

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

**BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER MATERNAL
SERUM HOMOSİSTEİN SEVİYELERİ VE
UTERİN ARTER DOPPLER ULTRASON
ÖLÇÜMLERİ İLE ANORMAL
PLASENTASYONUN İLİŞKİSİ**

DR. CEMİL KAYMAZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2007

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

**BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER MATERNAL
SERUM HOMOSİSTEİN SEVİYELERİ VE
UTERİN ARTER DOPPLER ULTRASON
ÖLÇÜMLERİ İLE ANORMAL
PLASENTASYONUN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. CEMİL KAYMAZ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Namık DEMİR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	iii
GRAFİK LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖNSÖZ	vi
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
Doppler Ultrasonografi	6
Homosistein	9
Gebelik ve Hipertansiyon	17
Preeklampsi	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
BULGULAR	32
TARTIŞMA VE SONUÇ	44
KAYNAKLAR	50

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen kadınların tanımlayıcı özellikleri.	32
Tablo 2. 11-14. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler USG bulgularına sahip gebelerin, Doppler skorlarına göre dağılımı.	33
Tablo 3. 11-14. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler skorları arasında gebelik komplikasyonlarının dağılımı ve doğum ağırlıklarının karşılaştırılması.	33
Tablo 4. 11-14. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler skorları ile maternal serum homosistein, folat ve vitamin B ₁₂ seviyelerinin karşılaştırılması.	34
Tablo 5. 11-14. gebelik haftaları arası ölçülen maternal serum homosistein, folat, vitamin B ₁₂ ve UtA ortalama PI değerleri ile preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin karşılaştırılması.	35
Tablo 6. 11-14. gebelik haftaları arası ölçülen maternal serum homosistein, folat, vitamin B ₁₂ ve UtA ortalama PI değerleri ile preterm doğum yapan ve yapmayan gebelerin karşılaştırılması.	35
Tablo 7. İlk üçaydaki normal ve anormal UtA PI değerleri ile serum biyokimyasal belirteçlerinin karşılaştırılması.	36
Tablo 8. İlk üçaydaki bilateral diastolik çentik varlığı ile serum biyokimyasal belirteçlerinin karşılaştırılması.	36
Tablo 9. İlk üçayda folat desteği alan ve almayan gebelerin, maternal serum homosistein, folat, vitamin B ₁₂ seviyeleri ve UA ortalama PI değerleri açısından karşılaştırılması.	37

	Sayfa
Tablo 10. İlk üçayda folat desteği alan ve almayan gebelerde, gebelik komplikasyonlarının dağılımı.	37
Tablo 11. 11-14 haftalar arası UA PI ortalama, standart deviasyon, 5. ve 95. persantil değerleri ve bilateral diastolik çentik yüzdeleri.	38
Tablo 12. İlk üçaydaki UtA Doppler bulguları ve serum homosistein seviyelerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri.	39
Tablo 13. 20-24. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler USG bulgularına sahip olguların, Doppler skorlarına göre dağılımı.	40
Tablo 14. 20-24. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler skorlarına göre gebelik komplikasyonlarının dağılımı ve doğum ağırlıklarının karşılaştırılması.	40
Tablo 15. 20-24. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler skorları ile maternal serum homosistein seviyelerinin karşılaştırılması.	41
Tablo 16. 20-24. gebelik haftaları arası ölçülen maternal serum homosistein seviyeleri ve UtA ortalama PI değerleri ile preeklampsi tanısı alan-almayan ve preterm doğum yapan-yapmayan gebelerin karşılaştırılması.	42
Tablo 17. 20-24 haftalar arası UA PI ortalama, standart deviasyon, 5. ve 95. persantil değerleri ve bilateral diastolik çentik yüzdeleri.	42
Tablo 18. İkinci üçaydaki UtA Doppler bulguları ve serum homosistein seviyelerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri.	43

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Uterin arterde normal kan akımı dalga formu.	6
Şekil 2. Uterin arterde erken diastolik çentik.	6
Şekil 3. Homosistein metabolizması.	10
Şekil 4. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların gelişmesinde ki patofizyolojik olaylar zinciri.	21

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa
Grafik 1. İlk üçayda, serum homosistein ve UtA PI değerlerine ait ROC eğrileri.	39
Grafik 2. İkinci üçayda, serum homosistein ve UtA PI değerlerine ait ROC eğrileri.	43

KISALTMALAR

IUGR: İntrauterin gelişme kısıtlılığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

USG: Ultrasonografi

PI: Pulsatilite indeksi

UtA: Uterin arter

RI: Rezistans indeksi

S/D: Sistol/diastol oranı

MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz

NO: Nitrik oksit

NTD: Nöral tüp defekti

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

HLA: Human leukocyte antigen

ANP: Atrial natriüretik peptid

MAP: Ortalama arterial basınç

PBD: Pozitif belirleyici değer

NBD: Negatif belirleyici değer

ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimleri ile bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde katkıda bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Oktay ERTEN, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL, Prof. Dr. Berrin ACAR, Prof. Dr. Namık DEMİR, Prof. Dr. Turhan USLU, Prof. Dr. Bülent GÜLEKLİ, Prof. Dr. Cemal POSACI, Prof. Dr. Yakup ERATA, Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU, Doç. Dr. Uğur SAYGILI, Doç. Dr. Sabahattin ALTUNYURT, Doç. Dr. Serkan GÜÇLÜ, Doç. Dr. Erbil DOĞAN, Uzm. Dr. Bahadır SAATLI ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı sayın hocalarım; Prof. Dr. Namık DEMİR, Doç. Dr. Uğur SAYGILI, Doç. Dr. Sabahattin ALTUNYURT, Doç. Dr. Serkan GÜÇLÜ'ye, Merkez Laboratuvarı sorumlusu Yrd. Doç. Dr. Dilek ÇIMRIN ve Biyolog Teyfik USLU'ya, Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Reyhan UÇKU ve araştırma görevlilerinden Dr. Refik BUDAK'a teşekkür ederim.

Son olarak ise bugünlere gelmemde emeği geçen başta ailem olmak üzere herkese sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Cemil KAYMAZ

ÖZET

Homosistein yüksekliği tekrarlayan gebelik kayıpları, ablasyo plasenta, fetal ölüm, preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) gibi bazı gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Homosistein, damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, tromboksan sentezinin aktivasyonu ve homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması gibi yollarla plasental vasküler iskemi yaratarak gebelikteki bu komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Hem ilk üçay sonunda hem de ikinci üçayda yapılan çalışmalarda, homosistein yüksekliğinin anormal plasentasyonla ilişkili gebelik komplikasyonlarının öngörüsünde kullanılabileceği ve bu problemlerle ilgili riskin erken gebelik haftalarında belirlenebileceği yönünde sonuçlar ileri sürülmüştür. Doppler Ultrasonografi (USG), fetal ve uteroplasental dolaşımı, bu dolaşımda ki akım hızı değişimlerini ve periferel damar direncini değerlendiren ve obstetride yaygın kullanım alanı olan non-invasive bir inceleme yöntemidir. Yapılan çalışmalarda, gebeliğin erken dönemlerinde Doppler USG'nin kullanılması ile gebelikle ilgili hipertansif hastalıklar açısından riskin belirlenebileceği konusunda bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmada, ilk ve ikinci üçayda serum homosistein seviyeleri ve uterin arter (UtA) Doppler pulsatilite indeksinin (PI) gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve IUGR öngörüsündeki yerinin ve homosistein seviyeleri ile uterin arter Doppler indeksleri ve Doppler skorları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Bu amaçla, 11-14. ve 20-24. gebelik haftaları arası maternal serumda homosistein, folik asit, vitamin B₁₂ seviyeleri ölçüldü ve aynı zamanda Doppler ultrasonografi ile yapılan incelemede UtA ortalama PI'ine bakıldı. Ölçülen Doppler parametreleri Sekizuka ve arkadaşlarının önerdiği skorlama sistemine göre; anormal UA PI olması ya da erken diastolik çentik saptanması durumunda 1 puan verildi, bunların olmaması durumunda 0 puan verildi. Sonuçta sağ ve sol UA skorlarının toplamına göre 0-4 arasında değişen bir son skor elde edildi.

İlk üçayda farklı Doppler skorları arasında homosistein seviyeleri açısından anlamlı fark saptandı. Doppler skoru arttıkça maternal serum homosistein seviyelerinin arttığı saptandı. Buna karşılık Doppler skorları arasında serum folat, vitamin B₁₂ seviyeleri ve gebelik

komplasyonları açısından fark saptanmadı. Bunlara ek olarak ilk uayda homosistein ile Doppler belirteçleri ve skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ve preeklampsi hastalarında homosistein seviyeleri anlamlı daha yüksekti (preeklamptik gebe; $7,02\pm 2,7$ $\mu\text{mol/l}$, normal gebe; $4,3\pm 1,8$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,008$). İlk u ay sonunda maternal serumda olülen homosistein seviyeleri, anormal UtA PI'ine ($>1,8$) ($n=35$) sahip kadınlarda, normal UtA PI'ine ($<1,8$) ($n=68$) sahip kadınlara göre anlamlı daha yüksek bulundu (sırasıyla; $5,4\pm 2,5$ $\mu\text{mol/l}$, $3,9\pm 1,3$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,001$). Bununla beraber ilk uayda UtA Doppler incelemede iki taraflı erken diastolik çentik saptanan gebelerde homosistein seviyeleri, erken diastolik çentik saptanmayan gebelere göre anlamlı daha yüksek bulundu (sırasıyla; $5,5\pm 1,9$ $\mu\text{mol/l}$, $4,2\pm 1,9$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,03$). İkinci uayda maternal homosistein seviyeleri ve gebelik komplasyonları açısından Doppler skorları arasında fark yoktu. Preeklampsi hastalarında UtA ortalama PI değerleri normal kontrollere göre anlamlı daha yüksekti (sırasıyla; $2,05\pm 0,5$, $1,03\pm 0,3$, $p=0,001$). Homosistein seviyeleri açısından ise preeklampsi hastaları ile preeklampsi olmayan gebeler arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $7,5\pm 5,1$ $\mu\text{mol/l}$, $4,8\pm 2,8$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,18$).

Sonuç olarak, ilk ve ikinci uayda maternal serum homosistein seviyelerinin ve UtA Doppler direnç indekslerinin anormal plasantasyonla ilişkili gebelik komplasyonları açısından artmış riski belirlemede klinik rolü sınırlıdır. Serum homosistein ve UtA Doppler belirteçlerinin normal olduğu durumlarda, gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişme riski düşüktür. Homosistein, folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri ile UtA Doppler indeksleri arasındaki ilişki net değildir. Homosistein olmnn ve UtA Doppler kullanılmasının, her ne kadar düşük derece plasental iskemili vakalarda artmış riski belirlemede klinik rolü sınırlı olsa da, özellikle hastalıkların ağır formlarını belirlemede faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Doppler ultrasonografi, homosistein, uterin arter, pulsatilite indeksi, preeklampsi.

SUMMARY

Some complications of pregnancy such as recurrent spontaneous abortion, ablatio placenta, fetal death, preeclampsia and intrauterine growth restriction are found to be associated with high levels of homocysteine concentration. High homocysteine levels, cause predisposition to the pregnancy complications mentioned above by the following mechanisms: intimal smooth muscle proliferation and thickening, lipid accumulation in the vessel wall, activation of thrombocyte and leukocyte, increment of low density lipoprotein (LDL) oxidation, activation of thromboxane synthesis, increased oxidative stress following the oxidation of homocysteine, and ultimately leads to vascular ischemia. The studies conducted at first and second trimesters revealed that, high levels of homocysteine detected at early stages of pregnancy may be a useful tool in the prediction of pregnancy complications associated with abnormal placentation. Doppler ultrasound (US) is a widely used and non-invasive method, which evaluates the peripheral vascular resistance and flow rate alterations in the fetal and uteroplacental circulation. Some studies reported that, Doppler US applied at early stages of pregnancy may be used estimate the risk of hypertensive diseases associated with pregnancy. In this study, the importance of serum homocysteine level in first and second trimester and uterin artery (UtA) Doppler pulsatility index (PI) in estimation of gestational hypertension, preeclampsia and IUGR; the relationship between homocysteine level and uterin artery Doppler index and Doppler scores are aimed.

Homocysteine, folate and vitamine B₁₂ concentrations were measured in maternal blood samples obtained at 11-14th and 20-24th weeks of gestation, and UtA PI was determined with Doppler US at same period of time. The Doppler US parameters were scored due to the system described by Sekizuka and colleagues, in which, the presence of abnormal UtA PI and early diastolic notching were rated as 1 and the lack of former signs were rated as 0. With scoring of the Doppler findings of bilateral UtAs, an ultimate score was obtained between 0 and 4.

