarak tanımlanır. Doğumdan 48 - 72 saat sonra hastada ilk defa görülen grand mal konvulsiyonda tanı büyük olasılıkla eklampsidir. Konvulsiyon ve komanın başka nedenleri dışlanmalıdır. Önceki on yıllara oranla günümüzde sıklığı giderek azalmaktadır (13).

Eklampside konvulsiyonlar tonik - klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Postpartum konvülsiyonların %50 'si doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar. Ancak postpartum 6. haftaya kadar görülebilmektedir. Konvülsiyonlar ve mental durum değişikliklerinin en önemli nedeni hipertansif ensefalopatidir. Eklampsi, preeklampitik hastaların %1 'inde ve tüm doğumların %0.1-0.5 'inde görülür.

#### 2.II.3.1. Eklampsi Komplikasyonları (14)

❖ Dekolman plasenta	% 9-10
❖ Nörolojik defekt	% 8
❖ Aspirasyon pnömonisi	% 7
❖ Pulmoner ödem	% 5
❖ Kardiovasküler arrest	% 5
❖ Akut böbrek yetmezliği	% 4
❖ Maternal ölüm	% 1

### 2.II.4. Kronik Hipertansiyon

Sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg olan ve gebelik öncesinde de bu değerlerde bulunan, ya da 20. gestasyonel hafta öncesi ortaya çıkan, ya da postpartum 12 haftadan uzun süren hipertansiyon olarak tanımlanır. Bu durum primer hipertansiyon (esansiyel hipertansiyon) olarak, ya da birçok tıbbi hastalıklara sekonder olarak ortaya

çıkabilir. Kronik hipertansiyon genellikle multigravid, obez, 30 yaş üstü, diğer organ patolojileri olan hastalarda sıktır (1).

Sebebi çok faktörlü olmasına karşın büyük bir kısmında hipertansiyon sebebi bilinmemektedir. Hipertansiyonda aile hikayesi ile ilişki mevcuttur. Gebe olan veya olmayanlarda kronik hipertansiyon ventriküler hipertrofi ve buna bağlı kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler hemoraji veya iskemi ve böbrek hasarına neden olur (15).

Kronik hipertansiyonu olan gebe kadınlarda gebelikle ilişkili komplikasyon gelişme olasılığı artmaktadır. Bunlardan başlıcaları fetal gelişme geriliği, dekolman plasenta, süperempoze preeklampsi ve artmış prematürite riskidir. Tansiyon yüksekliği 20. gebelik haftasına kadar görülmemişse kronik hipertansiyon tanısı koymak zorlaşır. Kan basıncı gebelikte özellikle 2. trimester ve 3. trimester başlarında düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Bu yüzden preeklampsi ve kronik hipertansiyon ayırımı yapılamaz. Fakat postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile tanı konulabilir.

## **2.II.5. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi**

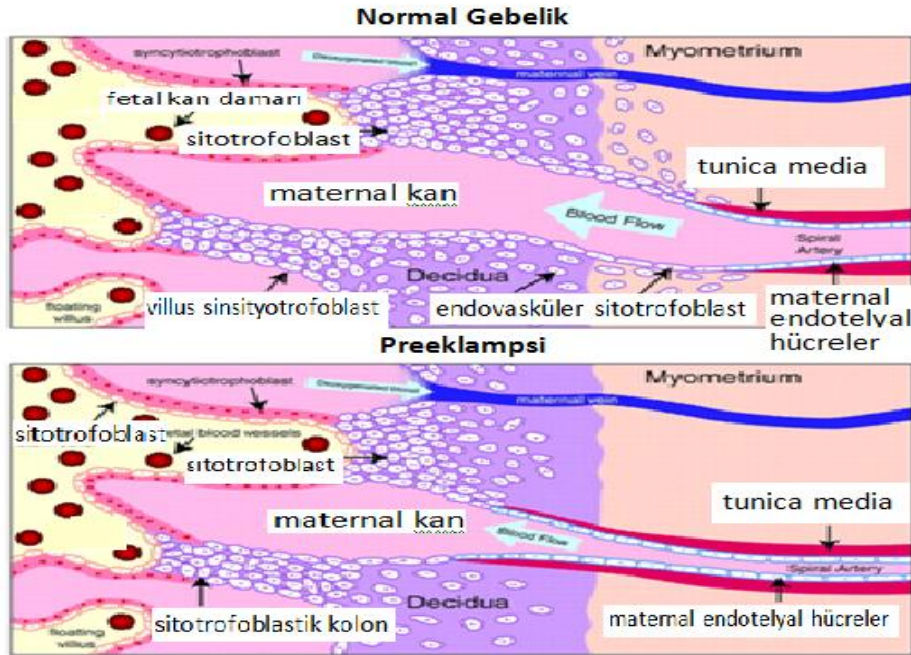
Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi (SEPE) daha önce hipertansif olan hastada 20. gestasyonel hafta sonrasında ortaya çıkan proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Öncesinde tansiyon yüksekliği ve proteinürisi olan kadınlar gebeliğin ikinci yarısından sonra kan basıncında artış (sistolik  $\geq 160$  mmHg ya da diyastolik  $\geq 110$  mmHg) olduğunda ve karaciğer enzimleri artışı veya trombositopeni eşlik ettiği zaman şiddetli preeklampsi olarak kabul edilmektedirler.

Kronik hipertansiyonun hafif şeklinde preeklampsi oranı %6-19 arasında iken şiddetli sekinde bu oran %55-100 olarak değişmektedir. Bu hastalarda kullanılan antihipertansif tedavi preeklampsi gelişmesini engellemede yetersiz kalabilmektedir. Roberts ve ark.'ları (16) tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada SEPE' nin anne ve fetus açısından tek başına

hipertansiyon ve preeklampsiye göre daha kötü bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.

### 2.III. Preeklampsi Patofizyolojisi

Preeklampsi etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir teoriler hastalığıdır. Bir çok teori öne sürülmüştür, ancak bunların çoğu zaman içinde doğrulanamamıştır. Fakat preeklampsinin trofoblastik doku varlığında ortaya çıkan bir hastalık olduğu bilinmektedir. Gebeliğin sonlanmasıyla tedavi ediliyor olması bunu desteklemektedir. Preeklampsi patofizyolojisinin temeli vasküler konstriksiyondur. Bu düşünce ilk kez Valhard (17) tarafından öne sürülmüştür. Hinselmann (18), Landesman ve ark. (19) bunu doğrulayan çalışmalar yapmışlardır. Son yapılan çalışmalarda, damar endotel hasarı, yetersiz trofoblastik invazyon, plasental iskemi ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde öncelikli rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı gebelikte fetüsün besin ve oksijen ihtiyacının karşılanması için yaklaşık uterin kan akımı yaklaşık 9 kat artar. Bunun gerçekleşebilmesi için spiral arterlerin fizyolojik gelişimi gereklidir. Spiral arterlerin uteroplasental arterlere değişimi, fizyolojik olarak düşünülmektedir.



Şekil-2: Preeklampsi patofizyolojisinde anormal plasentasyon

### **2.III.1. Genetik Faktörler**

Genetik faktörler preeklampsi etyolojisinde oldukça fazla çalışma ile araştırılmıştır. Preeklampsi ve eklampsinin gelişimi bir resesif gene veya tam olmayan penetransa sahip dominant bir gene bağlı olabilir. Penetrans fetal genotipe bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda bazı araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Kız kardeş ve annede preeklampsi varlığında hastanın kendisinde preeklampsi görülme riski artar. Gibson F ve ark. (20), genetik kalıtımın patogenezdeki önemini göstermiş; ancak Brock DJ ve ark. bunu kanıtlayamamışlardır (21). Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığı genel anlamda kabul görmekle birlikte, genetik geçiş paterni tam olarak gösterilememiştir. Oksidatif stres, plasentasyon kan basıncının düzenlenmesi, spiral damarların yeniden yapılanması ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan çoğu gen aynı zamanda preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak da düşünülmektedir. Enquobahrie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalara gen taraması yapılarak preeklamptik gebelerdeki plasental gen ekspresyonu değerlendirilmiş ve oksidatif stres, immün sistem, inflamasyon ile bağlantılı olan 50 'den fazla genin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (22).

### **2.III.2. İmmünolojik Faktörler**

Sağlıklı gebelerde lökositlerin kemotaksisinin ve adezyon fonksiyonlarının 2. trimesterden itibaren giderek azaldığı bilinmektedir. Preeklampside, immün sistemi aktive olmaktadır. Nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD+4 ve CD8+ T hücreler aktive olmuştur. Nötrofil, monosit ve lenfositlerin hiperaktivasyonuna yol açarak sistemik endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak da preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilir (25). Preeklampsi ile immün sistem arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Preeklampsi riski, gebelik öncesi ilişki süresi kısaltıldıkça artmaktadır. Gebelik öncesi ilişki süresi arttıkça preeklampsi riski progresif olarak düştüğü bildirilmiştir (23, 24). Bu bulgular gebelik öncesi paternal sperm

ile kısa süreli temasın preeklampsi riskini arttırdığı sonucunu doğurmaktadır. Sağlıklı gebeliklerde Th1 ve Th2 lenfosit oranı Th2 lehinedir. Preeklampside ise Th1 hücrelerin aktivasyonu Th2 'lerden fazladır (25). Th1/Th2 dengesi Th1 lehine değişir ve Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin düzeyleri preeklampitik olguların plazmalarında yüksektir (26). Meydana gelen fetüs karşıtı immünite preeklampsi tablosunun gelişmesine neden olur (27). Multipl partnere sahip olanlarda preeklampsi sıklığının azalması ve nulliplarlarda daha sık görülmesi immünolojik görüşü destekler niteliktedir (1).

### **2.III.3. İnflamatuar Faktörler**

Preeklampside inflammatuar faktörler de rol oynamaktadır. Maternal kandaki aktif lökositlerin artmış durumuna bağlı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Sağlıklı gebelerde lökositlerin kemotaksisinin ve adezyon fonksiyonlarının 2. trimesterden itibaren giderek azaldığını göstermişlerdir (1). Gebe kadınlardaki bu inflammatuar baskılanma, kimi gebelerdeki otoimmün hastalıklardaki düzelmeyi ve enfeksiyonlara daha sık ve kolayca yakalanmayı az da olsa anlamlandırmaktadır. Preeklampside ise bloke edici antikorlar azalmakta, nötrofil ve sitokin seviyelerinde artma gerçekleşmektedir (1).

### **2.III.4. Endotelial Hücre Aktivasyonu**

Endotel hücre hasarı ve sonrasında gelişen endotel fonksiyon bozukluğu preeklampsi hastalığında saptanan klinik bulguları anlamlandırır. Preeklampsideki kliniğinde rol oynayan semptomların sebebi yaygın endotel disfonksiyonudur. Endotel hücreleri endotelin, prostoglandin, nitrik oksit salınımı ile damar çeperinin tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik yapısını, trombosit ve lökositlerin adezyonunun düzenlenmesini sağlar (28). Preeklampitik hastalarda yaygın endotel hasarını gösteren oldukça fazla veri mevcuttur. Preeklampitik hastalarda trombomodulin, VCAM, fibronektin, faktör VIII antijen gibi endotel hücresi hasar belirteçleri artmıştır. Endotel bağımlı vasküler tonus kontrolünün kaybedilmesi ve vazokonstriksiyon hipertansiyona, glomerüler vasküler permeabilitenin artması proteinüriye;



kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaybı, hemokonsantrasyon ve ödeme; koagülasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olur. Poston ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada endotelial disfonksiyonun, myometrial spiral arterlerin yetersiz remodelizasyonuna bağlı gelişen hipoksi veya hipoksi/reperfüzyon sonucu oluşan oksidatif strese kaynaklandığı gösterilmiştir (29).

### **2.III.5. Nitrik Oksit ve Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)**

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda nitrik oksitin (NO) yokluğunun veya azalmış konsantrasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir. NO, endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların etiyolojisinde azalmış konsantrasyonunun rol oynayabileceği düşünülmektedir. Conrad ve Vernier (30) hayvanlarda NO miktarını azaltmışlar ve sonucunda gebe hayvanlarda preeklampsiye benzer klinik semptomlar dizininin oluştuğunu göstermişlerdir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampsi kadınlarda arttığı ve bunun uteroplental ünitedeki azalmış kan akımı doğrudan bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır (31). Morris ve ark. serumda NO miktarındaki değişikliklerin, hipertansiyonu kışkırtan bir olaydan ziyade hipertansiyonun sonucu olduğunu belirtmişlerdir (32).

Sağlıklı gebelik sırasında ADMA düzeyi azalırken, preeklampside artmaktadır (33). Yapılan çalışmalarda ADMA'nın preeklampside arttığı gösterilmiştir. Endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan ADMA, vasküler hastalık ve endotelial disfonksiyonun oluşumunda yeni bir risk faktörü olarak öne sürülmektedir. Hipertansiyon, ateroskleroz, hiperlipidemi ve diyabet hastalarında yüksek plazma ADMA düzeyleri gözlemlenmiştir (33). Gönüllü insanlarda ADMA infüzyonunun endotel vazodilatasyonunu bozduğu, sistemik ve renal vasküler rezistansı artırdığı ve kardiyak outputu azalttığı belirlenmiştir. Bu veriler ADMA'nın kronik olarak yüksekliğinin, vasküler hastalığa yol açabileceğini düşündürmektedir (34). Güncel çalışmalarda preeklampsi gelişmeden önce ADMA seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu sebeple yüksek risk altındaki kadınların erken dönemde belirlenmesinde, ADMA yeni bir risk belirteci olarak ortaya çıkabilir (34).

### **2.III.6. Artmış Vazopressör Yanıt**

Preeklampitik gebelerde anjiotensin düzeyi, renin düzeyi ve anjiotensin converting enzim mRNA ekspresyonu normal gebelere oranla belirgin olarak yüksek bulunmuştur (36). Artmış vazopressör yanıtın gebeliğin indüklediği hipertansiyonun başlangıcından önce var olduğu Daley ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (35).

2009 yılında yapılan bir çalışmada, preeklampitik olmayan normal gebeler, gebe olmayan kadınlar ve preeklampitik gebelerde anjiotensin düzeyleri, renin anjiotensin sistemi komponentlerinin mRNA 'ları ve uterus fundusunda reseptör bölgeleri karşılaştırılmıştır. Gebe olmayan grupta uterin plasental yatakta anjiotensin 2 peptid düzeylerinin ve anjiotensinojen, anjiotensin konverting enzim, anjiotensin reseptör tip 1 ve tip 2, mRNA ekspresyonunun normal gebelerden daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir. Preeklampitik grupta ise anjiotensin düzeyi, renin düzeyi ve anjiotensin converting enzim mRNA ekspresyonu normal gebelere oranla belirgin olarak yüksek bulunmuştur (36).

### **2.III.7. Prostaglandinler**

Sağlıklı gebelik boyunca eikosanoidin etkileri denge halinde iken preeklampitik gebelerde denge TXA2 lehine ters dönmüştür (37). Gebelik boyunca maternal ve fetoplasental dokulardaki prostaglandinlerin üretimi artmaktadır. Prostaglandin vasküler endotelden üretilen potent vasodilatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkiye sahip bir üründür.

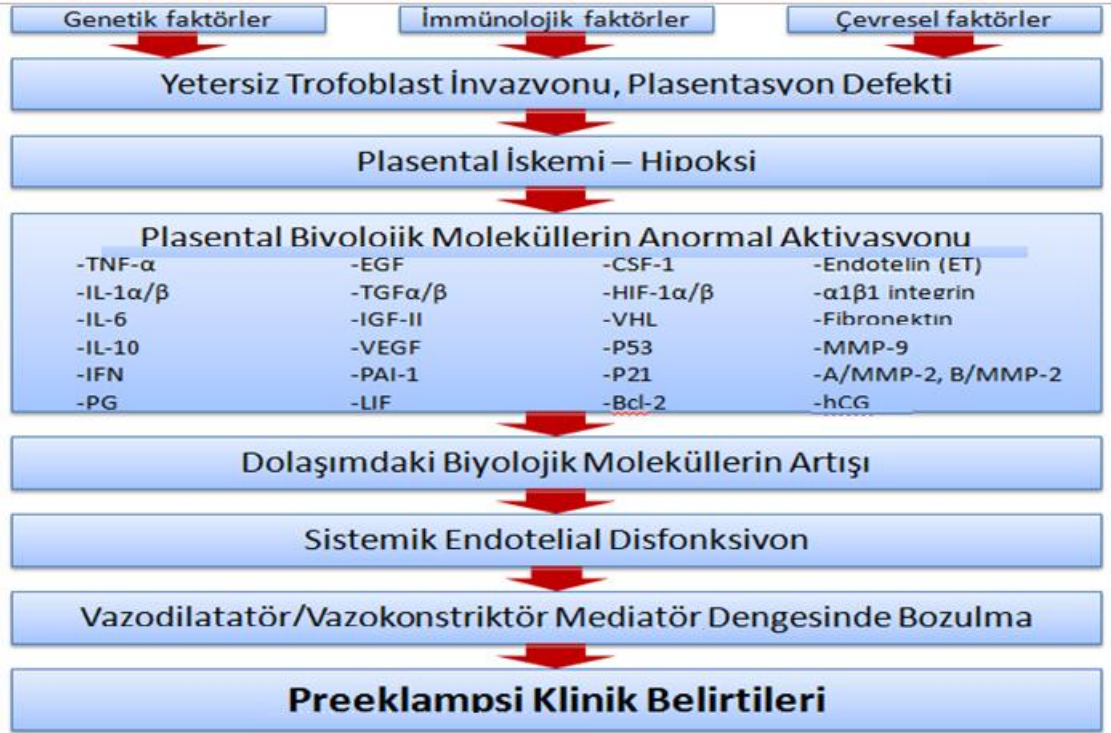
Tromboksan A2 (TXA2) ise trombosit ve trofoblastlar tarafından üretilen güçlü vasokonstriktör ve trombosit agregasyonun artırıcı etkiye sahip bir eikosanoiddir. Prostaglandinlerin uteroplasental ve umbilikal damarlarda üretilir. Üretim ve yıkımındaki değişiklikler preeklampsi gelişim mekanizmasında rol almaktadır (38).

### **2.III.8. Endotelin**

Preeklampsi etyolojisinde rol aldığı düşünölen diğer bir ürün de endotelindir. Endotelin potent bir vazokonstriktördür ve endotelin-1 insan endoteli tarafından sentez edilen tek çeşididir. Yapılan bir çalışmada endotelin miktarının normal ve preeklamptik gebelerde farklılığı gösterilememişken (1) diğer bir çalışmada, gebelik hipertansiyonu olan hastalarda amniyotik sıvıda endotelin-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (39). Cunningham FG ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada plazma endotelin-1 doğum eyleminde olan veya olmayan normotansif gebelerde artar ve bu çalışmada preeklamptik kadınlarda bile yüksek seviyeler bildirilmiştir (1).

### **2.III.9. Vasköler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)**

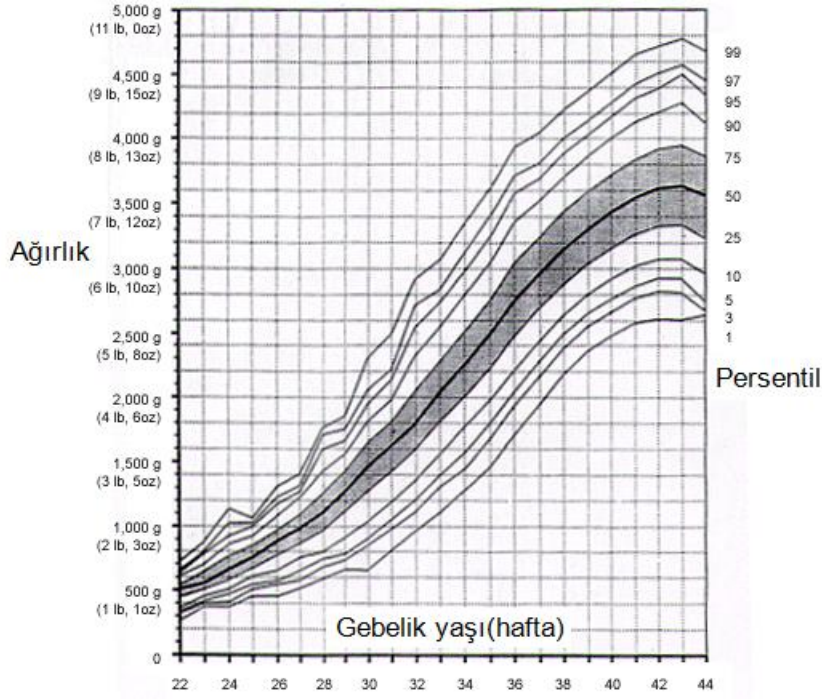
VEGF insan plasentasında bulunmaktadır. Preeklampside maternal dolaşımda oksidatif stres ürünleri artar, antioksidan aktivite ise azalır (40). VEGF gebeliğin ilk trimesterinde plasental vaskölarizasyon gelişiminde önemli rol oynar. VEGF 'in uteroplazental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir regölatuar mekanizma olduğu düşünölmektedir. Glikoprotein yapısında olup endotel hücreleri için mitojeniktir. Vaskölogenezde ve mikrovasköler permeabilite kontrolünde önemlidir. VEGF'nin serum seviyeleri gebeliğin ilk yarısında gebeliğin karakteristik özellikleri olan trofoblast ve uterin vasköler olaylarla eş zamanlı olarak yükselir. Preeklampsili gebelerin serumlarında yüksek olduğu bildirilmiştir, ayrıca artmış uteroplazental damar direncine paralel olarak VEGF 'de artış tespit edilmiştir. Uteroplazental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir kompensatuar mekanizma olduğu düşünölmektedir (10). Plasental oksidatif stres artışının nedeni, spiral arter organizasyonundaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzon hasarıdır (41). Oksidatif stress sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA hasarına neden olur (29).



**Şekil-3:** Preeklampsi patofizyolojisi ve rol oynayan biyolojik moleküller (TNF: Tümör nekroz faktörü, IL: İnterlökin, IFN: Interferon, PG: Prostaglandin, EGF: Endotelial büyüme faktörü, TGF: Transforme edici büyüme faktörü, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, CSF: Koloni stimüle edici faktör, MMP: Matriks metalloproteinaz, HCG: İnsan koryonik gonadotropini)

## 2.IV. İntrauterin Gelişme Geriliği (İUGG)

İntrauterin gelişme kısıtlılığı, perinatal morbidite ve mortalitenin prematürüreden sonra ikinci sıklıktaki nedenidir. İntrauterin gelişme geriliği fetüs ile maternal yapı arasındaki fizyolojik yapının bozulmasıyla ortaya çıkar. Perinatal mortalite ve morbiditenin belirgin olarak arttığı, plasental yetmezliğin ön planda olduğu bir durumdur. Tahmin edilen fetus ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10. persantilin altında olması İUGG için en sık kullanılan tanımlamadır. Fakat 3. ve 5. persantilin altında olması veya ortalamasının iki standart sapma altında olması da tanıda kullanılmaktadır (42). Fetal gelişme açısından persantil oranları düşürüldükçe, gerçek İUGG olgularının yakalanması artmakta ancak sınırda olan olgular gözden kaçmaktadır. Bu nedenle bu grup bebeklerin tanımlanmasında 3., 5. ve 10. persantillerin klinik açıdan kullanılması gerekebilmektedir.