The significant difference was obtained homocysteine levels in first trimester different Doppler scores. With increasing of Doppler scores, the maternal serum level of homocysteine was increased. There were no difference about pregnancy complications and serum folate, vitamine B₁₂ between Doppler scores. In addition to these findings it has been found a positive correlation between the parameters and the scores of Doppler and homocysteine

levels in the first trimester and the homocysteine levels were found to be significantly higher in patients with preeclampsia in the first trimester (preeclampsia; $7,02 \pm 2,7 \mu\text{mol/l}$, normal; $4,3 \pm 1,8 \mu\text{mol/l}$, $p=0,008$). At the end of the first trimester the levels of maternal serum homocysteine were found to be significantly higher in women with abnormal UtA PI ($>1,8$) ($n=35$) than in women with normal UtA PI ($<1,8$) ($n=68$) (respectively; $5,4 \pm 2,5 \mu\text{mol/l}$, $3,9 \pm 1,3 \mu\text{mol/l}$, $p=0,001$). Nevertheless the homocysteine levels in the pregnant women who have bilateral early diastolic notch in uterine artery Doppler examination in the first trimester have been found to be significantly higher than in pregnant women who have no early diastolic notch (respectively; $5,5 \pm 1,9 \mu\text{mol/l}$, $4,2 \pm 1,9 \mu\text{mol/l}$, $p=0,03$). There could not be found any significant difference about homocysteine level and pregnancy complications between Doppler scores in the second trimester. Mean UtA PI of patients with preeclampsia were significantly higher than normal controls (respectively; $2,05 \pm 0,5$, $1,03 \pm 0,3$, $p=0,001$). Homocysteine levels were not different between preeclampsia and patients with normal controls in this trimester (respectively; $7,5 \pm 5,1 \mu\text{mol/l}$, $4,8 \pm 2,8 \mu\text{mol/l}$, $p=0,18$).

As a conclusion, within the both first and second trimesters, determination of UtA Doppler resistance index and serum homocysteine levels have a limited clinical role in the prediction of increased risk of pregnancy complications associated with abnormal placentation. If the serum homocysteine levels and UtA Doppler signs are normal, the risk of developing gestational hypertensive disease is low. The relationship between homocysteine, folate and vitamin B₁₂ levels with UtA Doppler index is not clear. Nevertheless, application of UtA Doppler and homocysteine measurement has a limited clinical role in patients with low grade placental ischemia, they may be useful in determination of severe forms of the diseases.

Key words: Doppler ultrasound, homocysteine, uterine artery, index of pulsatility, preeclampsia.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikle ilgili hipertansif hastalıkların ve özellikle de preeklampsinin erken gebelik haftalarında tanınması, riskin belirlenmesi ve bundan yola çıkarak preeklampsinin önlenmesi ya da klinik hastalığın ortaya çıkma zamanının geciktirilmesi günümüze kadar birçok klinik çalışmaya konu olmuştur. Bu amaç doğrultusunda birçok biyokimyasal belirteç araştırılmış ve Doppler USG kullanılmıştır.

Homosistein bu biyokimyasal parametrelerden biridir. Homosistein sülfür içeren bir aminoasittir ve gebelik olsun ya da olmasın yüksekliği ile vasküler endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. Serumda homosistein düzeyinin yükseldiği gebelikler, birçok problem ile komplike olabilmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıpları, preeklampsi, IUGR, ablasyo plasenta ve fetal ölüm, homosistein yüksekliğine bağlı oluşabilecek gebelik komplikasyonlarıdır (1,2, 3,4).

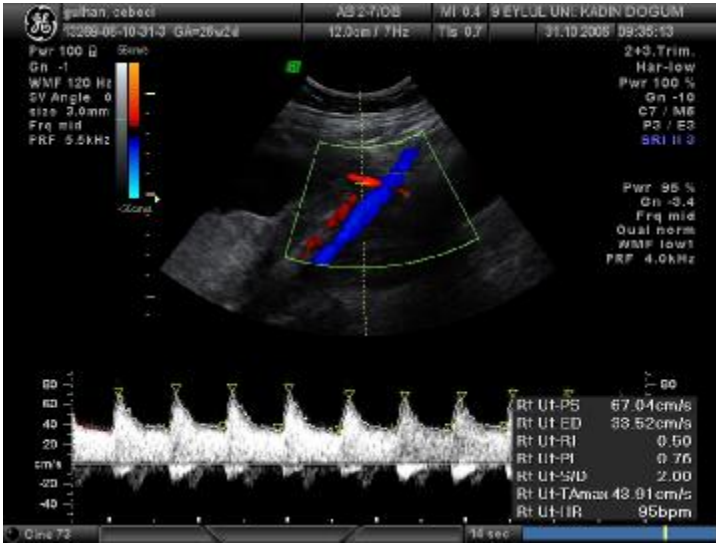
Doppler USG, uteroplazental dolaşımdaki kan akımının değerlendirilebildiği non-invaziv bir yöntemdir. UtA Doppler incelemesi ile elde edilen dalga formları fetoplazental üniteye gelen kan akımının değerlendirilmesini sağlar. Doppler USG’de UtA akım örneğini değerlendirmek için rezistans indeks (RI), PI, sistol/diastol oranı (S/D) ve erken diastolik çentik varlığı gibi değişik parametreler kullanılır. Çalışmamızda bu parametrelerden PI ve erken diastolik çentik varlığını kullandık. Kötü perinatal sonuçları olan, komplike olmuş gebeliklerde karakteristik olarak UtA Doppler incelemelerinde diastolik kan akımında azalma ve erken diastolik çentik varlığı tanımlanmıştır (5).

Çalışmamızda, ilk üçay sonunda ve ikinci üçayda serum homosistein, folat, vitamin B₁₂ seviyeleri ve UtA Doppler PI’nin gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, IUGR, ablasyo plasenta ve intrauterin fetal ölüm öngörüsündeki yerinin araştırılması, aynı zamanda maternal homosistein düzeyleri ile UtA Doppler indeksleri ve Doppler skorları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

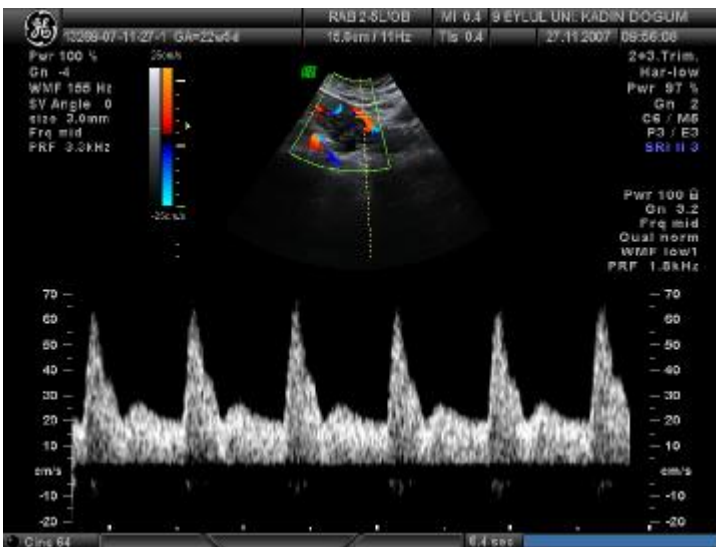
GENEL BİLGİLER

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler USG, uteroplasental dolaşımdaki kan akımının değerlendirildiği non-invasive bir inceleme yöntemidir. Doppler velosimetri incelemeleri riskli gebeliklerin erken tanınması ve izlenmesinde yardımcı bir yöntem olarak yerini almaktadır. Doppler USG'de UtA kan akımlarını değerlendirmede kullanılan RI (Sistol-Diastol/Sistol), PI ise (Sistol-Diastol/Average) şeklinde hesaplanır. Şekil 1 ve 2'de uterin artere ait normal kan akımı dalga formu ve erken diastolik çentik varlığı gösterilmiştir.



Şekil 1. Uterin arterde normal kan akımı dalga formu.



Şekil 2. Uterin arterde erken diastolik çentik.

Uterin arterlerde, gebelik esnasında implantasyon ile birlikte başlayan, intervillöz aralıktaki kan akımının miktarını artıran ve kan basıncını düşüren fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler, spiral arterlerin, desidüadan miyometrium içlerine kadar olan kısımlarının, birinci ve ikinci üçayda olmak üzere iki dalga halinde trofoblastların vasküler invazyon'una uğraması sonucu uteroplental damarlar haline dönüşümünü kapsamaktadır. Spiral arterlerdeki bu fizyolojik değişiklik, UtA ve dallarının Doppler USG'de uterin kan akımındaki end-diastolik komponentte bir artış şeklinde izlenir. Preeklampsi ve IUGR'de, plasentasyon esnasında bu olması gereken fizyolojik değişimlerin olmadığı ya da yetersiz olduğu belirlenmiştir. Bu fizyolojik değişimlerin olmayışı ya da yetersiz oluşunda, desidua ve/veya trofoblast fonksiyon bozuklukları birlikte rol oynamaktadır. Fizyolojik değişimlerin eksik olması durumunda UtA Doppler dalga formuna ait RI, PI ve S/D değerlerindeki yükselme ve erken diastolik çentik varlığı ile preeklampsi ve kötü gebelik prognozu arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (6,7,8).

Bu ilişkiyi göstermek için hem birinci üçayda hem de ikinci üçayda yapılmış, literatürde çok sayıda çalışma vardır. Pilalis ve ark. (9), 11-14. gebelik haftalarında ölçülen UtA Doppler ortalama PI'inde artışın preeklampsi, IUGR ve ablasyo plasentayı öngörmeye iyi bir değerlendirme testi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bir diğer çalışmada da 11-14. gebelik haftalarında artmış UtA PI değerinin gebeliğe bağlı ortaya çıkan hipertansif hastalıklar ve bunlarla ilişkili komplikasyonlar için artmış risk ile beraber olduğu ileri sürülmüştür (10).

Uteroplental kan akımı üzerinde 10-14. gebelik haftalarında yapılan Doppler USG çalışmalarında, erken gebelik haftalarında yapılan tarama ile preeklampsinin öngörülebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Martin ve ark. (6), 11-14. gebelik haftalarında olan 3195 primigravidanın, Doppler USG ile UtA PI'lerini incelemişlerdir. Çalışmada UtA ortalama PI değerinin 95. persantil değeri 2,35 olarak hesaplanmış ve gebelik yaşından bağımsız olduğunu ortaya koyarak, olguların %5'inde PI değeri 95. persantilin üzerinde bulunmuştur. Testin preeklampsiyi öngörmeye sensitivitesi ise %27 olarak bildirilmiştir.

Yüksek riskli gebelerde yapılmış bir diğer çalışmada da, 22-24. gebelik haftalarında UtA Doppler görüntülemesinde artmış RI'in kötü gebelik sonuçları, preeklampsi ve IUGR'nı öngörebildiği, günümüz pratiğinde UtA Doppler incelemesinin yüksek riskli popülasyonda kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (11).

Düşük riskli hastalarda 20-24. gebelik haftalarında yapılan Doppler USG ile uteroplasental kan akımının değerlendirilmesi sonucunda preeklampsinin önceden öngörülebileceğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Bower ve ark. (13), 18-22. gebelik haftalarında olan toplam 2058 gebenin UtA kan akımlarını incelemiş ve RI' i 95. persantilin üzerinde olan veya erken diastolik çentiği olan akımları patolojik olarak değerlendirmiş ve preeklampsi olgularının %75'inde bu bulguların varlığını göstermişlerdir.

Valensise ve ark. (14), 22. gebelik haftasındaki 272 primigravidanın UtA direnç indekslerini araştırdıkları çalışmalarında, direnç indeksi yüksek olan olgularda preeklampsiyi öngörmedeki sensitivitesinin %89 olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşılık 20. gebelik haftasında normal UtA Doppler USG bulguları olan gebelerde uteroplasental yetmezliğe bağlı obstetrik komplikasyon gelişme riskinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Steel ve ark. (15), preeklampsiyi öngörmek için 1014 gebede 18. ve 24. gebelik haftalarında iki aşamalı olarak UtA RI'lerini Doppler USG ile ölçmüş ve olguların %12'sinde RI değerinin 0,58'den daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda, Doppler USG'nin preeklampsiyi öngörmedeki sensitivitesinin %63 olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Harrington ve ark. ise yaptıkları çalışmalarında (16), 1233 özelliği olmayan olgunun 20. gebelik haftasında UtA kan akım parametrelerini Doppler USG ile incelemişlerdir. Çalışmada kan akımına karşı yüksek direnç olan olgularda (RI'inin 95. persantilin üstünde olduğu veya uterin arterlerde erken diastolik çentik olan olgularda) Doppler USG'yi 24. gebelik haftasında tekrarlamışlardır. Olguların %8,9'unda akıma karşı direnç artışı saptanmış ve testin preeklampsiyi öngörmede sensitivitesini %77,3 olarak saptamışlar, buna karşılık olguların %3,92'sinde uterin arterlerde çift taraflı erken diastolik çentiğe rastlamışlar ve bu bulgunun ise preeklampsiyi öngörmedeki sensitivitesini %54,5 olarak hesaplamışlardır. Aynı araştırmacıların yaptığı diğer bir çalışmada ise, 12-16. gebelik haftalarında olan 652 olgunun UtA'lerine ait RI, PI değerleri ölçülmüş ve erken diastolik çentik olup olmadığına bakılmış ve sadece uterin artede çift taraflı erken diastolik çentik göz önüne alındığında preeklampsinin erken gebelik haftalarında öngörülebilmesinde Doppler USG'nin sensitivitesi %93, spesifisitesi ise %69 olarak bulunmuştur (7).

Bir diğer çalışmada da, 12-13. gebelik haftalarında olan toplam 352 gebenin UtA PI değerleri Doppler USG ile ölçülmüş ve yüksek PI değeri olanlar ile düşük PI değeri olanlar arasında preeklampsi, plasenta dekolmanı ve IUGR gibi gebelik komplikasyonlarının gelişme

oranları karşılaştırılmıştır. Yüksek PI değeri olan gebelerde preeklampsi ve IUGR gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (17).

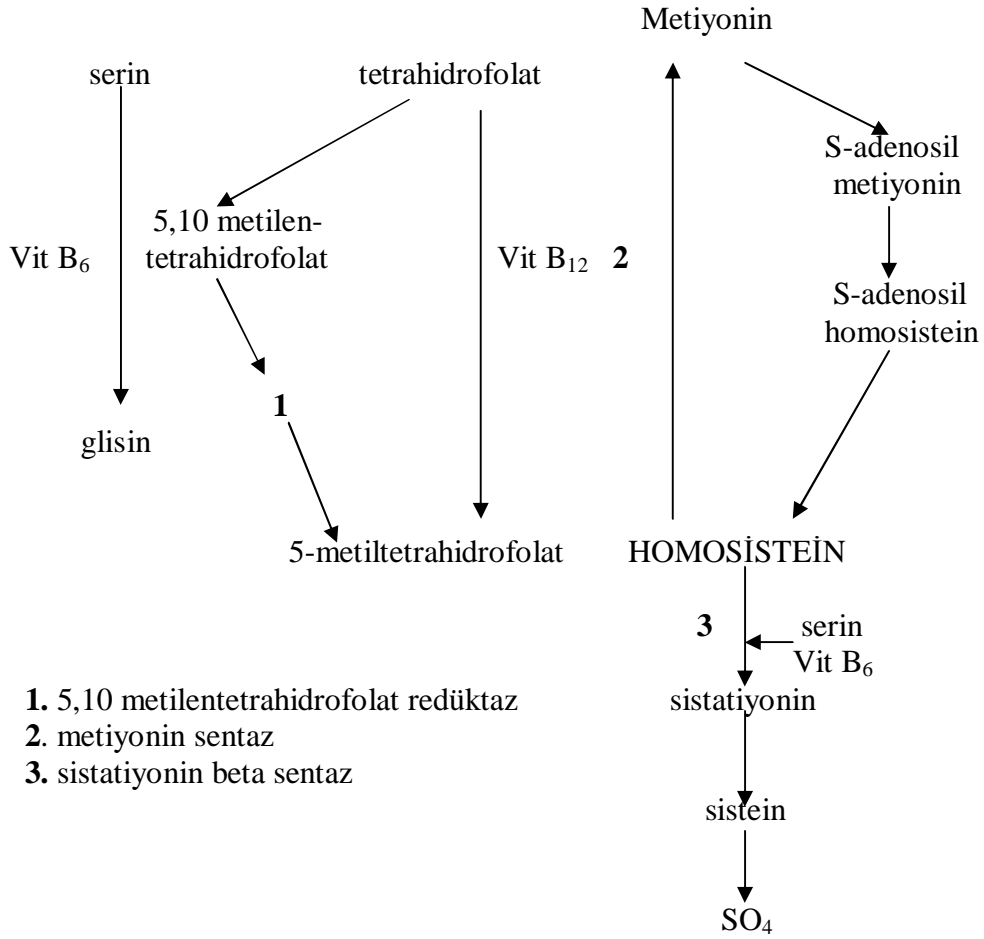
Erken doğum ile UtA Doppler belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, erken başlangıçlı (33. gebelik haftasından önce) spontan erken doğum yapan kadınlarda UtA ortalama PI' i kontrollere göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur (18).

HOMOSİSTEİN

Homosistein sülfür içeren bir aminoasittir ve protein sentezinde görev almamaktadır. Buna karşılık insan fizyolojisinde önemli metabolik yollarda görev almaktadır (Şekil 3). Homosistein hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşur. Metiyonin, diyetle alınır ve endojen proteinlerin bozulması ya da homosisteinin reversibl olarak remetilasyonu ile oluşur. Homosisteinin, metiyonin aminoasitine dönüşümü metiyonin sentaz enzimi tarafından vitamin B₁₂ (kobalamin) eşliğinde katalizlenir. Homosistein ayrıca folik asit yolundan metil grupları da alır. Bu yaşayan organizmalarda yaşamsal önemi olan bir basamaktır. Metiyonin, yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonyum bileşiği olan S-adenozil metiyonine de dönüşebilir. S-adenozil metiyonin, metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (19). Homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. İlk olarak serin aminoasiti ile irreversibl transsülfürasyon yolunda birleşerek sistationini oluşturur. Bu birleşmeyi vitamin B₆ (piridoksin) eşliğinde sistationin beta sentaz enzimi katalizler (20). Daha sonra sülfür içeren bileşiklerden kurtularak ve böylece indirgenerek sisteine dönüşür ve atılabilir hale gelir. Remetilasyon yolunun kısa yolunda betain homosistein metil transferaz enzimi; uzun yolunda ise metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi etkilidir (21). Görüldüğü gibi vitamin B₆, vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliği ya da yokluğunda homosistein konsantrasyonu artacaktır. Aynı şekilde homosistein metabolizmasındaki enzimler genetik poliformizm ile beraber inaktive olduğunda veya etkinlikleri azaldığında da homosistein konsantrasyonu artacaktır.

Plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i de homosistein tiolakton halinde

bulunur (22). Plazma homosistein konsantrasyonu yaş ve cinsiyetle yakın ilişkilidir. Yaşa bağlı olarak plazma homosistein seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 $\mu\text{mol/l}$ daha yüksek olabilir. Aynı zamanda postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlara göre daha yüksektir ve postmenopozal hormon replasman tedavisi homosistein düzeyini %10-15 oranında düşürür.



Şekil 3. Homosistein metabolizması (23).

Hiperhomosisteinemi ve Nedenleri

Homosisteinin plazma düzeyi yüksek performanslı likid kromatografi yöntemi veya immunoassay yöntemi ile ölçülür. Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, normal değerler 5-15 $\mu\text{mol/l}$ olarak kabul edilmekte, 15 $\mu\text{mol/l}$ üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir. Latent ya da maskelenmiş homosistein metabolizma bozukluklarını ortaya çıkarmak için “metiyonin yükleme testi”

yapılır. Metiyonin 0,1g/kg verildikten 6 saat sonra plazma homosistein düzeyi ölçülür. Bu test hiperhomosisteinemiye ortaya koymada daha duyarlı olarak görülmekte ancak gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hiperhomosisteinemi diyebilmek için açlık düzeyi 15 µmol/l'den fazla veya metiyonin yükleme testi sonrası 51 µmol/l'den fazla olmalıdır (24). Homosisteinin yüksekliği, trombozis, inme, miyokard infarktüsü ve kronik renal yetersizlik için önemli bir risk faktörüdür (20,25,26). Yapılan çalışmalarda plazma homosistein düzeyinin orta derecede artışlarının; serebral, koroner ve periferik damar hastalıkları ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır (27). Yine hiperhomosisteinemi ile hipertroidi, Helicobacter Pylori enfeksiyonu, kronik gastrit, orak hücre anemisi ve çeşitli kanser tipleri arasındaki ilişki ortaya konmuştur (28).

Homosistein Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Homosistein metabolizmasında daha öncede belirttiğimiz gibi iki yol mevcuttur: transsülfürasyon ve transmetilasyon; bu yollardaki enzimatik anormallikler konjenital veya kazanılmış olsun, hiperhomosisteinemiye sebep olabilir.

1) Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar

Bazı genetik hastalıkların varlığında ve vitaminlerin eksikliği durumunda homosistein plazma ve dokularda artar. Klasik homosisteinüri, otozomal resesif geçişli bir hastalık olup sistationin beta sentaz enzim eksikliğinden kaynaklanır. Son yıllarda spesifik, ısıya duyarlı folik asit bağımlı MTHFR enziminde parsiyel eksiklik tanımlanmıştır. Bu eksiklik MTHFR enzimini kodlayan gende nokta mutasyon sonucu yani 667. nükleotidde sitozin'in yerine timidin'in geçmesidir (667C-T). Bu mutasyona bağlı gelişen termolabil varyant Kanada popülasyonunda %5-15, beyazlarda %12 oranında saptanmıştır. Bu mutasyon ile MTHFR enziminde aktivite azalması ile homosistein metiyonine dönüştürülemediği için hiperhomosisteinemi gelişir. Ancak termolabil varyant MTHFR eksikliği, orta derecede hiperhomosisteinemiye sebep olur ve kardiyovasküler anormallikler ile ilişkisi gösterilmiştir (29). Termolabil varyant MTHFR'ı taşıyan ve serum folik asit seviyesi düşük gebelerde saptanan orta derecede hiperhomosisteinemi, diyetle folik asit yerine konulduğunda normal homosistein seviyelerine getirilebilir.

2) Çevresel Faktörler

Ü Diyetle yeterli miktarda vitamin B₆, vitamin B₁₂ ve folik asitin alınamaması.

Ü İlaçlara bağlı;

Folik asit metabolizması üzerine etkili ilaçlar: Methotreksat, antikonvülzanlar, fenotiazin, karbamazepin.

Vitamin B₆ metabolizması üzerine etkili ilaçlar: Teofilin, Azarabin, oral kontraseptifler.

Vitamin B₁₂ metabolizması üzerine etkili ilaçlar: Nitrik oksit.

Ü Kişisel Özellikler (İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, menopoz)

Ü Böbrek yetmezliği

Ü Diğer hastalıklar: Karaciğer yetmezliği, diyabet, çinko eksikliği, akut lenfoblastik lösemi, hipotiroidizm, pernisiyöz anemi, ciddi psöriasis, kronik alkolizm.

Hiperhomosisteinemi ve Etkileri

Homosisteik asit gibi homosistein metabolitleri, hücre içi Ca⁺² artışı ve proapoptotik proteinlerin aktivasyonu ile apoptozise neden olur. Bu nedenle homosistein düzeyinin artması, nörodejeneratif etkiler için potansiyel bir kaynak olmaktadır (20).

Homosisteinin, faktör V, X ve XII'nin aktivitesini artırdığı, protein C aktivasyonunu baskıladığı, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirdiği ve trombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırdığı ile ilgili saptamalar yapan çalışmalar mevcuttur (30).

Homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır (27). Homosistein, plazmada okside olurken reaktif oksijen ürünleri oluşarak lipid peroksidasyonunu başlatır. Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için nitrik oksit (NO) salgılar. NO'in bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna yol açarak endotelyal NO sentaz salınımını azaltır. Endoteli, homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (30).

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizma vardır. Bunlar; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre

proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, LDL oksidasyonunun artışı, tromboksan sentezinin aktivasyonu ve homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artmasıdır.

Yapılan bir çalışmada, homosisteinin vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 4 µmol/l'lik artışın koroner kalp hastalığı riskini 1,4 kat arttırdığı ileri sürülmüştür (31). Buna karşılık 6 prospektif çalışmada, homosistein düzeyi ile ölümcül olan ve olmayan koroner arter hastalığı ve inme arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bir meta-analizde, araştırmaların çoğunun heterojen olduğu ve homosisteinin düşünüldüğü gibi kalp üzerine zararlı etkisinin olmadığı fakat sağlıklı yaşamın bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (32).