**Şekil-4:** IUGG tanısında kullanılan persentil eğrisi

Intrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetuslara tanı konamaması, terme yakın açıklanamayan ölümlerin %50 'sinden fazlasını oluşturur. Vücut ölçümlerindeki küçülme ile birlikte hipotermi, pulmoner hemoraji, metabolik asidoz, mekonyum aspirasyonu ile hipoglisemi, polistemi gibi spesifik metabolik anormallikleri de içermektedir. Bu nedenle İUGG 'nin erkenden tanımlanması çok önemlidir. Serebral palsy görülme olasılığı da artmıştır. İUGG'nin neonatal sonuçları perinatal asfiksi ve neonatal adaptif problemler, kısa ve uzun dönem sekeleri kapsar. İUGG saptanan infantlarda perinatal mortalite oranı normal fetuslara göre ortalama 15 kat artar (43). Gebelikte maternal dolaşımla intervillöz alan arasındaki ilişkiyi spiral arterler sağlar. Spiral arterlerde önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve kan akımı on misli artarak fetus ve plasentanın metabolik ihtiyaçlarını karşılar. Küçük mükümler spiral arterlerin büyük vasküler yapılar haline dönüşmesi uteroplasental dolaşımı düşük rezistanslı sistem haline getirir. Vasküler rezistanstaki azalma diyastolde kan akımının artışına yol açar. Intrauterin gelişme geriliği bu fizyolojik sürecin bozulması sonucunda gelişir. Maternal

spiral arterlere bozulmuş trofoblastik invazyon, preeklampsi, İUGG, intrauterin ölüm ve ablasyo plasenta ile yakından ilişkilidir (43). Simetrik ve asimetrik olmak üzere iki IUGG tipi bulunmaktadır. 1970'li yıllarda bu iki durumu ayırmada HC/AC oranını kullanılmaya başlandı. Fetüsün karın çevresiyle fetal başın ölçümü arasındaki ilişki IUGG paternini simetrik veya asimetrik olarak belirler. Simetrik İUGG'de fetal büyüme, hücresel hiperplazinin baskın olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiştir ve fetal hücrelerin sayısında azalmaya yol açan genetik hastalıklar, anöploidi, viral enfeksiyonlar ve ilaç maruziyeti gibi olaylar sonucunda oluşur. Yaklaşık %20-30 fetüs simetrik, %70-80 ise asimetrik olarak bulunur. Simetrik IUGG'nin erken başlangıçlı bir durum ile ilişkili olduğuna inanılır ve bütün ölçümler etkilenir (baş, abdomen ve fetal ekstremiteler uzunlukları). Asimetrik İUGG daha geç başlar ve rölatif olarak kafa korunurken abdominal çevre azalır. Bu durum baş koruyucu etki olarak isimlendirilmektedir. IUGG etyolojisinde rol alan faktörler fetal, plasental ve maternal olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Fetal nedenler: konjenital enfeksiyonlar, genetik sendromlar, konjenital malformasyonlar, teratojenik maddelerdir. Plasental nedenler: plasental infarkt, plasenta akreata, parsiyel dekolman, tek umbilikal arter, çoğul gebelik, plasenta sirkumvallata'dır. Maternal nedenler ise kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, otoimmün hastalıklar, diyabet, ciddi anemi, sigara ve kokain kullanımı ve maternal siyanotik kalp hastalığıdır. Asimetrik İUGG sıklıkla fetoplasental yetmezlik (preeklampsi, kronik hipertansiyon, ileri evre diyabet) veya nutrisyonel yetmezlik ile ilişkilidir, fetal kanın vital organlara redistribüsyonu ve sayıdan ziyade fetal hücre büyümesinde (hücresel hipertrofi) azalma ile ilişkilidir. Bu bebekler perinatal hipoksi, neonatal hipoglisemi yönünden daha fazla risk altında olmalarına rağmen uygun takiple uzun süreli prognozları iyidir. Simetrik gelişme geriliği olanlarda perinatal hipoksi görülmezken beyin hücrelerinin toplam sayısında azalmaya bağlı sinirsel gelişmede bozukluk saptanabilir (44).

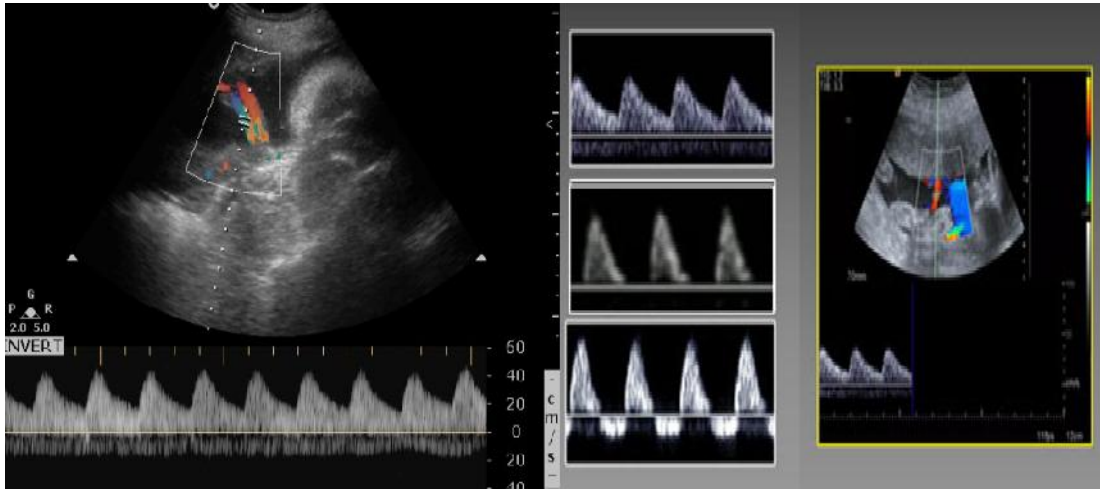
Gebelik yaşının tam olarak ortaya konması, İUGG tanısında en önemli önceliktir. Bu amaçla tüm gebelerde menstrüel öykü doğru olarak alınmalıdır. İUGG'li fetusların yönetiminde öncelikle prognozu kötü olabilecek risk altındaki fetusların doğru olarak saptanmasıdır. İUGG tanısı, fetal biometrik ölçümlerin

kombine edilmesiyle tahmini fetal ağırlık tayiniyle konulur. En sık ölçülen BPD, HC, AC, FL 'dir. Tanı tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre %10 persentilin altında olmasıyla konur. Son adet tarihi bilinmeyen, İUGG' den şüphelenilen durumlarda tanıda HC/AC, FL/AC gibi oranlar, transserebellar çap, femur uzunluğu, epifizyal merkezlerin tespiti yardımcı olabilir. İUGG tanısı için doğru son adet tarihi (SAT) çok önemlidir fakat gestasyonel yaş saptamada tek başına her zaman güvenilir değildir. Yapılan bir çalışmada SAT gebelerin yaklaşık %90 'ında elde edilebilir fakat bu son adet tarihlerinin %45 'i doğru değildir (45). Birinci trimesterde yapılan ultrasonografi son adet tarihine göre kesin olarak gebelik yaşını saptayabilmektedir. SAT 'den kesin emin olunsa bile geç ovulasyon nedeniyle ilk trimesterde yapılan CRL (baş-popo mesafesi) ölçümü daha güvenilirdir. Son trimestere doğru ultrason kullanarak fetal yaşın tespit edilmesi daha güç olur. Yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı gestasyonel yaş için 10. persentil altında olanlarda perinatal mortalite ve morbiditede artış saptanmıştır (46). Doğum öncesi İUGG 'nin nedeni araştırılmalıdır. Tespit edilen etyolojik nedene göre hastaya uygun bilgi verilmeli, fetal gelişim ve anatomik değerlendirme için ultrason yapılmalıdır. Erken gebelik haftalarında yapılan ultrasonografilerle gebelik haftasının belirlenmesi önemlidir. Güncel pratikte İUGG'li fetüslerin %50 'den fazlasında antenatal değerlendirmede şüphelenilmez.

Rutin gebe muayeneleriyle fetüsün ölçümlerinin büyüme eğiliminde olup olmadığının tespiti önemlidir. Pratikte fundus-pubis ölçümleri ile fetusun büyümesi arasında, gebeliğin 18-30. gebelik haftalarında paralellik vardır. Bu ölçümlerde 4 cm azlık olması uyarıcı olmakla beraber olguların ancak %18-40 'ında tespit edilebilen bir durumdur (47). Fetal gelişimin değerlendirilmesinde en sık kullanılan tetkik ultrasonografidir. Ultrasonografi fetal ağırlığın hesaplanmasını; BPD, AC, FL ölçümünü sağlayarak büyüme bozukluğunun saptanmasını sağlar. Fetal büyümenin takibi için yapılması gebelikte yapılması gereken ultrason sıklığı tartışılan bir konu olmakla beraber genel olarak 10-14. haftalarda, 18-22. haftalarda, 32-34. haftalarda olmak üzere 3 kez yapılması önerilmektedir. Fetal gelişme geriliği düşünülen gebeliklerde 2 haftalık aralıklarla ultrasonografik değerlendirmelerin yapılması

önerilmektedir (48). Seri olarak yapılan, fetal baş, abdominal çevre, baş çevresi ve femur uzunluğu ile değerlendirme yapılarak tahmini fetal büyüme oranları tespit edilebilir. İUGG fetoplasental kan akımı azalır ve fetal renal perfüzyonun azalmasıyla fetal idrar azalmakta ve amnion sıvısı bu nedenle azalmakta ve oligohidroamnios gelişmektedir. Amniotik sıvı değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır.

Oligohidramnios ve umbilikal arterde kayıp veya ters akım varlığında 3 gün aralarla, duktus venosus indekslerinde bozulma durumunda günlük takip gerekir (49). Fetal asidemi, ölü doğum riski ve klinik bozulmanın hızı takip sıklığını belirlemede kritik öneme sahiptir. End diastolik akım varlığında ve umbilikal arter doppler pulsativite indeksi (PI) yüksek ve ek bulgu yok ise 2 hafta arayla doppler yapılması takip için yeterlidir. Fetüste beyin koruyucu etki başlamışsa haftalık doppler takibi şarttır.



a)

b)

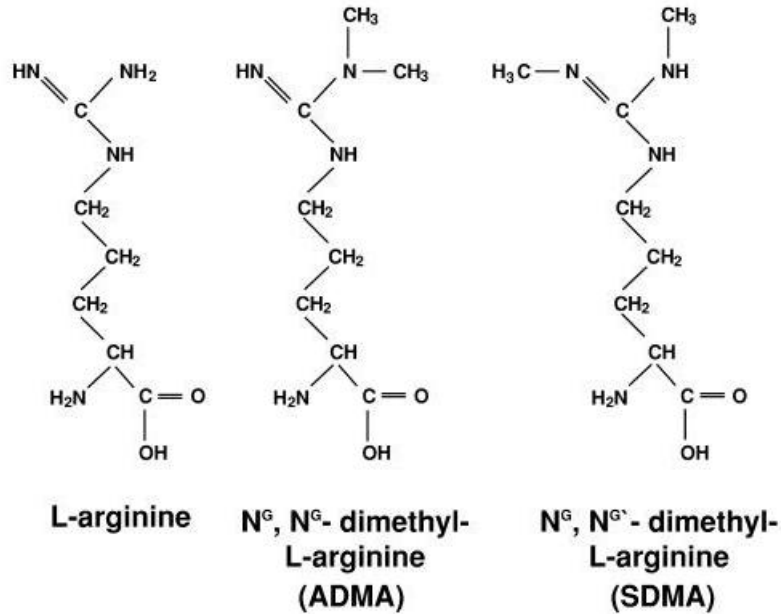
**Şekil-5:** a- Normal uterin arter dopler; b- Uterin arterde end diastolik akım kaybı ve reverse akım oluşumu



## 2.V. Arjinin Sistemi ve Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

### 2.V.I. Arjinin Çeşitleri

Arjinin aminoasiti nitrik oksitin yapıtaşıdır. Temelde vücutta 3 formda bulunur. Bu üç form L-Arjinin, Simetrik dimetilarjinin (SDMA), Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) şeklindedir. Asimetrik dimetilarjinin kompetitif Nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. ADMA, NO sentezinin anahtar enzimi olan Nitrik oksit sentazın (NOS) endojen kompetitif bir inhibitörü olarak tanımlanmaktadır. Metil arjininler proteinlerdeki arjinin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyon ile metillenmesi sonucu oluşan türevlerdir. Bu reaksiyonda protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi katalizleme görevini üstlenir ve bu enzim sayesinde proteinlerin içindeki arjinin'in guanido azotuna 1 veya 2 metil grubu aktarımı gerçekleşir. Bu reaksiyonlar sırasında PRMT grubu enzimler S-adenozil metiyonini metil vericisi olarak kullanırlar (50, 51).