Hiperhomosisteinemi ve Gebelik

Plazma homosistein konsantrasyonu gebelikte azalır. İlk üçayda azalma gösterir, ikinci üçayda minimum seviyeye iner, gebeliğin sonuna doğru ise hafif artarak ilköçay değerine ulaşır (33). Homosistein konsantrasyonundaki bu azalmadan sorumlu mekanizma bilinmemekle birlikte fetus tarafından metiyoninin artmış kullanımı olduğu düşünülmektedir (34). Son yıllarda in vivo olarak ratlarda yapılan çalışmalarda; östrojen ve kortizol tedavisinin homosistein konsantrasyonunda azalma yarattığı görülmüştür (35). Bu hormonların gebelikte artması, homosistein konsantrasyonunda ki azalmayı açıklayabilir. Bunların dışında gebelik sırasında plazma homosistein seviyesindeki düşmeye, glomeruler filtrasyon hızında artış, gebelikle beraber albümin seviyesinde düşme, gebelikle beraber vitamin B₁₂ ve folat seviyesinde düşme ve plazma volümünde artışa bağlı ortaya çıkan fizyolojik gebelik hemodilüsyonu neden olabilir.

Hiperhomosisteinememinin gebelik üzerine etkileri geliştiği döneme göre değişir. Konsepsiyon ve implantasyon sırasında ise fetal kromozomal anomaliler, birinci üçayda ise konjenital anomaliler ve tekrarlayan erken gebelik kayıpları, ileri gebelik haftalarında ise plesental vaskülopati (plesenta dekolmanı, plesental infarktlar, preeklampsi) şeklinde görülür.

a) Kromozomal Anomaliler

Otozomal trizomiler içinde en sık görülen Down sendromudur. Moleküler çalışmalar göstermiştir ki, trizomiye neden olan non-disjunction, %90 maternal mayoz I'deki hataya bağlı, %5 vakada paternal mayoz II'deki non-disjunction sonucu, %3 Down sendromlu

hastada ise somatik hücrelerdeki mitotik bölünme hatası sonucu geliştiği bilinmektedir (36). Down sendromunun homosistein metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkisi araştırılmış, MTHFR genindeki 667C-T mutasyonu olan annelerden doğan çocuklarda Down sendromunun olmayanlara göre 2,6 kat daha yüksek olduğu ancak tüm Down sendromlarında bununla açıklanamayacağı bildirilmiştir (37).

b) Konjenital Anomaliler

Homosistein metabolizma bozuklukları ile nöral tüp defektleri (NTD) arasındaki ilişkiye dikkat çeken ilk yayın Steegers tarafından 1991'de yapılmış ve ilerleyen yıllarda başka yazarlar tarafından da teyid edilmiştir (38). Homosisteinin metiyonine dönüşümünde anahtar rol oynayan metiyonin sentaz enzimi aynı zamanda myelin core proteinin sentezinde de rol oynamaktadır. Metiyonin sentaz enzimidaki fonksiyonel anormallikler, hem hiperhomosisteinemiye hemde myelin sentezinde ki eksiklikle beraber NTD'ne neden olmaktadır. Bu reaksiyonda metil kaynağı ise folik asittir. Folik asit eksikliği veya MTHFR enziminin genetik anormallikleri de nöral tüpün kapanmasını önler. Nöral tüpün kapanma zamanı konsepsiyonu izleyen 21-28. günler arasındaki bir haftalık dönemdir. Eğer nöral tüpte bir defekt var ise defektin yerine göre anensefali veya spina bifida olarak adlandırılır. Ükelere ve etnik gruplara göre değişmekle beraber görülme sıklığı, her 1000 canlı doğum başına 0,2-8 arasındadır. Botto ve Yang 2000 yılında yayınladıkları meta-analizde NTD için homosistein genindeki 667C-T polimorfizminin bir risk faktörü olduğunu açıkça ortaya koydular (39).

c) İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı

Hiperhomosisteinemi ile IUGR arasındaki ilişkiyi araştıran ilk yayın 1992'de Burke ve ark. tarafından yapılmıştır (3). Bu çalışmada sistatyonin beta sentaz enziminin heterozigot mutasyonu olan 30 kadının ortalama doğum ağırlığını değerlendirdiler ve IUGR ile ilişkili olmadığını saptadılar.

Bu konuda daha sonra yapılan çalışmalarda ise tam tersi sonuçlar yayınlandı. De Vries ve ark. (40), açıklanamayan intruterin gelişme geriliği olan kadınların %38'inde hiperhomosisteinemi tespit ettiklerini, Leeda ve ark. (41) ise, IUGR olan kadınlara postpartum dönemde metiyonin yükleme testi ile değerlendirdiklerini ve hastaların %19,2'sinde hiperhomosisteinemi saptadıklarını yayınladılar.

d) Fetal Ölüm

Burke ve ark. (3), hiperhomosisteinemi ile IUGR arasında ilişki bulamadılar, ancak %12 gebelik kaybı, %10 oranında perinatal ölüm saptadılar. Ayrıca bu çalışma, hiperhomosisteineminin fetal ve yenidoğan ölümünde birden çok mekanizma ile ekili olduğunu, hiperhomosisteinemili kadınlarda preeklampsi ve onun komplikasyonlarının en sık fetal ölüm sebebi olduğunu da göstermiştir. de Vries ve ark. (40), preeklampsi ile ilgisi olmayan in utero fetal ölüm olgularının %11'inde hiperhomosisteinemi saptadılar.

e) Tekrarlayan gebelik kayıpları

Wouters ve ark. (1), 1993'de tekrarlayan gebelik kayıplarında homosisteinin etkisini araştırdıkları çalışmalarında, primer tekrarlayan gebelik kayıplarına %14 oranında, araya normal doğumların girdiği, sekonder tekrarlayan gebelik kayıplarında ise %33 oranında hiperhomosisteineminin eşlik ettiğini yayınladılar. Bu çalışmanın temel hipotezi, hiperhomosisteineminin desidua ve koryon damarlarında hasara yol açtığı ve implantasyonu bozduğu şeklindeydi. Homosistein yüksekliğinin, ratlarda ve tavuklarda yapılan çalışmalarda embriyotoksik olduğu ortaya konuldu. Bu çalışmalara göre homosistein düzeyi 15 µmol/l'nin üzerinde ise %75 oranında embriyoların öldüğü, yaşayanlarda ise interventriküler septum defekti ve NTD gibi anomallilerin olduğu izlendi (24). Quere ve ark. (42) düşükleri olan 100 hastada yaptıkları etiyolojik değerlendirmede, kadınların %12'sinde hiperhomosisteinemi, %20'sinde MTHFR termolabil mutasyon homozigositesi, %15'inde ise folik asit seviyesinde düşüklük saptamışlardır. Bu konuda Aubard ve ark.'nın (24), öne sürdükleri hipotez; gebeliğin erken dönemlerinde amniotik sıvı ve çöломik sıvıda homosisteinden metiyonine yoğun bir dönüşüm vardır ve bu reaksiyon için MTHFR enzimi gereklidir. MTHFR enzimidaki mutasyonlar bu dönüşümü azalttığı için homosistein periembriyotik sıvıda artmaktadır ve toksisitesi düşüğe sebep olmaktadır. Ancak bu hipotezi doğrulamak için vaka kontrollü geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

f) Preeklampsi

Preeklampsinin nedeni hala bilinmemesine rağmen endotelial hücre disfonksiyonu en temel özelliğidir ve vasküler reaktivitede değişikliğe ve vasküler bütünlüğün kaybına neden olmaktadır. Preeklampsi kadınlarda homosistein düzeyinin normal gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu birçok araştırmada kanıtlanmıştır (43,44). Erken gebelikte hafif ve ciddi preeklampsinin normotansif gebelerle karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada artmış maternal

serum homosistein seviyeleri, hafif preeklampsi gelişme riskini yaklaşık 4 kat, ciddi preeklampsi gelişme riskini ise yaklaşık 3 kat arttırdığı ileri sürülmüştür (3,45). Bir diğer çalışma da ise ikinci üçayda artmış homosistein düzeyi, artmış UtA RI'nin ve diastolik çentiklenmenin kombine kullanılması ile preeklampsinin %61.3, IUGR'nin ise %54 oranında öngörülebileceği saptanmıştır (46). Plazma homosistein yüksekliğinde endovasküler hücre hasarı meydana gelir. Homosisteinin bu etkisi iki şekilde meydana gelir. İlki, homosisteinin oksidasyonu ile oluşan serbest radikallerin damar endoteli üzerine toksik etkide bulunması, ikincisi ise homosisteinin pıhtılaşma mekanizması üzerine yaptığı bozucu etki nedeniyle normalde antitrombotik etkisi daha baskın olan damar endotelini daha trombotik hale getirmesi ve böylece damar içinde pıhtı oluşma eğilimini arttırmasıyla meydana gelir.

g) Plasenta Dekolmanı

Goddjin-Wessel ve ark. (4) plasenta dekolmanı gelişen hastaların %31'inde, kontrol grubunun ise %9'unda metiyonin yükleme testi pozitifliği tespit ederek iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu yayınladılar. Aynı zamanda artmış plazma homosistein seviyeleri, buna karşılık azalmış folik asit ve vitamin B₁₂ seviyeleri plasental vaskülopati ve ablasyo plasenta ile ilişkili bulunmuştur (47,48). De Vries ve ark.'da (40), preeklampsinin eşlik etmediği plasenta dekolmanı olgularının postpartum değerlendirmesinde hastaların %26'sında hiperhomosisteinemi saptadılar. Ancak günümüzde yaygın kabul gören yorum, plasenta dekolmanının preeklampsiye sekonder geliştiği görüşüdür.

h) Erken Doğum

Yapılan hayvan çalışmalarında, homosisteinin in vitro ortamda artmış spontan uterus kontraksiyonlarına neden olduğu ileri sürülmüştür (49). Bununla beraber Ayar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, elektif sezaryen sırasında alınan myometrial doku örneklerinde, homosisteinin myometrial kontraksiyon sıklık ve şiddetinde artışa yol açtığı ileri sürülmüştür (50). Bu bulgulara rağmen homosisteinin erken doğum etiyolojisindeki yeri açık değildir.

ı) Venöz Tromboz

Hiperhomosisteinemi, trombofililer olarak bilinen konjenital hiperkoagülopatiler içinde yer alır. Bu grupta ayrıca; antitrombin III, protein S ve protein C eksikliği, aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden gen mutasyonu) ve protrombin gen mutasyonu vardır (51). Den

Heijer ve ark. 70 yaş öncesinde venöz tromboz geçirmiş 269 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, venöz tromboz öyküsü olan hastaların %10'unda, buna karşılık kontrol grubunun %5'inde hiperhomosisteinemi saptadılar (52). Gebeliğin kendisi trombotik bir risk faktörü iken birde hiperhomosisteineminin eklenmesi tromboembolik komplikasyon oranını artırır. Hiperhomosisteineminin saptandığı bir kadında gebelik ve postpartum dönemde profilaktik antikoagülasyon tedavisi başlanmalı mı sorusu ise ileri araştırmalar ile cevaplanacaktır.

GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Amerika'da Milli Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu 2000 yılında yayınladıkları çalışma grubu raporunda gebelikte görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (53).

- 1) Gestasyonel Hipertansiyon
- 2) Kronik Hipertansiyon
- 3) Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
- 4) Preeklampsi
- 5) Eklampsi

Gestasyonel Hipertansiyon

Daha önce “gebeliğin indüklediği hipertansiyon” veya “geçici hipertansiyon” olarak adlandırıldı. Gestasyonel hipertansiyon tanısı, kan basıncı ilk kez gebelikte 140/90 mmHg veya üzerinde ölçülen fakat proteinürinin eşlik etmediği gebelere konur ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine geri döner. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı ancak doğumdan sonra mümkün olur. Gestasyonel hipertansiyonu olan gebeler başağrısı, trombositopeni, epigastrik ağrı gibi hastalık sürecinin takibini etkileyen preeklampsi ile ilişkili önemli semptomlar geliştirebilirler. Bu semptomlar eşlik ederse hastada preeklampsi gelişme riski daha yüksektir (54).

Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısı için kullanılan kriterler (54);

Gebelikten önce kan basıncının 140/90 mmHg'ya eşit veya üzerinde ölçülmesi,

20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg'ya eşit veya üzerinde ölçülmesi (şayet gestasyonel trofoblastik hastalık yoksa),

İlk olarak 20. gestasyon haftasından sonra saptanan ancak postpartum 12. haftadan sonra sebat eden kan basıncının 140/90 mmHg'ya eşit veya üzerinde ölçülmesi gerekmektedir.

Kronik hipertansiyon genellikle multigravid, obez, 30 yaş üstü, diğer organ patolojileri (diyabet, renal hastalık, SLE, v.b.) olan hastalarda sıktır. Etiyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın büyük bir kısmında hipertansiyon sebebi bilinmemektedir (esansiyel hipertansiyon). Hipertansiyonda güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Hasta gebe olsun veya olmasın kronik hipertansiyon ventriküler hipertrofi ve kardiyak dekompanzasyon, serebrovasküler olay veya intrinsek renal hasara neden olabilir ve bu nedenle önemli bir morbidite nedenidir (54). Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, plasenta dekolmanı, IUGR ve prematürite riski artmıştır (55). Kan basıncı gebelikte özellikle ikinci ve üçüncü üçay başlarında düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Bu yüzden preeklampsi ve kronik hipertansiyon ayırımı yapılamaz. Ancak postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir.

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi)

Kronik hipertansiyon varlığında 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan proteinüri (\geq 300 mg/24 saat) ya da 20. gebelik haftasından önce proteinürisi ve hipertansiyonu olan kadınlarda proteinüri veya kan basıncında ani artış veya trombosit sayısının ml'de 100.000'in altına inmesi ile süperempoze preeklampsi tanısı konmuş olur. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansiyon nedeniyle komplike olan gebeliklerde %25'e varan süperempoze preeklampsi görülür ve bu hastalarda plasenta dekolmanı riski de belirgin olarak artmıştır (56). Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır seyreder (54). Çoğunlukla süperempoze preeklampsi, saf preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde ortaya çıkar ve pek çok vakada IUGR ile sonuçlanır (54).

Eklampsi

Preeklampitik kadında başka bir nedenle açıklanamayan grand mal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır (57). Doğumdan 48-72 saat sonra hastada ilk defa görülen grand mal konvulsiyonda tanı büyük olasılıkla eklampsidir. Konvulsiyon ve komanın başka nedenleri dışlanmalıdır. Önceki iki dekada görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000-3250 arasındadır (54). Eklampside konvulsiyonlar tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvulsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliplarlarda görülmesine rağmen postpartum 10.güne kadar görülebilir (54). Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Mattar ve Sibai (58), 399 eklampitik hastayı değerlendirmiş ve ortaya çıkan komplikasyonları; %10 ablasyo plasenta, %7 nörolojik bozukluklar, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem ,%4 kardiopulmoner arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit etmişlerdir.

PREEKLAMPSİ

Preeklampsi insan gebeliğine özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize bir sendromdur. Chesley (1985), proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu tanımlamıştır (54).

Preeklampsi tanı kriterleri (57);

20 gebelik haftasından sonra daha önce normal kan basıncı ölçümleri olan kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya üzeri ve diastolik kan basıncının 90 mmHg ve/veya üzerinde ölçülmesi,

24 saatlik idrarda 300 mg ve/veya üzerinde veya dipstik ile +1 protein atılımı.

Geçmişte mutlak değerler 140/90 mmHg'nin altında olsa dahi, sistolik kan basıncının 30 mmHg, diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde artışı preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi. Ancak Levine ve ark. (59) bu değerlerin sonuçlar üzerinde etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir. Bunun üzerine Working Grup bu değerleri preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarmış, ancak bu kadınların daha yakın takibini önermiştir (53). Kan basıncındaki günlük değişimler ve ikinci üçayda kan basıncının düşüp sonradan yükselmesi, kronik hipertansif gebelerin yanlılıkla preeklampitik olarak değerlendirilmesine yol açabilir (54).

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Grup'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir (Korotkof faz V). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1,5 katı). Kan basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (53).

Proteinüri glomerüler hasarın bir göstergesidir. Proteinüri dipstik veya sülfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde +1'den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir (57). Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon vardır. O yüzden 24 saatlik idrarda ölçülen protein miktarı proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır (53). Preeklamps zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunabilir. İdrardaki protein miktarı kan, bakteri, vaginal sekresyon ve amnion sıvısı kontaminasyonu ile değişebilir. Dansitenin 1010'un altında ya da 1030'un üstünde olması, pH'nın 8'in üzerinde olması, egzersiz ve postür de proteinüri miktarını değiştirebilir.

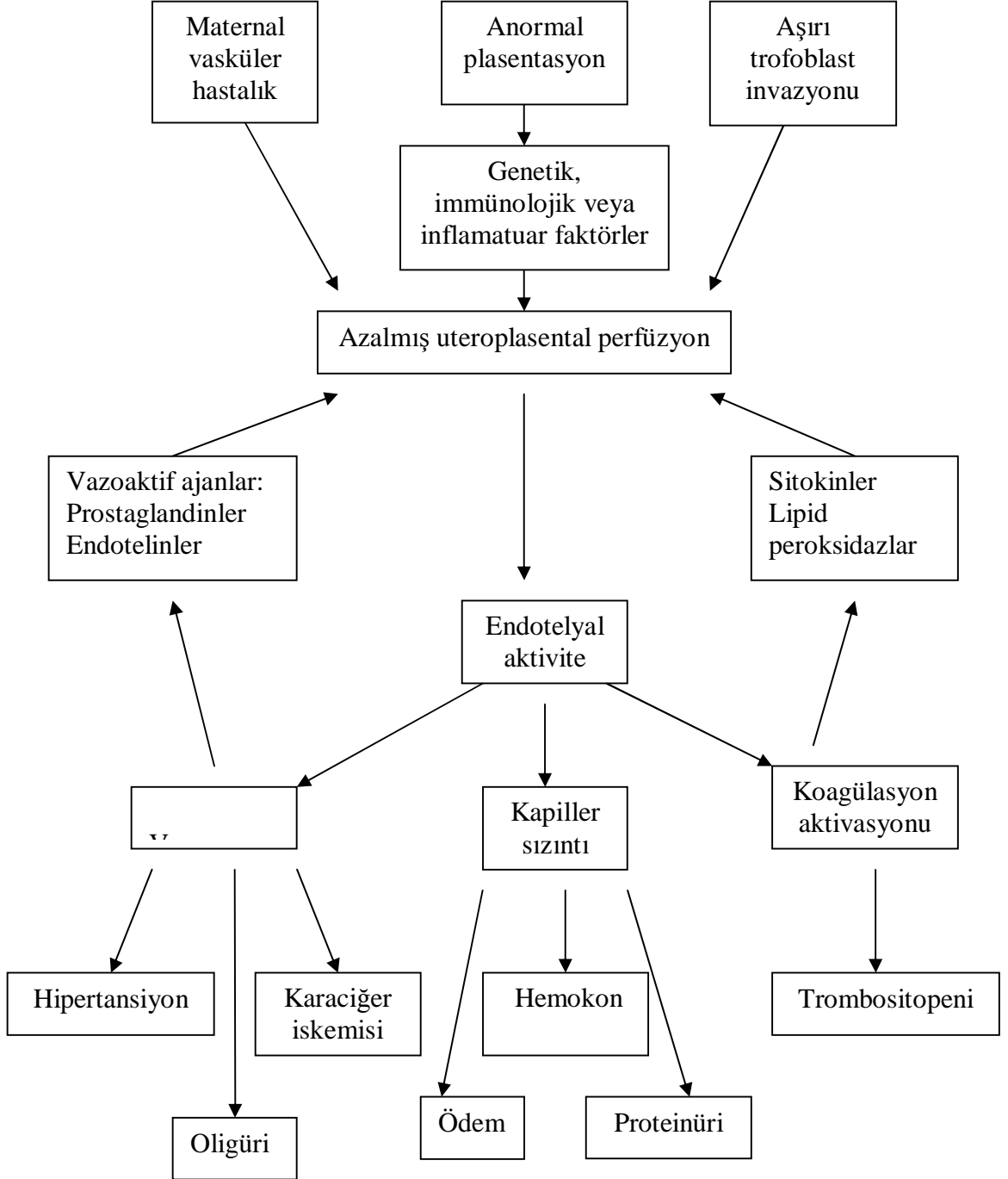
Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur (60). Preeklamptik hastalarda, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem oluşur. Bazı çalışmalarda hafif ve orta derecede ödemin %80 oranında görüldüğünün gösterilmesi, ödemin tanındaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Ödem tanı koydurucu bir kriter olmaktan çıkarılmıştır, çünkü ayırım yapılmasını imkansız kılacak kadar çok, normal gebe kadında meydana gelir (54).

Preeklampsisi Fiziopatolojisi

Preeklampsisi fiziopatolojisi, net olarak aydınlatılamamıştır. Fiziopatolojisiyle ilgili olarak J. Whitridge Williams (1903), hastalığın kanda dolaşan zehirli bir maddeye bağlı olduğunu ve bu maddenin çeşitli organların küçük damarlarında tromboza yol açarak organlarda dejeneratif nekrozla sonuçlanan bir patolojiye yol açtığını ileri sürmüştür (54).

Preeklampsisi-eklampsisi patofizyolojisinin temeli vazospazmdır. Bu görüş ilk kez Valhard (1918) tarafından öne sürülmüş ve Hinselmann (1924), Landesman (1954) bunu doğrulayan gözlemler yapmışlardır (54). Günümüzde, damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsisi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Vazospazm ile kan akımına karşı

direnç ve arter basıncında artış olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış pressör cevap, prostoglandinler, nitrik oksit, endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile yakın ilişki gösterilmiştir (57). Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların gelişmesinde ki patofizyolojik olaylar zinciri şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların gelişmesinde ki patofizyolojik olaylar zinciri (61).

Gebelikte birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Özellikle kardiovasküler değişikliklerle gebe kadında kan volümü ve kalp debisi artar. Arteriollerde dilatasyon oluşarak periferik direnç gebelik başlangıcından itibaren azalmaya başlar. Bu yüzden gebelikte arteriyel basınçta hafif bir düşme olur. Gebeliğin yabancı semiallojenik fetal grefte uyum sağlayabilmek için hümorale ve hücresele aracılı bazı immünolojik fonksiyonların supresyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelerde görülen bu fizyolojik değişiklikler, allograftın maternal dokuyla karşılaşmasından hemen sonra başlar. İmmünolojik bir tolerans gelişerek hem sistemik dolaşımında, hem de uteroplaseental kan akımında değişiklikler oluşur (54).

Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Uterin arter dalları, uterus etrafını sararak uterus çevresinde dairesel olarak dolaşan arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterler de radial arterlere dönüşerek myometriyumun 1/3 dış kısmına dik açı ile girerler. Bu damarlar, bazal ve spiral arterlere dönüşerek myometriyum ile gebelik süresince plasentanın desidua tabakasını ve intervillöz mesafesini beslerler (62). Gebelikte, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gereklidir. Spiral arterlerin uteroplaseental arterlere dönüşümü, fizyolojik değişiklik olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. Birinci trofoblastik dalga invazyonu; ilk üçayda spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise ikinci üçayda spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir (62). Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır. Plasental yatak biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada, spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiği ve spiral arterlerde lümenin dilate olarak müköler dokunun tamamen kaybolduğu, endotelyal tabakada ise mural trombüs ve fibrinoid depolanmasının olmadığı gösterilmiştir. Preeklampside ise, meydana gelen bu fizyolojik olaylar sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometriyum içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Bu nedenle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplaseental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşur (63).

Normalde gebe kadın infüze edilen vazopressörlerden kolay etkilenmeyen bir yapı geliştirir. Preeklampitik gebelerin pressörlere, özellikle anjiyotensine karşı artmış vasküler duyarlılık gösterdiği gösterilmiştir (54). Gebelikte pressör ajanlara cevapsızlık durumu

başlıca, prostoglandin veya prostoglandinlere benzer maddelerin vasküler endotelial sentezi ile kısmen yönlendirilen azalmış vasküler yanıt vermeye ilgilidir (64). Normal gebelikte artmış prostaglandin üretimi vasküler tonus, kan basıncı ve sodyum dengesinde merkezi bir rol oynayabilir. Renal medullada prostaglandin E₂ sentezi gebeliğin son dönemlerinde belirgin olarak artmıştır (54). Prostoglandin ve benzeri maddelerin hangi mekanizma ile gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Birçok çalışmada normal gebelerde antiagregan ve vazodilatatör prostaglandin I₂ (prostosiklin)'nin arttığı, vazokonstrüktör ve agregan tromboksan A₂'nin azaldığı gösterilmiştir (54). Ayrıca tromboksan A₂ düzeyi ile preeklampsi şiddetinin doğru orantılı olduğu, tromboksan A₂ reseptör sentezinin preeklampatik hastalarda arttığı gösterilmiştir (65). Normal gebelikte kıyaslandığında, preeklampside prostosiklin düzeyinin anlamlı olarak düştüğü, tromboksan A₂'nin anlamlı olarak yükseldiği ve sonuçta vazokonstriksiyon geliştiği gösterilmiştir (65).