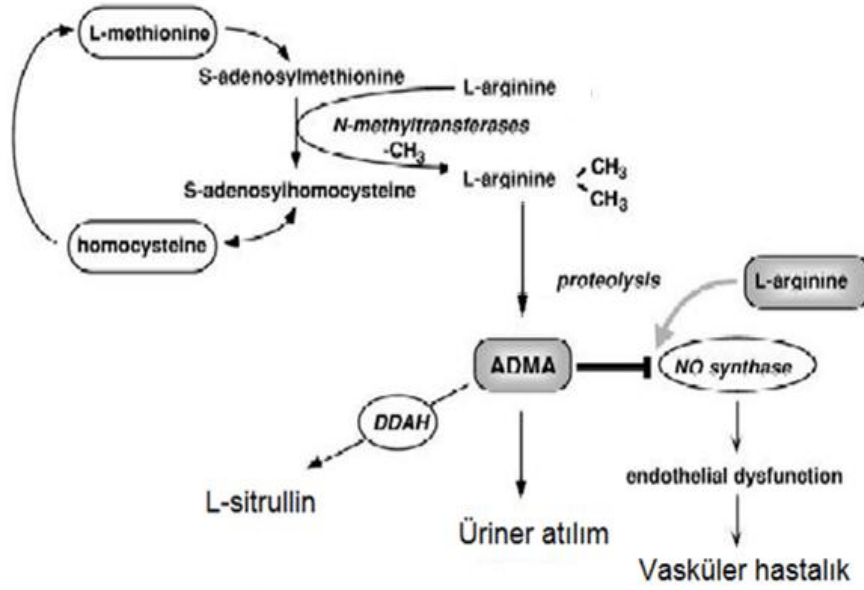


**Şekil- 6:** L-Arjinin, asimetrik dimetil arjinin ve simetrik dimetil arjinin'in kimyasal yapısı (52).

Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki çeşit PRMT enzimi bulunmaktadır. PRMT enzim işlevi sonucu monometilasyon ya da dimetilasyon oluşur (50). Dimetilasyon sonucunda, Tip 1 PRMT reaksiyonu ile ADMA oluşur, Tip 2 PRMT reaksiyonu ile SDMA oluşur (51). SDMA renal yolla atılır. Vücutta biyolojik olarak inaktiftir ve nitrik oksit sentazı (NOS) inhibe etmez (52).

## **2.V.II. Preeklampside Asimetrik Dimetilarjinin(ADMA) ve Nitrik Oksit**

Asimetrik Dimetilarjinin düzeyleri renal hastalıklar, alzheimer, karaciğer yetmezliği, siroz, kardiovasküler hastalıklar, preeklampsi ve diyabet gibi çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Lentz SR ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada ADMA seviyeleri sağlıklı gebelikte azalıp preeklampsili gebelerde yükseldiği gösterilmiştir (53). Güncel çalışmalarda, preeklampsi gelişiminden daha önce ADMA seviyelerindeki artış gösterilmiştir. Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçirmiş ve yüksek risk altındaki kadınların erken dönemde belirlenmesinde, ADMA yeni bir risk belirteci olarak ortaya çıkabilir. Sağlıklı gebelikte ADMA seviyesindeki düşüklük, normotansif gebelerdeki annedeki vasküler dilatasyondan ve tansiyon değişikliklerinden sorumludur. ADMA düzeyleri sağlıklı gebelik sırasında düşer ve birinci trimesterin sonunda en alt noktasına ulaşır, sonra gebelik yaşıyla birlikte düzeyleri artar (54). Maeda ve ark. ADMA seviyelerinin gebelikte düşük olduğunu, ancak ADMA seviyelerinin gebelik haftalarına göre değişmediğini göstermişlerdir (55). Preeklampsi gelişen gebelerin ikinci trimesterdeki serum ADMA seviyeleri yüksek iken preeklampsi gelişmeyen ve SGA görülen gebelerin serum ADMA seviyeleri normaldi (53, 57). Yükselen ADMA seviyelerinin preeklampsi patogenezinde önemli rol alabileceği çeşitli yazarlarca savunulmuştur (58, 59). Bazı yazarlar ise, preeklampsili gebelerde L-Arjinin seviyelerini normal gebelere göre önemli ölçüde düşük bulmalarına karşın ADMA seviyelerinde önemli bir değişiklik bulamamıştır (60, 61).



**Şekil- 7:** ADMA 'nın biyokimyasal yolunun şematik gösterimi

Protein veya polipeptid içeren arjinin rezidüleri, N-metiltransferaz enzimi ile metilasyona uğrar. Bu reaksiyonda metil vericisi S-adenozilmetionindir. Daha sonra metillenmiş arjinin proteolitik yıkıma uğrayarak hücre sitoplazmasında serbest ADMA oluşur. ADMA, bu aşamadan sonra dolaşımda tespit edilebilir. ADMA, nitrik oksit sentazın substratı olan L-Arjinin ile yarışarak NO sentezlenmesini bloke eder. NO vazodilatasyonu uyarır, kan basıncını düşürür. Trombositlerin agregasyonu ve adezyonunu inhibe eder. Monosit ve lökositlerin endotele adezyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Süperoksit radikalının vasküler üretimini azaltıp LDL oksidasyonunu azaltır (52, 62). Böylece, endotelial disfonksiyon ve preeklampsi patofizyolojisi oluşur.

SDMA'nın NOS enzimi üzerine direkt olarak inaktive edici etkisi yoktur, fakat arjinin ve ADMA ile hücre içine giriş yolunu yarışarak NO üretim hızında dolaylı yoldan etkisi vardır. ADMA vücuttan idrarla veya enzimatik reaksiyon sonrasında yıkılarak atılır. ADMA'nın yıkımı dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılması şeklindedir (63, 64).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Kasım 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında başvuran 30 sağlıklı gebeler, 20 preeklampitik ve 20 preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) birlikteliği olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (02/10/2012 tarih ve 2012-21/3 sayılı karar). Çalışma hakkında tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Çoğul gebeliği ve sigara kullanımı bulunanlar, kronik böbrek hastalığı, tip 1 ve 2 diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, bağ dokusu hastalığı gibi preeklampsi ve damar hasarı riskini arttıran hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Katılımcıların kan basınçları Working Grup (2000)'da gösterildiği şekliyle 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçüldü. Sistolik kan basıncı Korotkof 1. oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkof 5. oskültasyon sesi esas alınarak kaydedildi. Gebelik takiplerinde tansiyon yüksekliği olmayan, önceden tanısı konmuş herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, fetal ölçümleri haftasıyla uyumlu olan ve gebelik boyunca herhangi bir komplikasyon izlenmeyen 30 hasta, sağlıklı gebe grubu olarak çalışmaya dahil edildi. 10 dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak değerlendirildi. Bu gebelerden spot idrar analizinde 1+ ve üzeri protein saptananlardan 24 saatlik idrarda protein ölçümü istendi. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde proteinüri tespit edilen gebelere preeklampsi tanısı konularak preeklampsi grubuna dahil edildi. Preeklampsi tanısı konulan ve preeklampsiye ek olarak fetal ölçümlerinde gerilik saptanan hastalar, 'Preeklampsiye eşlik eden IUGG' grubuna dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihlerine göre hesaplandı. Son adet tarihi bilinmeyen veya şüpheli olan hastaların 1. trimester ultrasonografisinde kaydedilmiş olan CRL ölçümü kullanılarak gebelik haftaları hesaplandı. Gebelik haftası tam olarak tespit edilemeyen

hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgularda; ultrasonografik olarak ölçülen biparietal çap, femur uzunluğu ve abdominal çevre ölçümleri kullanılarak fetal ağırlık saptandı. IUGG tanısı, tahmin edilen fetal ağırlığın 10. persantilin altında olması durumunda konuldu. Ultrason ile amniyotik sıvı hacmi ve plasental yerleşim değerlendirildi. Tüm kadranlarda amniyotik sıvı vertikal olarak ölçüldü. Dört kadran toplamının 5 cm 'den az olması oligohidroamnios olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin hastaneye başvurularında anamnezi alındı, obstetrik değerlendirmeleri ve ultrasonografik incelemeleri yapıldı. Katılımcıların demografik özellikleri, gestasyonel haftaları, kan basıncı değerleri, fetal ölçümleri, amniotik sıvı indeksleri, plasenta lokalizasyonları kaydedildi. Doğum sonrası ise hastaların doğum şekli, antenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, yenidoğanların 1. ve 5. dakika APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı kaydedildi.

Sağlıklı gebelerde doğum kararı, spontan ağrıların başlaması, erken membran rüptürünün olması ve preterm eylem gelişmesi üzerine alındı. Preeklampsik gruplarda ise doğum kararı, olguya göre değişmekle birlikte, non-stress testte (NST) spontan veya geç deserelasyon olması, NST'de non-reaktivite durumunun düzelmemesi, biyofizik profil (BFP) skorunun 6 'nın altında olması, BFP skorunun 6 bulunup 8-12 saat sonra tekrarında skorun düzelmemesi, doppler incelemesinde umbilikal arterde ters akım varlığı, duktus venozusta diastolik komponentte azalma veya ters akım varlığı, umbilikal vende pulsasyon izlenmesi, ağır preeklampsik gebelerde maternal endikasyon gelişmesi, preeklampsik gebelerde fetal akciğer matürasyonu sonrası durumlarından birinin gelişmesi veya birkaçının birlikte olmasına göre verildi. Doğum öncesi yeterli zaman elde edilebilen preeklampsik gebeler ile preeklampsi + IUGG birlikteliği bulunan gebelere doğumdan önce, fetal akciğer maturasyonunun sağlanabilmesi için 12 ya da 24 saat ara ile 2 kez 12 mg kortikosteroid [Celestone Chronodose® (Betametazon sodyum fosfat + betametazon asetat)] uygulaması yapıldı. Bebekler doğduktan sonra, 1. ve 5. dakika APGAR skorlaması pediatri uzmanı tarafından yapıldı.

Umbilikal arter kan gazı, tüm yenidoğanların kord kanından doğum sonrası plasenta ayrılmadan alındı. Tüm gruplardaki gebelerin tanıları konulduktan sonra antekübital venden ve doğum sonrası umbilikal venden 5 cc kan alınıp 8000 rpm de 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Tüm örnekler, çalışılacak güne kadar Eppendorf tüplerinde -80°C derecede saklandı. Hasta toplama döneminin sonunda saklanmakta olan örnekler oda ısısında çözdüdü. ADMA düzeyleri, Human Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA) ELISA Kit (Sunred Biological Technology Co. Ltd, Shanghai, PRC) kullanılarak ve kitin prospektüsüne uyularak ng/L cinsinden ölçüldü. ELISA deneylerinde Synergy HT Multi-Mode Microplate Reader (Biotek Instruments, Inc., Winooski, VT, US) 450 ± 10 nm otomatik ELISA okuyucu ve LabSystems Wellwash 4 Microplate yıkayıcı (LabSystems Oy, Helsinki, Finland) kullanıldı. Tüm ölçümler, hasta grubu, tanısı ve sonuçları bilinmeyerek yapıldı.