Damar endotel tabakası kapiller transportu düzenler, mekanik ve metabolik bariyer görevi görür, damar çevresinde bulunan düz kasların aktivitesini yönetir ve hemostazda görev alır. NO, endotel hücreleri tarafından NO sentaz enzimi tarafından L-argininden sentezlenen vazodilatatör bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nin yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampatik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplental ünitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

Endotel tabaka, pıhtı oluşmasının önlenmesinde etkilidir. Endotel vazodilatatör maddeler salgıladığı gibi endotelinler denen çok güçlü bir vazokonstrüktör ajanlar salgılar ve endotelin-1, insan endoteli tarafından sentez edilen tek türleridir. Plazma endotelin-1 seviyesi, doğum eyleminde olan veya olmayan normotansif kadınlarda artar ve hatta preeklampatik kadınlarda yüksek seviyeler bildirilmiştir (67).

Genetik predizpozisyon preeklampsi patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Anne ve kızkardeşte preeklampsi varlığında, preeklampsi görülme riski artar. Kilpatrick ve ark. (68), HLA (Human Leukocyte Antigen)-DR4 antijeni ile proteinürik hipertansiyon arasında bir ilişki bildirirken, Hayward ve ark. (69) bu ilişkiyi gösterememiştir.

Preeklampside immünolojik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar açısından risk, plasentadaki antijenik bölgeleri bloke eden antikörlerin oluşumunda bir bozukluk olur ise fark edilecek düzeyde artar. İkinci üçayın erken

dönemlerinden başlayarak preeklampsiye gitmekte olan kadınlar, normotansif gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha düşük T-helper hücre düzeylerine sahiptir (70).

Nulliplarlarda daha sık izlenmesi, partner değiştirenlerde sıklığının azalması immünolojik görüşü destekler (54). Preeklampside görülen nötrofil aktivasyonu, immünolojik mekanizmalara sekonder başlayabilir. Desidua, farklı etkileri olan mediyatörleri salgılayacak çok sayıda hücre içermektedir. Preeklampsinin, gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu sonucu oluştuğu hipotezi son yıllarda ağırlık kazanmıştır (71). Hayashi (72), sistemik sitokin dengesizliği ve sistemik immün maladaptasyonun preeklampsi patogenezinde önemini göstermiştir.

Gebelik, oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres artışıyla gebeliğin ilk üç ayında intervillöz sahaya kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampside geç gebelik döneminde etkin antioksidan defansın yetersizliği görülmüş ve bunun trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede değişikliğe yol açtığı düşünülmüştür. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği de gösterilmiştir (73). Tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif stresse yol açabilirler. Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipid peroksidlerin oluşumuna yol açar ki, bu da endotel hasarına yol açan oldukça toksik radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu tip bir hasar NO'in endotel hücrelerce üretimini azaltır ve prostoglandin dengesini bozar. Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında; aterosizis karakteristlik bulgusu olan lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) üretimi, mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteinüri) sayılabilir (54).

Sigara ve preeklampsi ilişkisi birçok kez araştırılmıştır. Sigara içmenin ağır ve hafif preeklampsi riskini azalttığı, buna karşılık preeklampitik kadınlarda, günde en az 10 tane sigara içmenin perinatal mortalite, ablasyo plasenta ve intrauterin gelişme kısıtlılığını anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir (54).

Trombofilik faktörlerle preeklampsi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır. Dekker ve ark. (44), erken başlangıçlı ağır preeklampitik hastalarda tromboza yol açabilecek hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış, hastalarda protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, hiperhomosisteinemi, antikardiolipin antikorları varlığı ile ilişkisini bulmuş ve hastaların bu yönden taranması gerektiğini belirtmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada, Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonunun fetal gelişme geriliğine yol açtığı gösterilmiş, muhtemel nedenin de plasental iskemi olduğu varsayılmıştır

(72). Preeklampsi patogenezinde, hiperhomosisteinemi de yer almaktadır. Sonuç olarak bugünkü bilgiler ışığında endotel hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezinde temel noktadır.

Preeklampsi Öngörüsü

Preeklampsi öngörüsü için bazı testler kullanılmaktadır:

a) Anjiotensin II İnfüzyon Testi

Bu testte anjiotensin II, diyastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar basamak basamak arttırılarak infüze edilir. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır ve %20-40 arasında pozitif belirleyici değer (PBD)'i vardır. Zaman alıcı ve komplike olması, uygulama açısından güçlük oluşturur. Bu nedenle klinik pratikte kullanılmaz (54).

b) Roll-Over Testi

İlk kez Gant ve ark. (Gant ve ark., 1974), sol yan pozisyonda yatan 28-32 haftalar arası gebelerin sırt üstü pozisyona getirilmelerini takiben, hipertansif bir cevabın indüklenebileceğini ve diastolik kan basınçlarında, 20 mmHg ve daha fazla yükselme tespit edilen gebelerde ise daha sonraları gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişme risklerinin fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir (54). Aynı zamanda roll-over testi pozitif olan kadınlar, anjiotensin II infüzyonuna da anormal cevap verirler. Preeklampsi gelişen kadınlarda testin sensitivitesi %25 ve PBD'i %33'tür (74). Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük olan bir testtir.

c) Serum Ürik AsitTayini

Maternal kanda yükselmiş ürik asit seviyeleri, muhtemelen renal urat atılımındaki azalmaya bağlıdır ve preeklampitik kadınlarda sıklıkla görülür. 24. gestasyon haftasında olan toplam 135 gebe ile yapılan bir çalışmada, ölçülen plazma ürik asit seviyelerinin sınır değeri 5,9 mg/dl olarak alınmış ve preeklampsideki PBD'i %33 olarak bulunmuştur (75). Plazma ürik asit düzeyinin preeklampsi öngörüsündeki yeri tartışmalıdır.

d) Fibronektin Düzeyi

Fibronektin, endotel bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogeneğinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Paarlberg ve ark. (76), 347 sağlıklı nullipar kadında ikinci üçay total plazma fibronektin seviyelerini ölçmüş ve testin sensitivitesini %69 ve PBD'ini %12 olacak şekilde düşük bulmuştur ve düşük riskli popülasyonda rutin kullanımda yerinin olmadığını ileri sürmüştür.

e) Plasma Antitrombin III Düzeyi

Antitrombin III, serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak, trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör X ve XII'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde antitrombin III düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş, hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir (54).

f) Kalsiyum Metabolizması

Preeklampsi ile hipokalsiürinin birlikteliği tanımlanmıştır. 10-24. gebelik haftaları arasındaki toplam 103 nullipar kadını içeren bir çalışmada, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ölçülmüş ve preeklampsi gelişen gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı daha düşük idrar kalsiyum seviyesi tespit edilmiş ve preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesi %88, PBD'i ise %32 olarak bulunmuştur (77).

h) Üriner Kallikrein Atılımı

Kallikrein, kan basıncının önemli bir düzenleyicisidir ve kallikreinin azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmaların yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır (54).

ı) Atrial Natriüretik Peptid (ANP) Düzeyi

ANP, atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin-aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstriksiyonu inhibe eder. Preeklampitik gebelerde ANP artışını gösteren çalışmalar vardır. Hirai ve ark. (Hirai ve ark., 1988),

ANP'nin preeklampitik gebelerde, su ve tuz tutulumuna cevap olarak arttığı ve hipertansiyonu engellemek için bir kompanzasyon mekanizması gibi çalıştığını ileri sürmüşlerdir (54).

j) Oksidatif Stress Markerları

Preeklampitik kadınlarda artmış lipid peroksidaz seviyelerine eşlik eden azalmış antioksidan aktivite, preeklampsinin önceden tahmininde oksidatif stres belirteçlerinin kullanımının faydalı olma olasılığını arttırmıştır. Oksidatif stress belirteçleri arasında malondialdehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler gibi kan yağları, askorbik asit ve vitamin E sayılabilir (54).

k) İmmünolojik Faktörler

Preeklampitik kadınlarda sitokinlerin çoğu yükselmiştir (interferonlar, interlökinler, büyüme faktörleri, tümör nekrozis faktörleri). Preeklampitik gebelerde yapılan bir çalışmada, tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-1beta ve interlökin-10 seviyelerinin yükseldiği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı ileri sürülmüştür (78).

l) Plasental Peptidler

Preeklampsinin önceden tahmini için plasental peptidler ilgi odağı olmuştur. İnhibin A ve aktivin A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir, preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (54). Bir diğer çalışmada da serum inhibin A düzeyinin preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark göstermediği ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ileri sürülmüştür (79).

m) Koagülasyon Aktivasyonu

Preeklampside, aşırı trombosit aktivasyonu maternal vazokonstriksiyon, endotel hücre hasarı, plasental infarkt ve geçici böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Trombosit kaynaklı tromboksan, preeklampitik kadınlarda tromboksan/prostosiklin oranını artırır. Bu bulgu ise, düşük doz aspirinin preeklampside profilaktik olarak kullanımının temelini oluşturur.

n) Homosistein

Yapılan birçok çalışmada plazma homosistein seviyesinin preeklampitik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (43,44). Erken tarama testi olarak henüz protokolda yer almamaktadır ve geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

o) Doppler Ultrasonografi Kullanımı

Doppler USG uteroplasental dolaşımdaki kan akımının değerlendirilebildiği non-invasive bir yöntemdir. Doppler USG, preeklampitik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır. Preeklampsi ve IUGR olan gebelerde anormal Doppler USG kan akımı paternleri saptanmıştır (6,7,8).

Preeklampsinin Önlenmesi

Preeklampsi gelişmesini önlemek için pek çok farklı stratejiye başvurulmuştur. Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin kullanımı ve antioksidanlar preeklampsiyi önlemeye yönelik girişimlerdir.

a) Diyetin Düzenlenmesi

Preeklampsiyi önlemeye yönelik girişimlerden ilki sodyum kısıtlamasıydı. Ancak bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü klinik çalışmada, 361 kadına reçete edilen sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu kanıtlandı (80). Gebelikte kalsiyum metabolizması ile ilgili yayınlanmış bir meta-analizde, gebelik boyunca kalsiyum alımının kan basıncında anlamlı azalmayla birlikte preeklampsiyi anlamlı düzeyde önlediği gösterilmiştir (81). Buna karşılık Levin ve ark. (82)'nin yaptığı çalışmada, 4589 sağlıklı nullipar hastaya diyetle günde iki gr kalsiyum ve plasebo verilmiş, verilen ek kalsiyumun gebelikte görülen hipertansif hastalıkların hiçbirini engellemediğini gösterilmiştir. Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir (57).

Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek, preeklampsi patofizyolojisinde olumsuz rolü olan prostoglandin balansını olumlu yönde değiştirilmesi amaçlanmış, ancak bu girişimin etkili olduğu gösterilememiştir (83).

b) Düşük Doz Aspirin

Aspirin, düşük dozlarda trombositlerde tromboksan A₂ sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda, düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmiştir (57). Yine diğer çok merkezli randomize çalışmalarda, hem düşük hemde yüksek riskli kadınlarda, sürekli düşük doz aspirin kullanımının preeklampsiyi önlemede etkisiz olduğu ve bu uygulamanın faydasız olduğu gösterilmiştir (84).

c) Antioksidan Tedavi

Preeklampside, antioksidan aktivitenin anlamlı düzeyde azaldığı, buna karşılık oksidatif stresin ise arttığı bilinmektedir. Chappell ve ark. (Chappell ve ark., 1999)'nın yapmış olduğu çalışmada, 16-22. gebelik haftalarında olan toplam 283 kadın randomize edilerek, günlük 1000 mg C vitamini-400 mg E vitamini ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. Antioksidan verilen grupta endotel hücre aktivasyonu ve buna bağlı olarak preeklampsi insidansında anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır (54). Ancak bunun için daha geniş çapta randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif kohort çalışmasına, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinataloji Polikliniğine Kasım 2006-Mart 2007 tarihleri arasında başvuran, yaşları 20-30 arası olan ve 11-14 haftalar arası gebeliği olan, daha öncesinde tanı konmuş kronik hipertansiyonu, kardiovasküler veya renal hastalığı, diabetes mellitusu olmayan, çalışmaya katılmadan önce aspirin, heparin gibi antikoagülan ilaç kullanmayan ve kanama bozukluğu olmayan toplam 103 gebe kadın dahil edildi. Bu hastalardan etik kurul tarafından kabul edilen, çalışmaya kendi rızalarıyla katıldıklarını gösterir onam formuyla imza alındı. Çalışmaya dahil elden hastalara ait maternal yaş, gravide, parite, ölçümün yapıldığı gestasyonel hafta, sigara kullanımı, folik asit kullanımı ve vücut-kitle indeksi bilgileri kendilerine sorularak kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelere 11-14. ve 20-24. gebelik haftalarında bilateral UtA pulsed color Doppler görüntülemesi yapıldı. Ölçümler transabdominal olarak ve 5 MHz prob kullanılarak, Siemens-Sonoline Elegra ve GE Voluson Expert Ultrasonografi cihazları ile gerçekleştirildi. Tüm UtA Doppler ultrasonografi ölçümleri tek bir kişi tarafından yapıldı ve bir araştırmacı tarafından incelendi. Gebeler supin pozisyonda iken ultrason probu inguinal ligamente paralel olarak yerleştirildi, renkli Doppler ile external iliak arter ve ven bulundu. İki taraflı uterin arterler, arcuat artere dallanmadan önce external iliak arteri çaprazladığı yerde bulundu ve dalga formları pulse waved Doppler kullanılarak belirlendi. Birden fazla ölçüm yapılarak ve en iyi dalga formu olan ölçüm esas alındı. Ölçümlerin ardından, Doppler dalga paterninde diastolün başındaki yukarı doğru akım dalgası çentiklenme (notch) tek veya iki taraflı olarak kayıt edildi ve her iki UtA pulsatilite indekslerinin ortalaması alınarak ortalama PI'i şeklinde kayıt edildi. Ölçülen Doppler parametreleri Sekizuka ve ark. (85) tarafından kullanılan skorlama sistemine göre; anormal UtA PI olması ya da diastolik çentik saptanması durumunda 1 puan verildi, bunların olmaması durumunda 0 puan verildi. Sonuçta sağ ve sol UtA skorlarının toplamına göre 0-4 arasında değişen bir son skor elde edildi.

UtA Doppler'e ek olarak, incelemenin yapıldığı gün maternal serumda homosistein, folat ve vitamin B₁₂ düzeylerini ölçmek amacı ile yaklaşık 8 cc maternal kan alındı. Alınan kan örneğinin, ya hemen ya da bekletilmesi gerekiyorsa soğuk bir ortamda muhafaza edilerek bunu takiben, 4000 devirde 5 dakika santrüfuj edilip serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serumlar -80 °C'de dondurularak saklandı. Çalışmaya dahil edilen gebeler doğuma kadar takip edildi ve

bu takipler sırasında gelişebilecek olan gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, IUGR, ablasyo plasenta, intrauterin fetal ölüm, erken doğum gibi gebelik komplikasyonları kayıt edildi ve bu komplike olmuş gebeler ile non-komplike gebeler homosistein, folik asit, vitamin B₁₂ konsantrasyonları, UtA ortalama PI değerleri ve Doppler skorları açısından karşılaştırıldı.

Gestasyonel hipertansiyon tanısı proteinüri olmaksızın 20. gebelik haftasından sonra olan arteriyal kan basıncındaki yükseklik (TA \geq 140/90 mmHg), preeklampsi tanısı ise 20. gebelik haftasından sonra olan arteriyal kan basıncındaki yükseklik (TA \geq 140/90 mmHg) ve 24 saatlik idrarda artmış protein atılımı (\geq 300 mg/24saat veya dipstik ile \geq +1 proteinüri) göz önüne alınarak kondu (53). Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan infantlar IUGR (86), 37. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesi durumu ise erken doğum olarak tanımlandı (87).

Biyokimyasal Analiz

Saklanan serum örneklerinde homosistein ve vitamin B₁₂ seviyeleri solid faz yarışmalı kemiluminesant enzim immunoassay (DPC Immulite 2500, ABD), folik asit seviyeleri ise yarışmalı immunoassay (DPC Immulite 2500, ABD) yöntemi ile ölçüldü. Kullanılan ölçüm yönteminin homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asit için analitik duyarlılıkları, sırasıyla; 0,5 μ mol/l, 125 pg/ml ve 1 ng/ml. Bakılan sitokinlerin intraassay ve interassay CV'leri sırasıyla; homosistein için %7,4 ve %10,4, vitamin B₁₂ için %13,2 ve %14,7, folik asit için ise %3,4 ve %5,5. Yüksek folik asit seviyeleri gösteren örneklerde dilüsyon üretici firma tarafından önerilen solüsyon ile yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 11.0) programı kullanılarak analiz edildi. Homosistein, UtA tek ve iki taraflı diastolik çentik, UtA ortalama PI parametrelerinin preeklampsiyi öngörmede sensitivite, spesifisite, PBD ve negatif belirleyici değer (NBD) hesapları yapıldı. Homosistein ve UtA ortalama PI'nin preeklampsiyi öngörmedeki sensitivite ve spesifisitesini hesaplamak için gerekli eşik değerler (cut-off value) ROC eğrisi çizilerek bulundu. İlk ve ikinci üçayda Doppler skorları ile homosistein, folat, vitamin B₁₂ ve ortalama doğum ağırlığı arasındaki ilişki Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi. Preeklampsi olan ve preterm doğum yapan kadınlarla normal gebeler arasında serum homosistein, folat, vitamin B₁₂ seviyeleri ve ortalama UtA PI'i değerleri

açısından fark olup olmadığı Mann-Whitney U Testi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ise Bağımsız Gruplarda t Testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistik açısından $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 103 gebe kadın dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kadınların ortalama yaşı 27,2 (20-30), ilk üçay sonunda yapılan birinci değerlendirmede kadınların ortalama gebelik haftası 12,7 (11-14) iken ikinci üçayda yapılan ikinci değerlendirmede ortalama gebelik haftası 21,8 (20-24) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen gebelerin takipleri sırasında beşinde (%4,9) preeklampsi, üçünde (%2,9) gestasyonel hipertansiyon, ikisinde (%1,9) IUGR saptandı ve sekiz kadın (%7,8) ise preterm doğum yaptı. 85 (%87,5) hastada anormal plasentasyona bağlı bir komplikasyon gelişmedi. Çalışma grubuna giren kadınlara ait tanımlayıcı bilgiler tablo 1’de sunuldu.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen kadınların tanımlayıcı özellikleri.

N=103	Ortalama değer±SD	Üst-alt sınır
Maternal yaş	27,2±2,6	20-30
Gravide	2,0±1,1	1-6
Parite	0,7±0,7	0-3
Vücut Kütle İndeksi* (kg/m ²)	23,7±2,6	16,2-36,6
İlk değerlendirme haftası	12,7±0,9	11-14
İkinci değerlendirme haftası	21,8±1,2	20-24
Doğum haftası	38,4±1,9	26-41

* Gebelik öncesi

SD: Standart deviasyon

Tablo 2’de 11-14 haftalar arası yapılan Doppler USG’de elde edilen UtA tek ya da iki taraflı erken diastolik çentik varlığına ve tek ya da iki taraflı anormal PI değerlerine sahip gebelerin hesaplanan Doppler skorlarına göre dağılımı gösterildi.

Tablo 2. 11-14. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler USG bulgularına sahip gebelerin, Doppler skorlarına göre dağılımı.

	Skor 0 (n=27)	Skor 1 (n=27)	Skor 2 (n=25)	Skor 3 (n=14)	Skor 4 (n=10)
Uterin arter unilateral çentik	0	10	14	10	0
Uterin arter bilateral çentik	0	0	2	4	10
Uterin arter unilateral anormal PI	0	17	14	4	0
Uterin arter bilateral anormal PI	0	0	8	10	10

İlk üçayda ki Doppler skorları arasında, gebelik komplikasyonlarının dağılımı tablo 3'te gösterildi. On olguda Doppler skoru 4 olarak bulundu. Bu olguların birinde gestasyonel hipertansiyon, iki olguda preeklampsi gelişti ve iki olgu ise erken doğum yaptı. Doppler skorları arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,94).

Tablo 3. 11-14. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler skorları arasında gebelik komplikasyonlarının dağılımı ve doğum ağırlıklarının karşılaştırılması.

	Skor 0 (n=27)	Skor 1 (n=27)	Skor 2 (n=25)	Skor 3 (n=14)	Skor 4 (n=10)	p değeri*
Gebelik komplikasyonları olmayan	25	24	18	13	5	
Gestasyonel Hipertansiyon	1	0	1	0	1	
Preeklampsi	0	2	1	0	2	
IUGR	1	0	1	0	0	
Ablasyo Plasenta	0	0	0	0	0	
IUMF	0	0	0	0	0	
Preterm Doğum	0	1	4	1	2	
Doğum kilosu (gr) (ortalama±SD)	3260,8± 470,5	3270,9± 704,3	3270,6± 550,5	3210,8± 370,3	3050,4± 580,3	0,94

* Kruskal-Wallis Testi

SD: Standart deviasyon

IUGR: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı, IUMF: İntrauterin Fetal Ölüm

İlk üçay sonunda maternal kanda ölçülen homosistein, folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri Doppler skorları ile karşılaştırıldı (Bkz. Tablo 4). Doppler skorları arasında ortalama homosistein düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu. Homosistein seviyeleri Doppler skoru 0 olan grupta diğer Doppler skorlarına göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Bu ilişki folat ve vitamin B₁₂ için gösterilemedi (sırasıyla; p=0,20, p=0,08). İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da, Doppler skor 0'da folat ve vitamin B₁₂ düzeylerinin ortalama değeri diğer skorlara göre daha yüksek idi.

Tablo 4. 11-14. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler skorları ile maternal serum homosistein, folat ve vitamin B₁₂ seviyelerinin karşılaştırılması.

	Skor 0 (n=27)	Skor 1 (n=27)	Skor 2 (n=25)	Skor 3 (n=14)	Skor 4 (n=10)	p değeri*
Homosistein (µmol/l)	3,6±1,1 [#]	4,2±1,6	4,2±1,1	5,9±3,3	5,9±2,2	<0,001
Folat (ng/ml)	24,3±12,6	17,6±7,7	18,3±6,2	17,3±7,6	17,2±12,8	0,20
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	226,5±75,9	181,6±83,1	208,6±86,7	220,4±74,4	188,4±60,3	0,08

* Kruskal-Wallis Testi

Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak sunulmuştur

[#] İstatistiksel olarak anlamlı sonucu oluşturan grup

11-14. gebelik haftaları arasında maternal serumda ölçülen homosistein düzeyleri preeklampsi tanısı alan gebelerde normallere göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,008). Vitamin B₁₂ ise preeklampsi hastalarında anlamlı daha düşüktü (p=0,02). Preeklampsi tanısı alan ve almayan gebeler arasında serum folat seviyeleri ve UtA ortalama PI değerleri farklı değildi (sırasıyla; p=0,89, p=0,42) (Bkz. Tablo 5). Homosistein, folat, vitamin B₁₂ serum seviyeleri ve UtA ortalama PI'i değerleri açısından gestasyonel hipertansiyon, IUGR ve preterm doğum saptanan gebelerle, tamamen normal gebeler arasında fark saptanmadı (Bkz. Tablo 6).

Tablo 5. 11-14. gebelik haftaları arası ölçülen maternal serum homosistein, folat, vitamin B₁₂ ve UtA ortalama PI değerleri ile preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin karşılaştırılması.

	Preeklampsi var (n=5)	Normal (n=85)	p değeri*
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	7,02 \pm 2,7	4,3 \pm 1,8	0,008
Folat (ng/ml)	20,0 \pm 18,0	19,4 \pm 9,3	0,89
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	135,6 \pm 53,4	209,3 \pm 79,4	0,02
Uterin arter PI	1,70 \pm 0,6	1,50 \pm 0,5	0,42

* Mann-Whitney U Testi

Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak sunulmuştur

Tablo 6. 11-14. gebelik haftaları arası ölçülen maternal serum homosistein, folat, vitamin B₁₂ ve UtA ortalama PI değerleri ile preterm doğum yapan ve yapmayan gebelerin karşılaştırılması.