Verinin istatistiksel analizi SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların, yaş, idrar proteini, umbilikal arter kan gazı pH 'ı, doğum ağırlığı, AFİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve gebelik haftası değişkenlerinin medyan, minimum ve maximum değerleri Tablo-1 'de gösterilmektedir. Her üç grup arasında yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.661$ ). Kontrol grubu ile preeklampsi ve preeklampsi + IUGG grupları arasında idrar proteini, umbilikal arter kan gazı pH 'ı, doğum ağırlığı, AFİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve gebelik haftası değişkenleri açısından gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Tablo-1:** Kontrol ve çalışma grubunda demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin istatistiksel analizi

	Kontrol Grubu <i>n</i> =30	Preeklampsi Grubu <i>n</i> =20	Preeklampsi + IUGG Grubu <i>n</i> =20	<i>p</i>
Yaş	30.5 (18–42)	32 (22–43)	31.50 (21–40)	0.661
İdrar proteini (gr)	0.15 (0.1–0.22)	1.10 (0.36–23)	2.30 (0.3–19)	<0.001* <0.001# 0.841 <sup>ψ</sup>
UA kan gazı (pH)	7.32 (7.24–7.6)	7.28 (7.04–7.33)	7.25 (7.01–7.48)	<0.001* 0.003# 0.659 <sup>ψ</sup>
Doğum ağırlığı (gr)	3180 (2010–4450)	2040 (580–3780)	1835 (670–2900)	<0.001* <0.001# 0.301 <sup>ψ</sup>
AFİ (cm)	12 (6–18)	9.50 (6–11)	5 (4–7)	<0.001* <0.001# <0.001 <sup>ψ</sup>
Sistolik tansiyon	110 (100–135)	157.5 (145–180)	160 (140–180)	<0.001* <0.001# 0.327 <sup>ψ</sup>
Diastolik tansiyon	70 (60–95)	95 (70–110)	100 (90–110)	<0.001* <0.001# 0.052 <sup>ψ</sup>
Gebelik haftası	39 (36–40)	35 (26–39)	34 (27–38)	<0.001* <0.001# 0.547 <sup>ψ</sup>
Yenidoğan YBÜ gereği (+)	0 (%0)	8 (%40)	11 (%55)	<0.001* <0.001# 0.342 <sup>ψ</sup>

AFİ: Amniotik sıvı indeksi, idrar proteini: 24 saatlik idrarda protein miktarı (gram), IUGG: İntrauterin gelişme geriliği, *n*: Hasta sayısı, UA: Umbilikal arter, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi \*kontrol grubu ile preeklampsi grubu arasındaki farkın *p* değeri, #kontrol grubu ile preeklampsi + IUGG grubu arasındaki farkın *p* değeri, <sup>ψ</sup>preeklampsi grubu ile preeklampsi + IUGG grubu arasındaki farkın *p* değeri

Umbilikal arter kan gazı pH 'ı, doğum ağırlığı, AFI ve gebelik haftası medyan değerleri, kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Proteinüri, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı medyan değerleri kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p<0.001$ ).

AFI, preeklampsi + IUGG grubunda preeklampsi grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.001$ ). AFI dışındaki değişkenler açısından preeklampsi ve preeklampsi+IUGG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-1).

Anne serum ADMA seviyeleri, preeklampsi grubu ile preeklampsi + IUGG grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.024$  ve  $p=0.011$ ) (Tablo-2) (Şekil-8). Preeklampsi + IUGG grubunda, preeklampsi grubuna göre anne serum ADMA seviyeleri istatistiksel olarak yüksek saptandı ( $p=0.019$ ).

Umbilikal kord ADMA seviyeleri preeklampsi grubu ile preeklampsi + IUGG grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.029$  ve  $p=0.018$ ) (Tablo-2) (Şekil-9). Preeklampsi + IUGG grubunda, preeklampsi grubuna göre umbilikal kord ADMA seviyeleri istatistiksel olarak yüksek saptandı ( $p=0.021$ ).

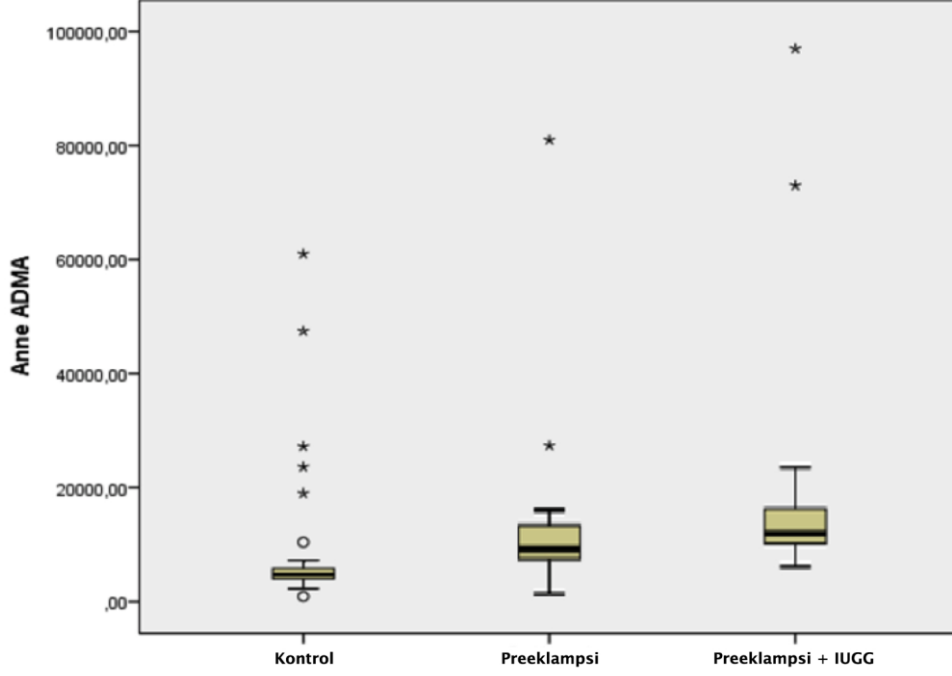
**Tablo-2:** Gruplar arasında anne serum ADMA ve umbilikal kord ADMA konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu <i>n</i> =30	Preeklampsi Grubu <i>n</i> =20	Preeklampsi + IUGG Grubu <i>n</i> =20	p
Anne ADMA (ng/l)	4778 (914 - 61000)	8945 (900 - 81000)	11563 (2044 - 97000)	<b>0.024*</b> <b>0.011<sup>#</sup></b> <b>0.019<sup>ψ</sup></b>
Umbilikal kord ADMA (ng/l)	4603 (903 - 59420)	8344 (815 - 79532)	10079 (1945 - 95321)	<b>0.029*</b> <b>0.018<sup>#</sup></b> <b>0.021<sup>ψ</sup></b>

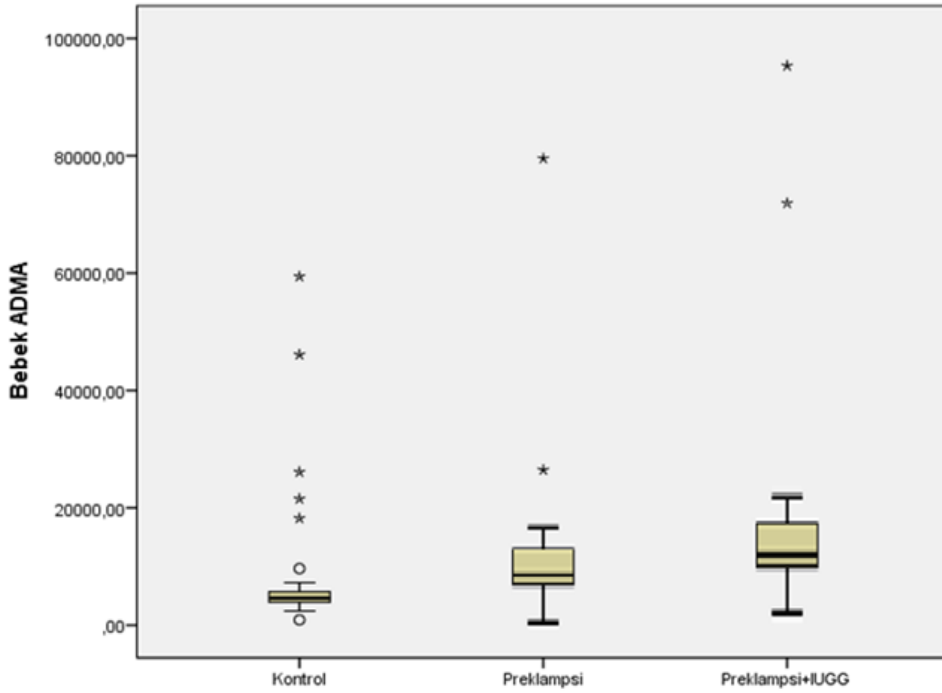
Değerler medyan (minimum - maximum) olarak verilmiştir. ADMA: Asimetrik dimetilarginin (ng/l), \*kontrol grubu ile preeklampsi grubu arasındaki farkın p değeri, <sup>#</sup>kontrol grubu ile preeklampsi + IUGG grubu arasındaki farkın p değeri, <sup>ψ</sup>preeklampsi grubu ile preeklampsi + IUGG grubu arasındaki farkın p değeri



**Şekil-8:** Gruplara göre anne serum ADMA (asimetrik dimetiltarjinin) konsantrasyonları



**Şekil-9:** Gruplara göre umbilikal kord ADMA konsantrasyonları



Preeklampsi grubunda, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış oranları antenatal kortikosteroid (AnKS) yapılan hastalarda yapılmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla görüldü ( $p=0.028$ ) (Tablo-3). Preeklampsi + IUGG grubunda da yine aynı şekilde AnKS yapılan hastalarda yenidoğan YBÜ 'ne yatış oranları yapılmayanlara göre anlamlı olarak fazlaydı ( $p=0.008$ ). AnKS yapılan ve yapılmayan hastaların 1. ve 5. dakika APGAR skorlarına bakıldığında, preeklampsi grubunda AnKS yapılan ve yapılmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.617$  ve  $p=1.000$ ). Preeklampsi + IUGG grubunda da AnKS yapılan ve yapılmayan hastaların 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında APGAR>6 olan hasta sayısında fark yoktu (sırasıyla  $p=0.613$  ve  $p=1.000$ ). Her iki grupta da AnKS yapılanlarda 1. ve 5. dakika APGAR skoru >6 olan hasta sayısı yapılmayanlara göre fazlaydı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.617$ ,  $p=0.613$ ). Kontrol grubunda hiç bir hastaya AnKS yapılmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

**Tablo-3:** Her bir grupta antenatal kortikosteroid (AnKS) uygulanıp uygulanmamasına göre yoğun bakıma yatış gereksinimi ve APGAR skorlarının incelenmesi

	Kontrol Grubu*		Preeklampsi Grubu		p	Preeklampsi + IUGG Grubu		p
	AnKS (-) n=30	AnKS (+) n=0	AnKS (-) n=9	AnKS (+) n=11		AnKS (-) n=5	AnKS (+) n=15	
Yenidoğan YBÜ (+)	0	0	1 (5%)	7 (35%)	<b>0.028</b>	0	11 (55%)	<b>0.008</b>
Yenidoğan YBÜ (-)	30 (%100)	0	8 (40%)	4 (20%)		5 (25%)	4 (20%)	
1. dakika APGAR > 6	30 (%100)	0	6 (%66.7)	9 (%81.8)	0.617	4 (%80)	9 (%60)	0.613
5. dakika APGAR > 6	30 (%100)	0	9 (%100)	11 (%100)	1.000	4 (%80)	12 (%80)	1.000

\*Kontrol grubunda yoğun bakıma yatan hasta olmaması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. AnKS: Antenatal kortikosteroid (Celestone Chronodose®), YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Preeklampsi + IUGG grubunda, umbilikal arter kan gazı pH 'ı 7.2 'nin altında olanlarla üstünde olan yenidoğanların, anne ve umbilikal arter ADMA seviyeleri karşılaştırıldı. Kan gazı değişkeni açısından anne ADMA ve umbilikal kord ADMA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.547 ve p=0.602). Preeklampsi ve preeklampsi + IUGG gruplarında, akut fetal distres nedeniyle sezaryen yapılanlarla diğer endikasyonlarla sezaryen yapılan hastalar karşılaştırıldığında, AFD nedeniyle ya da diğer endikasyonlar nedeniyle sezaryen yapılan durumlarda anne ADMA ve bebek ADMA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-4).

**Tablo-4:** Anne ADMA ve umbilikal kord ADMA düzeylerinin kan gazı pH 'ı, sezaryen endikasyonu ve doğum şekli açısından karşılaştırılması\*<sup>①</sup>

		Anne ADMA (ng/l)	Umbilikal kord ADMA (ng/l)	p
<b>Preeklampsi + IUGG Grubu</b>	<b>Kan gazı pH &lt;7.2 (n=6)</b>	5293.5 (2044–73000)	5362 (1945–71903)	0.547 <sup>§</sup>
	<b>Kan gazı pH &gt;7.2 (n=14)</b>	6251 (2761–97000)	5899 (2632–9532)	0.602 <sup>#</sup>
<b>Preeklampsi Grubu</b>	<b>AFD nedeniyle C-S (n=6)</b>	5366.5 (4461–27361)	5293 (4326–26459)	0.875 <sup>§</sup>
	<b>Diğer nedenle C-S (n=10)</b>	5976 (900–81000)	5762.5 (815–79532)	0.958 <sup>#</sup>
<b>Preeklampsi + IUGG Grubu</b>	<b>AFD nedeniyle C-S (n=9)</b>	5846 (2044–13791)	5762 (1945–12459)	0.607 <sup>§</sup>
	<b>Diğer nedenle C-S (n=6)</b>	6195.5 (3316–73000)	5719 (3210–71903)	0.864 <sup>#</sup>
<b>Kontrol Grubu</b>	<b>Vajinal doğum (n=16)</b>	5071,5 (2836–61000)	5015 (2830–59420)	0.077 <sup>§</sup>
	<b>Sezaryen (n=14)</b>	4497 (914–10432)	4229 (903–9650)	0.052 <sup>#</sup>
<b>Preeklampsi Grubu</b>	<b>Vajinal doğum (n=4)</b>	5117,5 (3804–6133)	5329 (3795–5978)	0.437 <sup>§</sup>
	<b>Sezaryen (n=16)</b>	5574,5 (900–81000)	5482,5 (815–79532)	0.554 <sup>#</sup>
<b>Preeklampsi+IUGG Grubu</b>	<b>Vajinal doğum (n=5)</b>	8838 (2761–97000)	8623 (2632–95321)	0.445 <sup>§</sup>
	<b>Sezaryen (n=15)</b>	5868 (2044–73000)	5762 (1945–71903)	0.497 <sup>#</sup>

\*Kontrol ve preeklampsi grupları için kan gazı pH değişkeni karşılaştırılmamıştır. <sup>①</sup>Kontrol grubu için sezaryen endikasyonu değişkenine göre istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. ADMA: Asimetrik dimetilarginin düzeyi, AFD: Akut fetal distres, C-S: Sezaryen seksiyon, <sup>§</sup>İlgili bağımsız değişken için anne ADMA ölçümleri arasındaki farkın p değeri, <sup>#</sup>İlgili bağımsız değişken için umbilikal kord ADMA ölçümleri arasındaki farkın p değeri,

Anne serum ADMA değerlerinin kontrol grubu, preeklampsi grubu ve preeklampsi + IUGG grubunda doğum şeklinden bağımsız olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0.077$ ,  $p=0.437$  ve  $p=0.445$ ). Umbilikal kord ADMA seviyelerinin her üç grupta da doğum şeklinden bağımsız olduğu saptandı (aynı sırayla  $p=0.052$ ,  $p=0.554$  ve  $p=0.497$ ).

Sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon ve umbilikal arter kan gazı pH 'ı ile anne serum ve umbilikal kord ADMA seviyeleri arasındaki korelasyon test edildi. Bu korelasyon analizi sonucunda her üç grupta da tansiyon ve pH değerleri ile ADMA değerleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo-5).

**Tablo-5:** Her bir grup için sistolik, diyastolik tansiyon ve kan gazı pH değişkenlerinin anne serum ADMA ve umbilikal kord ADMA ölçümleri ile korelasyonu

	Kontrol Grubu				Preeklampsi Grubu				Preeklampsi + IUGG Grubu			
	Anne ADMA		Bebek ADMA		Anne ADMA		Bebek ADMA		Anne ADMA		Bebek ADMA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Sistolik tansiyon</b>	0.288	0.123	0.305	0.101	0.138	0.563	0.139	0.558	0.348	0.132	0.409	0.074
<b>Diyastolik tansiyon</b>	0.281	0.133	0.243	0.195	-0.416	0.068	-0.378	0.100	0.299	0.200	0.353	0.126
<b>Umbilikal arter pH</b>	-0.188	0.320	-0.267	0.530	0.046	0.848	-0.016	0.947	0.098	0.681	0.051	0.832

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Preeklampsi patofizyolojisinin tam olarak anlaşılammış olması nedeniyle geçerli bir öngörü testinin ve profilaksinin geliştirilmesini engellemektedir. Preeklampsi etiyojisinde çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Serbest oksijen radikallerindeki artış, genetik yatkınlık, prostaglandin aktivitelerindeki değişimler, endotel hücre hasarı, artmış immun sistem yanıtı, anormal koagülasyon veya trombofili, nitrik oksit düzeylerindeki değişimler, anormal sitotrofoblastik invazyon, anormal kalsiyum metabolizması öne sürülen teorilerdendir (2).

Preeklampside başlıca sorun artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle oluşan endotel hücre hasarıdır. Endotel fonksiyonu, endotel kaynaklı vazodilatatör ve vazokonstriktör faktörler tarafından düzenlenmektedir. Bu faktörler arasında endotel fonksiyonunun düzenlenmesinde anahtar rolü olan molekülün nitrik oksit (NO) olduğu düşünölmektedir.

Endemann ve ark. 'nın yaptığı çalışmada ortamda NO azaldığında, endotel homeostazının vazokonstrüksiyon lehine bozulmakta olduğu ve endotel disfonksiyonunun başladığı gösterilmiştir (3). Tran ve ark. ile Böger ve ark. 'nın araştırmalarında asimetrik dimetilarjinin'in (ADMA), NO sentezinin anahtar enzimi olan nitrik oksit sentazın (NOS) endojen kompetitif inhibitörü olduğu ve NO miktarını düşürdüğu gösterilmiştir (4, 5).

ADMA düzeyleri renal hastalıklar, alzheimer, karaciğer yetmezliği, siroz, kardiyovasküler hastalıklar, preeklampsi ve diabet gibi çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamıza yukarıdaki hastalıklar olan gebeler dahil edilmemiştir.

L-arjinin, NOS 'ın substratıdır ve ADMA 'nın NOS 'ı bloke etmesini önler. L-arjinin seviyelerindeki azalma NO sentezini azaltır. Parkc ve ark. L-arjinin seviyelerinin preeklampitik kadınlarda sağlıklı gebe kadınlara göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptayarak, azalmış L-arjinin seviyelerinin preeklampsi gelişiminde rol oynadığı teorisini ileri sürmüşlerdir (69). Hernandez Diaz ve ark. yaptıkları prospektif kohort çalışmada, tüm gebeliklerin preeklampsi ile komplike olma riskinin %4.1, daha önce bir kez preeklampsi ile komplike olan gebeliğe sahip olanlarda gelecekteki gebelikte

preeklampsia görölme riskinin %14.7, daha önce iki kez preeklampsia olan gebelerde ise bu riskin %31.9 'a yükseldiğini saptamışlardır. Bu sebeple, yüksek riskli gruba diyetle L-arjinin desteği verilmesinin gebelikte preeklampsia gelişimini önleyebileceği ve maternal mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği belirtilmektedir (70).

Preeklampsia gelişim riski yüksek olan gebe hastalar üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmada hastalardan bir gruba diyetle L-arjinin ile beraber antioksidan vitamin, diğer gruba sadece antioksidan vitamin ve son gruba da plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler L-arjinin desteği verilen grupta preeklampsia gelişme oranının %12.7, sadece antioksidan alan grupta %22.5, sadece plasebo alan grupta ise %30.1 olduğu saptanmıştır. Diyetle L-arjinin desteği, anlamlı ve ciddi oranda preeklampsia gelişme riskini azaltmaktadır (71). Neri ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada diyetle L-arjinin desteği verilen hastalarda kan basıncı açısından anlamlı fark saptanmamış fakat L-arjinin grubunda daha az hastada antihipertansif ilaca gereksinim duyulmuştur. L-arjinin desteği verilen grupta maternal ve neonatal komplikasyonların azalma eğiliminde olduğu görölmüştür (72).

İlk kez Fickling ve ark. 'nın yaptığı çalışmada ADMA ile preeklampsia ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada sağlıklı gebeler ile preeklampsili gebelerin ADMA seviyeleri karşılaştırılmıştır. ADMA seviyesi, sağlıklı gebelere göre preeklampsia grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (65). Yine Pettersson ve ark. da yaptıkları çalışmada preeklampsili gebelerde ADMA seviyesini yüksek bulmuşlardır. Preeklampitik kadınlarla, normotansif kontrol grubu arasında arjinin düzeyleri açısından bir fark olmadığını ve plazma arjinin/ADMA oranının preeklampsia grubunda düşük olduğunu göstermişlerdir (64). Savvidou ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada ADMA seviyelerindeki yükselişin 23. gebelik haftasında preeklampsinin klinik bulgularından önce geliştiği ve uterin arterdeki çentiklenme ile birlikteliği gösterilmiştir (67). Tüm bu bulgular ADMA 'nın preeklampsia patofizyolojisinde rol aldığını göstermektedir.

Sağlıklı gebelerde serum ADMA seviyeleri düşüktür. ADMA seviyesindeki düşüklük, normotansif gebelerdeki vasküler dilatasyondan ve kan basıncı değişikliklerinden sorumludur. ADMA seviyesi normal gebelik

sırasında düşer ve birinci trimesterin sonunda minimuma iner, sonra gebelik yaşıyla birlikte artar (54). Ancak gebelikte düşük olduğu, bununla birlikte gebelik haftaları arasında fark olmadığı yönünde yayınlar da vardır (55, 56).

Bu çalışmada, preeklampsi grubunda anne serum ADMA seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada, preeklampsi gebelerin fetal umbilikal kord serum ADMA seviyeleri kontrol grubundaki fetüslerin umbilikal kord serum ADMA seviyelerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular literatürü destekler niteliktedir. Jianhua ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada, şiddetli preeklampsili hastalarla hafif preeklampsili hastalar karşılaştırıldığında ADMA seviyesi şiddetli preeklampsi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışma ile paralel olarak bizim çalışmamızda da preeklampsi ile preeklampsi + IUGG grubu arasında maternal serum ADMA seviyelerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Şiddetli preeklampsi grubunda fetal umbilikal kord serum ADMA seviyeleri de hafif preeklampsi grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürle uyumlu olan bu bulgular ADMA 'nın az da olsa preeklampsi derecesini belirlemede bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (66).

IUGG perinatal mortalite ve morbiditeyi artırır, preeklampsi ile beraber IUGG varlığı şiddetli preeklampsi varlığını tanımlar. Bilardo ve ark. yaptıkları çalışmada IUGG bulunan 30 haftanın altındaki bebeklerde kötü perinatal sonuç oranını %45, perinatal mortaliteyi %36 olarak bulmuşlardır (73). Berkowitz ve ark. IUGG bulunan fetüslerde erken doğum oranında artış, azalmış doğum ağırlığı, azalmış amniotik sıvı ve yenidoğan ünitesine artmış yatış saptamışlardır (74). Bizim çalışmamızda da doğum ağırlığı, doğum yapılan gebelik haftası ve amniotik sıvı indeksi kontrol grubuna oranla preeklampsi ve preeklampsi + IUGG grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Yenidoğan yoğun bakıma yatma gereksinimi ise preeklampsi grubunda anlamlı olarak saptandı. Çalışmamızda doğum ağırlığı, doğum yapılan gebelik haftası ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi açısından hafif preeklampsi ile şiddetli preeklampsi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Amniotik sıvı indeksi açısından ise hafif preeklampsi ile şiddetli preeklampsi grupları arasında anlamlı fark mevcuttu( $p < 0,001$ ).

Roberts ve ark. 'nın yaptıkları metaanalizde 34. haftadan önce olan preterm doğumlarda antenatal kortikosteroid kullanımının neonatal mortalite ve morbiditeyi, respiratuar distres sendromunu (RDS) ve intraventriküler kanamayı (İVK) azalttığına dair kanıtlara ulaşılmıştır (75). Yirmibir çalışmayı içeren bu metaanalizde antenatal kortikosteroid uygulamasının maternal ölüm, koryoamnionit ve puerparal sepsis riskini arttırmadığı bildirilmiştir. AnKS uygulamasıyla, neonatal ölüm, RDS, İVK, nekrotizan enterokolit, yenidoğan ünitesine yatış oranları anlamlı oranda azalır (76). Bizim çalışmamızda da AnKS yapılanlarla yapılmayanların yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve APGAR skorları karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki hiç bir hastaya AnKS yapılmadığı için kontrol grubu karşılaştırmaya dahil edilemedi. Preeklampsi grubunda AnKS yapılan hastaların bebeklerinde yapılmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla oranda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı saptandı. Benzer şekilde, AnKS yapılan preeklampsi + IUGG grubundaki annelerin bebeklerinde de AnKS yapılmayan gruba göre daha fazla yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı saptandı. Bu durum, AnKS yapılan hasta grubunun daha erken haftada doğum yapmasına, yenidoğan bebek doğum ağırlıklarının düşük olmasına ve yenidoğan prematüritesine bağlanmıştır.

Amniyotik sıvı plasental fonksiyon ve fetal iyilik halinin indirekt yoldan değerlendirme imkanı sunar. Plasental disfonksiyon ve fetal hipoksemi sonucunda kanın redistribüsyonu ile fetal beyine giden kan miktarı artar, böbreklere giden kan azalır. Bunun sonucu oligohidramnios gelişir. Ultrason değerlendirilmesine amniyotik sıvının eklenmesi kötü perinatal sonuçları düzeltir (77). Bizim çalışmamızda da amniyotik sıvı indeksi kontrol grubuna göre çalışma grubunda (preeklampsi ve preeklampsi + IUGG grubu) anlamlı olarak daha düşüktü. Hafif preeklampsi ile Preeklampsi + IUGG grupları ayrıca değerlendirildiğinde ise Preeklampsi + IUGG grubunda AFI anlamlı olarak düşük bulundu. Çalışmamızdaki bu bulgular literatürle uyumluydu.

Lokatelli ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada ise izole oligohidramniozun düşük doğum ağırlığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (78). Golan ve ark. 'nın yaptıkları bir metaanalizde ise 2. ve 3. trimesterde olan toplam 25000 gebenin maternal komplikasyonları ve fetal sonuçları



değerlendirilmiştir. Tüm hastaların %24.5 'inde IUGG, %29.1 'inde mekonyum boyalı amniyotik mayi, %7.9 'unda fetal distres görülmüştür. Fetal malformasyon oranı %11, intrauterin fetal ölüm %5.5, doğum eylemi sırasında asfiksi gelişimi %11.5, perinatal mortalite %10.7 oranında görülmüştür (79).

Bir metaanalize göre İUGG sahip fetüste oligohidramnion bulunması durumunda anormal NST, düşük APGAR skoru, mekonyum aspirasyonu, fetal strese bağlı sezeryan riski artarken, asidoz ile ilişki saptanmamıştır (79). Çalışmamızda yenidoğan umblikal arter kan gazı pH<7.2 ile pH>7.2 olan hastalarda anne ve bebek ADMA seviyeleri karşılaştırıldı. Anne ve bebek ADMA seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.547 ve p=0.602). Asidotik doğan yenidoğanlarda ADMA seviyeleri artmamıştı. Çalışmamızda sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon ve umblikal arter kan gazı pH 'ı ile anne ve bebek ADMA seviyeleri arasında korelasyon test edilmiştir. Bu korelasyon analizi sonucunda her üç grupta da tansiyon ve pH değerleri ile ADMA değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo-5). Hasta sayısının yetersizliği bu durumda etkili olmuş olabilir. Hasta sayısının yüksek olduğu yeni çalışmalarda korelasyon açısından anlamlı fark bulunabilir.

Tsukahara ve ark. umblikal ADMA konsantrasyonlarının doğumun şeklinden veya maternal preeklampside bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (81). Speer ve arkadaşları ise preeklampside maternal ADMA konsantrasyonlarının hamileliğin yarısında yükselmeye başladığını ve doğuma kadar bu yüksekliği koruduğunu bulmuşlardır (82). Çalışmamızda her üç grubu da doğum şekli ve ADMA açısından karşılaştırdık. Kontrol grubu, preeklampsi ve preeklampsi + IUGG grubunda anne ve bebek ADMA seviyeleri doğumun şeklinden bağımsızdı. Normal vajinal doğum ile sezaryen olan hastalarda ADMA seviyelerinde fark saptanmadı. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak ADMA seviyelerinin doğumun şeklinden bağımsız olduğunu gösterdi. Çalışmamızda akut fetal distres nedenli sezaryen yapılanlarla diğer endikasyonlarla sezaryen uygulanan hastalar karşılaştırıldı. Preeklampsi ve preeklampsi + IUGG grubunda yapılan karşılaştırmada AFD ile diğer endikasyonlar arasında anne ADMA ve bebek umblikal kord ADMA seviyelerinde anlamlı fark yoktu. Neonatal ölüm görülen 4 vakamızın doğum

ağırlıkları ortalama 671 gramdı. Neonatal ölüm görülenlerin anne ADMA seviyeleri ortalaması 13956 ng/l idi. Ölüm görülmeyenlerin ortalaması ise 7651 ng/l idi. Fetal ölüm görülenlerde ortalama ADMA daha yüksekti. Bu yenidoğanların ölümlerinde yenidoğan doğum ağırlıklarının düşük olması ve prematüritenin de önemli bir rol oynadığı aşıkardır. Gelecekte yapılacak olan çok merkezli ve fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak çalışmalarla neonatal ölümleri öngörmede yeni bulgulara ulaşılabilir.

Eide ve ark. antioksidan enzim aktivitesindeki artışı oksidatif strese kompensatuvar bir reaksiyon olarak değerlendirmişlerdir. Strese cevap olarak üretilen bir enzim olan hem oksijenaz 1 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada preeklampside ekspresyonun arttığı tespit edilmiştir. Hem desiduada hem de serumda tespit edilen artış, aşırı bir maternal inflamatuvar cevap olarak değerlendirilmiştir. Preeklampsili hastaların süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerinde önemli ölçüde artış bulunurken, antioksidan vitaminlerden olan askorbik asit, plazma E vitamini düzeylerinde önemli bir azalma belirlenmiştir (83).

Holmes ve ark. yaptıkları çalışmada oral antioksidan verilmesi ile preeklampsinin önlenip önlenemeyeceğini araştırmışlardır. Bununla ilgili yapılan bir derlemede küçük ama önemli bir hipotez olarak C ve E vitaminlerinin gebeliğin ortasında verilmesinin preeklampsi riskini azaltacağı sonucuna varılmış, fakat daha geniş hasta gruplarında bu konunun araştırılması gerektiği belirtilmiştir (84).

2006 yılında yapılan bir çalışmada şiddetli ve orta şiddetteki preeklampside serum demir, bakır ve E vitamini düzeyleri ile oksidatif stres marker düzeyleri araştırılmıştır. Şiddetli preeklampside E vitamini düzeyi önemli ölçüde düşük bulunmuş, diyete bu vitaminin eklenmesinin en azından preeklampsinin şiddetinin azaltılmasında ve oksidatif hasarın önlenmesinde önemli olabileceği vurgulanmıştır (85). Rumbold ve ark. 'nın yaptıkları araştırmada ise gebelikte diyetle vitamin E desteğinin preeklampsi riskine herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (86). Ayrıca E vitamininin tek başına veya diğer bazı vitaminlerle birlikte verilmesinin gebelik sırasında yararlı olabileceğini mevcut verilerle savunamayacaklarını belirtmişlerdir.

2004 yılında yayınlanan bir derlemede ise preeklampsi etiyolojisinde oksidatif stresin varlığı kabul edilse bile, C ve E vitaminlerinin preeklampsiyi engellemede etkisinin olabileceğini ileri sürmenin mevcut verilerle erken olacağı öne sürülmüştür (87). Dünya sağlık örgütünün yaptığı çok merkezli bir çalışmada preeklampsi gelişim riski yüksek olan popülasyonda diyetle C ve E vitamini desteği verilmesinin preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gelişimini azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada bu vitaminlerin verilmesinin SGA, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölümleri azaltmadığı gösterilmiştir (88). Noris ve ark. 'nın çalışmasında, L-arjinin azalmasının NOS üzerinden oksidan türlerini değiştirebileceği ileri sürülmüş ve preeklampsili hastalarda L-arjinin düzeyleri umbilikal kord kanında ve villöz dokularda daha düşük bulunmuştur. Bu bilginin ışığında NO aktivitesinin bu hastalarda yetersiz olduğu ve oksidatif stresin bununla ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (89).

Sonuç olarak, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak preeklampsi ve preeklampsi + IUGG grubunda anne serum ve bebek umbilikal kord ADMA seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu. Preeklampsi şiddetlendikçe ADMA seviyeleri de artmaktaydı. ADMA seviyeleri literatürle uyumlu olarak doğumun şeklinden ve sezeryan endikasyonlarından bağımsızdı. AnKS yapılan hastalarda yenidoğan yoğun bakım yatışı daha fazla görüldü. Bu durum AnKS'in daha erken haftadaki gebelere yapılmasına ve yenidoğan prematüritesine bağlandı. Olgu sayısının azlığı nedeniyle APGAR<6 ve APGAR>6 olan hastalarda ADMA seviyeleri karşılaştırılmadı. Yapılan korelasyon analiziyle tansiyon değerleri ve bebek umbilikal kord kan gazı pH 'ı arasında korelasyon olmadığı gösterildi. Gelecekte preeklampsiyi öngörmede ADMA önemli bir marker olabilir. Bunun için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu markerin tespiti için preeklampsi riski olan gebelere gebeliğin erken dönemlerinde seri ADMA ölçümleri ve uterin arter dopleri yapılabilir. Bu hastalar doğuma kadar takip edilerek, preeklampsisi olan ve olmayanların takibi ile ADMA için bir cut-off değer oluşturulabilir. Böylece erken gebelik haftasında uterin arter dopleri ile serum ADMA seviyeleri birleştirilerek kombine testler oluşturulabilir. Kombine test sonucunda erken

gebelik haftasında preeklampsi öngörülen gebelere diyetle L-arjinin ve antioksidan vitamin desteği ile preeklampsinin önlenmesine çalışılabileceği kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

- 1- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF et al. Williams Obstetrics. 21nd ed. Connecticut: the McGraw-Hill, 2001;567-613.
- 2- Karlan B, Scott J, Gibbs R, Haney A. Danforth's Obstetrics and Gynecology 9th ed. 2003;16:257-71
- 3- Endemann D, Schiffrin E. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrology 15(8):2004;1983-92.
- 4- Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atheroscler Suppl 2003;4(4):33-40.
- 5- Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. Cardiovasc Research 2003;59(4):824-33.
- 6- Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1991;165(1):160-72
- 7- Helewa M, 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;157:715-21
- 8- Grene MF, Birnbach David J, Brown MA, et al. Report of the National High Blood Preesure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1-22
- 9- Chesley LC. Diagnosis of Preeclampsia. Obstet Gynecol 1985;65(3):423-5.
- 10- Villar MA, Siba BM. Clinical significance of eleveted mean arterial blood pressure in second trimester and treshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimaster. Am J Obstet Gynecol 1989;160:419-3.
- 11- Turner JA, ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Int J Gynecol Obstet. 2002;77(1):67-75.
- 12- Scott R, Danforth Obstetrics and Gynecology, 9th edition. Hypertensive Disorders of Pregnancy. JB Lippincott company. Philadelphia 2003;257-71.

- 13- Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.
- 14- Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):307-12.
- 15- Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Annals of Medicine* 1999;31(4):246-52.
- 16- Roberts M, Creasy RK, Resnik R. et al. Pregnancy related hypertension: Maternal–Fetal Medicine. 5 th ed. Philadelphia: Saunders company, 2004; 859-99.
- 17- Volhard F. Die doppelseitigen haematogenen Nierenerkrankungen Berlin, Springer, 1918.
- 18- Hinselmann H, Cohen F, Bergell P, et al. Die Eklampsie. Bonn,1924.
- 19- Landesman R, Douglas RG, Holze E. The bulbar conjunctival vascular bed in the toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68(1):170-83.
- 20- Gibson F, Kilpatrick DC, Liston WA, Livingstone J. Association between susceptibility to pre-eclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989;2(8671):1063-5.
- 21- Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA, Brock DJ. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet* 1992;50(4):749-57.
- 22- Enquobahrie DA, Meller M, Rice K, Psaty BM, Siscovick DS, Williams MA. Differential placental gene expression in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(5):566.e1-11.
- 23- Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease- mutual exclusion or complementarity? *J Reprod Immunology* 2007;76(1-2):1-7.

- 24- Robillard PY, Hulseley TC. Association of pregnancy induces hypertension, preeclampsia and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996;347(9001):619-26.
- 25- Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspect Med* 2007;28(2):192-209.
- 26- Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005;54(1):30-7.
- 27- Bonnye EA. Preeclampsia: a view through the danger model. *J Reprod Immunology* 2007;76(1-2):68-74.
- 28- Poston L. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Pharmacological Reports* 2006;58 Suppl:69-74.
- 29- Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome--a review. *Placenta* 2004;25 Suppl A:S72-8.
- 30- Conrad KP, Vernier KA. Plasma level, urinary excretion and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *Am J Physiology* 1989;257(4 Pt 2):R847-53.
- 31- D'Anna R, Baviera G, Corrado F et al. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *British J Obstet Gynaecol* 2004;111(10):1046-50.
- 32- Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *British J Obstet Gynaecol* 1996;103(1):4-15.
- 33- Mao D, Che J, Li K, et al. Association of homocysteine, asymmetric dimethylarginine, and nitric oxide with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282(4):371-5.
- 34- Erdem S, Ünlü A. Asimetrik dimetilarjinin ve klinik önemi. *Selçuk Tıp Dergisi* 2009;25(2):107-15.

- 35- Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC, Gant NF. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973;52(11):2682-9.
- 36- Anton L, Merrill DC, Neves LA, et al. The uterine placental bed Renin-Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology.* 2009;150(9):4316-25
- 37- Meekins JW, Pijneborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *British J Obstet Gynecol* 1994; 101:669.
- 38- Sibai BM. Discussion: Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1547.
- 39- Di Iorio R, Marinoni E, Anceschi MM, Emiliani S, Letizia C, Cosmi EV. Amniotic fluid endothelin-1 levels are increased in pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36(5): 260-3.
- 40- Vanderlie J, Venardos K, Clifton VL et al. Increased biological oxidation and reduced anti oxidant enzyme activity in preeclamptic placenta. *Placenta*, 2005. 48: 441-459
- 41- Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Med Rev* 2003;14(2):97-117.
- 42- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):192-202.
- 43- Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P, Kohlen G, Hair J. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery doppler waveforms. *Placenta* 1996;17:37-48.



- 44- 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(6 Pt 1):1541-2.
- 45- Campbell S, Warsof SL, Little D et al. Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. *Obstet Gynecol* 1985;65(5):613-20.
- 46- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
- 47- Walraven GE, Mkanje RJ, van Roosmalen J, van Dongen PW, van Asten HA, Dolmans WM. Single pre-delivery symphysis-fundal height measurement as a predictor of birthweight and multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102(7):525-9.
- 48- Kremkau FW. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*. Philadelphia: Saunders 1994;5:125-130.
- 49- Baschat AA. Arterial and venous doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005;81(11):877-87.
- 50- Clarke S. Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5(6):977-83.
- 51- McBride AE, Silver PA. State of the Arg: Protein methylation at arginine comes of age. *Cell* 2001;106(1):5-8.
- 52- Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003;59(4):824-33.
- 53- Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):61-5.
- 54- Holden DP, Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):551-56.

- 55- Maeda T, Yoshimura T, Okamura H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in maternal and fetal circulation. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10(1): 2-4.
- 56- Saarelainen H, Valtonen P, Punnonen K et al. Subtle changes in ADMA and L-arginine concentrations in normal pregnancies are unlikely to account for pregnancy-related increased flow-mediated dilatation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28(2):120-4.
- 57- Speer PD, Powers RW, Frank MP, Harger G, Markovic N, Roberts JM. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):112. 1-7.
- 58- Slaghekke F, Dekker G, Jeffries B. Endogenous inhibitors of nitric oxide and preeclampsia: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(8):447-52.
- 59- Böger RH, Diemert A, Schwedhelm E, Lüneburg N, Maas R, Hecher K. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69(1):1-13.
- 60- Kim YJ, Park HS, Lee HY et al. Reduced L-arginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. *Placenta* 2006; 27(4-5): 438-44.
- 61- Noris M, Todeschini M, Cassis P et al. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension* 2004;43(3):614-22.
- 62- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: Interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987;92: 639–46.
- 63- Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem* 1989;264:10205–9.

- 64-Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem* 1995;117:237–238.
- 65-Fickling SA, Williams D, Vallance P, Nussey SS, Whitley GS. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. *Lancet*. 1993;342:242-243.
- 66- Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77: 808-813.
- 67-Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentration of asymmetric dimethylarginine in pregnant woman who subsequently develop preeclampsia. *Lancet*. 2003;361:1511-157.
- 68-Jianhua C, Dongwei M, Keshen L, Shiyu HQ, Yue LZ, Wei ZLL. Association of homocysteine, asymmetric dimethylarginine, and nitric oxide with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* DOI 10. 1007/s00404-009-1234-6.
- 69-Parkc HS, Kima YJ, Leed HY, Hac EH, Suhe SH, Ohf SK. Yoog reduced Larginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. *Placenta* 2006; 27; 438-444.
- 70-Hernandez Diaz S, Toh S, Cnattingius S, Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study *British medical journal* 2009;338:b2255
- 71-Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;342:d2901.
- 72-Neri I, Monari F, Sgarbi L. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and

neonatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(12):1456-60.

73-Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(2):119-25.

74-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(5):742-6.

75-Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(3):CD004454.

76-Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age fetus. RCOG Guideline No 31. 2nd Ed. Feb 2013

77-Manning FA, Platt LD, Sipos L: Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 136:787-795,1980

78-Lokatelli A, Vergani P, Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies *Arch Gynecol Obstet*. 2004 Jan;269(2):130-3. Epub 2003 Aug 20.

79-Golan A, Lin G, Oligohydramnios: maternal complications and fetal outcome in 145 cases. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;37(2):91-5.

80-Bastide A, Manning F, Harman C, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid: outcome of pregnancies with severe oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Apr; 154(4): 895–900.

81-Tsukahara H, Ohta N, Tokuriki S, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in umbilical blood. *Metabolism*. 2008;57: 215-20.

- 82-Speer PD, Powers RW, Frank MP, Harger G, Markovic N, Roberts JM. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:112.
- 83-Eide IP, Isaksen CV, Salvesen KA, Langaas M, Schonberg SA, Austgulen R. Decidual expression and maternal serum levels of heme oxygenase 1 are increased in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87: 272-279.
- 84-Holmes VA, McCance DR. Could antioxidant supplementation prevent pre-eclampsia? *Proc Nutr Soc.* 2005;64: 491-501.
- 85-Serdar Z, Gür E, Develioğlu O. Serum iron and copper status and oxidative stress in severe and mild preeclampsia. *Cell Biochem Funct.* 2006;24: 209-15.
- 86-Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. 129: *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004069.
- 87-Poston L, Raijmakers M, Kelly F. Vitamin E in preeclampsia. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1031:242-8.
- 88-Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG* 2009 May;116(6):780-8.
- 89-Noris M, Todeschini M, Casis P et al. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension.* 2004;43: 614-622.

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Mehpere Tüfekçi' ye saygılarımı sunar, teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimimde katkılarını benden esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehpere Tüfekçi, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Gürkan Uncu, Prof. Dr. Hakan Ozan, Prof Dr. Ahmet Esmer, Doç. Dr. Kemal Özerkan, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Aral Atalay, Yrd. Doç. Dr. Bilge Çetinkaya Demir'e teşekkürü borç bilirim.

Tezimin hazırlanması sırasında laboratuvarında birlikte çalıştığım değerli hocam Prof. Dr. Emre Sarandöl'e, Dr. Ahmet Bal'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve hastane çalışanlarına, her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen eşime, beni bugünlere getiren annem, babam ve ablama çok teşekkür ederim.

Dr. Ertaç GÜMÜŞ

## ÖZGEÇMİŞ

**AD –SOYAD** : ERTAÇ GÜMÜŞ

**DOĞUM YERİ** : BURSA

**DOĞUM TARİHİ** : 12/02/1985

**YABANCI DİLİ** : İNGİLİZCE

**OKUDUĞU OKULLAR:** BURSA SETBAŞI İLKÖĞRETİM OKULU(1992),  
ULUBATLI HASAN ANADOLU LİSESİ  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİV TIP FAKÜLTESİ(2003)  
ULUDAĞ ÜNİV TIP FAKÜLTESİ KADIN HAST VE  
DOĞUM ANABİLİM DALI(2010)

**ROTASYONLAR :** GENEL CERRAHİ  
ÜROLOJİ  
PATOLOJİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

### YAYIMLANMIŞ MAKALELER :

1) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Hastaların Human Papilloma Virüs ve Hpv Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, cilt 37 sayı 3, 145-148, 2011

2) Overin yetişkin tip Granülosa hücreli tümörlerinin retrospektif analizi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, cilt 39, sayı 2, 101-104, 2013