	Preterm Doğum (n=8)	Normal (n=85)	p değeri*
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	4,5 \pm 1,2	4,4 \pm 2,0	0,51
Folat (ng/ml)	15,2 \pm 5,9	19,8 \pm 9,9	0,18
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	222,1 \pm 110,0	204,3 \pm 77,3	0,82
Uterin arter PI	1,73 \pm 0,3	1,50 \pm 0,5	0,20

* Mann-Whitney U Testi

Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak sunulmuştur

İlk üç ay sonunda maternal serumda ölçülen homosistein seviyeleri, anormal UtA PI'ine (>1,8) (n=35) sahip gebelerde, normal UtA PI'ine (<1,8) (n=68) sahip gebelere göre anlamlı daha yüksek bulundu (sırasıyla; 5,4 \pm 2,5 $\mu\text{mol/l}$, 3,9 \pm 1,3 $\mu\text{mol/l}$, p=0,001). Buna karşılık, anormal UtA PI olan olgularda maternal serum folat ve vitamin B₁₂ düzeyleri, normal UtA PI olan olgular ile kıyaslandığında daha düşük olarak saptandı, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamsızdı. (Bkz. Tablo 7).

Tablo 7. İlk üçaydaki normal ve anormal UtA PI değerleri ile serum biyokimyasal belirteçlerinin karşılaştırılması.

	Normal UtA PI (n=68)	Anormal UtA PI (n=35)	p değeri*
Homosistein (μ mol/l)	3,9 \pm 1,3	5,4 \pm 2,5	0,001
Folat (ng/ml)	20,2 \pm 10,1	18,1 \pm 9,1	0,29
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	212,1 \pm 80,2	193,4 \pm 78,6	0,26

* Bağımsız gruplarda t Testi

Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak sunulmuştur

11-14. gebelik haftalarında yapılan UtA Doppler’de iki taraflı diastolik çentik saptanan gebelerde homosistein seviyeleri, diastolik çentik saptanmayan gebelere göre anlamlı daha yüksek bulundu (p=0,03). Buna karşılık iki grup arasında folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamasına rağmen diastolik çentik saptanan kadınlarda ortalama folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri daha düşük bulundu (Bkz. Tablo 8).

Tablo 8. İlk üçaydaki bilateral diastolik çentik varlığı ile serum biyokimyasal belirteçlerinin karşılaştırılması.

	Bilateral diastolik çentik yok (n=87)	Bilateral diastolik çentik var (n=16)	p değeri*
Homosistein (μ mol/l)	4,2 \pm 1,9	5,5 \pm 1,9	0,03
Folat (ng/ml)	20,0 \pm 9,5	16,1 \pm 10,5	0,06
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	209,3 \pm 83,4	186,5 \pm 53,5	0,47

* Mann-Whitney U Testi

Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak sunulmuştur

Çalışmaya dahil edilen gebelerden 36’sı ilk üçayda folat desteği almamıştı. Buna karşılık 67 kadın ise gebelikleri öncesi ya da gebeliklerinin ilk haftalarında başlamak koşuluyla folat desteği almıştı. Bu iki grup kadın serum biyokimyası, Doppler bulguları ve gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırıldı. Sonuçta folat desteği almayan grupta ilk üçay sonunda bakılan serum homosistein seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek (p=0,04) ve

folat seviyeleri ise anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,006). Vitamin B₁₂ ve UtA ortalama PI değerleri açısından ise fark saptanmadı (Bkz. Tablo 9).

Tablo 9. İlk üçayda folat desteği alan ve almayan gebelerin, maternal serum homosistein, folat, vitamin B₁₂ seviyeleri ve UA ortalama PI değerleri açısından karşılaştırılması.

	Folat desteği var (n=67)	Folat desteği yok (n=36)	p değeri*
İlk üçay homosistein	4,1±2,0	4,9±1,6	0,04
İkinci üçay homosistein	4,8±2,9	5,1±3,2	0,56
İlk üçay folat	21,4±9,3	15,9±9,6	0,006
İlk üçay vitamin B ₁₂	208,6±74,5	201,2±89,8	0,68
İlk üçay uterin arter PI	1,46±0,5	1,60±0,5	0,19
İkinci üçay uterin arter PI	1,03±0,4	1,16±0,4	0,15

* Bağımsız gruplarda t Testi

Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak sunulmuştur

Gebeliğin ilk üç ayında folat desteği alan ve almayan olgularda ortaya çıkan gebelik komplikasyonları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. İlk üçayda folat desteği alan ve almayan gebelerde, gebelik komplikasyonlarının dağılımı.

	Folat desteği var (n=67)	Folat desteği yok (n=36)
Gebelik komplikasyonları		
Gestasyonel Hipertansiyon	2	1
Preeklampsi	2	3
IUGR	0	2
Abruptio Plasenta	0	0
IUMF	0	0
Preterm Doğum	4	4

İlk üçay sonunda bakılan serum biyokimyası ile Doppler bulguları arasında ve Doppler skorları ile gebelik komplikasyonları arasında korelasyon analizi yapıldı. Homosistein ile bilateral diastolik çentik arasında zayıf, ortalama UtA PI ve Doppler skorları arasında ise orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; r=0,232, r=0,292, r=0,386). Buna

karşılık folat düzeyleri ile UtA ortalama PI ve Doppler skorları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; $r=-0,247$, $r=-0,223$) ve vitamin B₁₂ ile UtA ortalama PI ve iki taraflı diastolik çentik arasında ise zayıf düzeyde negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; $r=-0,131$, $r=-0,107$).

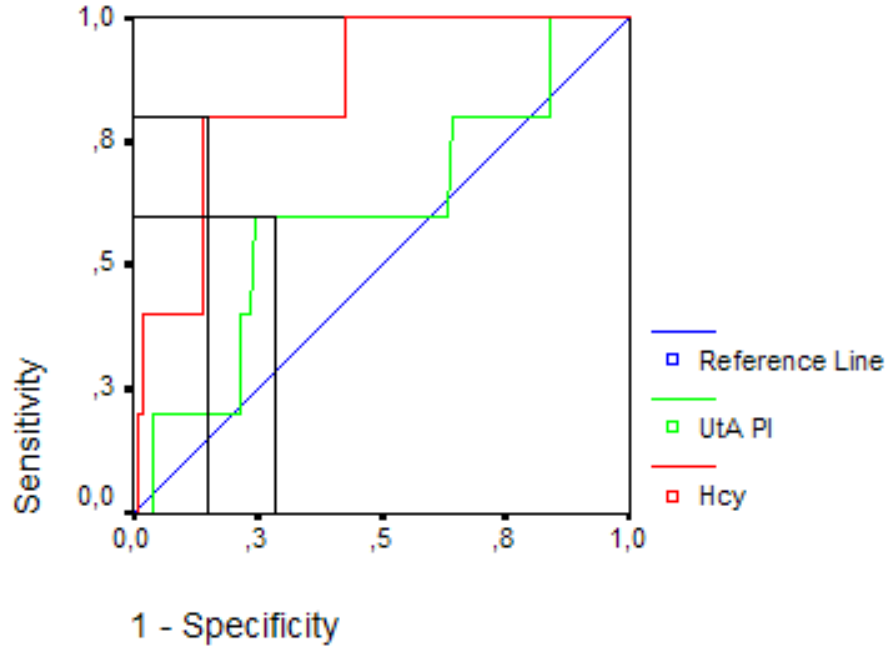
11-14 haftalar arası ölçülen UtA PI değerlerinin ve uterin arterlerde iki taraflı çentiklenmenin gestasyonel yaş ile birlikte azalma gösterdiği saptandı (Bkz. Tablo 11).

Tablo 11. 11-14 haftalar arası UA PI ortalama, standart deviasyon, 5. ve 95. persantil değerleri ve bilateral diastolik çentik yüzdeleri.

Ortalama Pulsatilité İndeksi						
Hafta	Olgu					Bilateral çentik (%)
	sayısı	Ortalama	SD	5. persantil	95. persantil	
11	9	2,0	0,54	1,0	2,48	28,1
12	41	1,51	0,51	0,63	2,27	21,4
13	25	1,42	0,49	0,61	2,22	16,0
14	27	1,25	0,48	0,6	2,19	7,4

SD: Standart deviasyon

11-14. gebelik haftalarında, serum homosistein ve UtA PI'i için kullanılacak eşik değerler (cut-off value) ROC eğrisi çizilerek, sırasıyla; homosistein için 5,11 $\mu\text{mol/l}$ ve UtA PI için 1,8 olarak bulundu. Bu sınır değerler kullanılarak ilk üçayda, UtA'de tek ya da iki taraflı erken diastolik çentik saptanmasının, homosistein ve UtA ortalama PI'i yüksekliğinin, tek başlarına preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif belirleyici değer ve negatif belirleyici değer hesapları yapıldı (Bkz. Tablo 12). İlk üçay'da UtA'de iki taraflı erken diastolik çentik saptanmasının preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesi %40, spesifisitesi %85, PBD'i %12, NBD'i %96, pozitif likelihood ratio 2,6 olarak hesaplandı. Homosistein yüksekliğinin (>5,11 $\mu\text{mol/l}$) preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesi %80, spesifisitesi %77, PBD'i %17, NBD'i %98, pozitif likelihood ratio 6,1 ve UtA ortalama PI (>1,8) yüksekliğinin ise preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesi %60, spesifitesi %69, PBD'i %10, NBD'i ise %96, pozitif likelihood ratio 1,9 olarak hesaplandı.



Grafik 1. İlk üçayda, serum homosistein ve UtA PI değerlerine ait ROC eğrileri.

Tablo 12. İlk üçaydaki UtA Doppler bulguları ve serum homosistein seviyelerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri.

	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PBD (%)	NBD (%)	Pozitif LR	Negatif LR
Uterin unilateral çentik	42	67	6	95	1,3	0,8
Uterin bilateral çentik	40	85	12	96	2,6	0,7
Homosistein (>5,11 µmol/l)	80	77	17	98	6,1	0,3
Uterin arter ortalama PI (>1,8)	60	69	10	96	1,9	0,6

PBD: Pozitif belirleyici değer

NBD: Negatif belirleyici değer

LR: Likelihood ratio

20-24 haftalar arası yapılan Doppler USG'de elde edilen UtA tek ya da iki taraflı diastolik çentik, tek ya da iki taraflı anormal UtA PI'ine sahip olguların Doppler skorlarına göre dağılımı tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. 20-24. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler USG bulgularına sahip olguların, Doppler skorlarına göre dağılımı.

	Skor 0 (n=40)	Skor 1 (n=26)	Skor 2 (n=21)	Skor 3 (n=8)	Skor 4 (n=8)
Uterin arter unilateral çentik	0	2	11	6	0
Uterin arter bilateral çentik	0	0	1	2	8
Uterin arter unilateral anormal PI	0	17	11	2	0
Uterin arter bilateral anormal PI	0	0	9	6	8

20-24. gebelik haftalarında hesaplanan Doppler skorları arasındaki gebelik komplikasyonlarının dağılımı tablo 14’de gösterildi. Skor 4’de toplam 8 olgu yer aldı. Bunlardan, iki olguda gestasyonel hipertansiyon, üç olguda preeklampsi ve bir olguda ise IUGR gelişti. Skor arttıkça gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi görülme insidansının arttığı saptandı. Doppler skorları arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,10). Fakat ortalama doğum ağırlığı, skor 4’de diğer skorlara göre daha düşüktü.

Tablo 14. 20-24. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler skorlarına göre gebelik komplikasyonlarının dağılımı ve doğum ağırlıklarının karşılaştırılması.

	Skor 0 (n=40)	Skor 1 (n=26)	Skor 2 (n=21)	Skor 3 (n=8)	Skor 4 (n=8)	p değeri*
Normal gebeler	39	22	17	5	2	
Gestasyonel Hipertansiyon	0	1	0	0	2	
Preeklampsi	0	0	1	1	3	
IUGR	0	1	0	0	1	
Abruptio Plasenta	0	0	0	0	0	
IUMF	0	0	0	0	0	
Preterm Doğum	1	2	3	2	0	
Doğum kilosu (gr) (ortalama±SD)	3375,4± 461,3	3151,8± 637,4	3212,9± 456,5	3351,8± 828,7	2826,4± 441,6	0,10

* Kruskal-Wallis Testi, SD: Standart deviasyon, IUGR: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı, IUMF: İntrauterin Fetal Ölüm

İkinci üçay sonunda maternal kanda ölçülen homosistein seviyeleri Doppler skorları ile karşılaştırıldı (Bkz. Tablo 15) ve farklı Doppler skorları arasında ortalama homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,44$).

Tablo 15. 20-24. gebelik haftaları arası maternal UtA Doppler skorları ile maternal serum homosistein seviyelerinin karşılaştırılması.

	Skor 0 (n=40)	Skor 1 (n=26)	Skor 2 (n=21)	Skor 3 (n=8)	Skor 4 (n=8)	p değeri*
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	4,7 \pm 2,6	4,6 \pm 3,1	4,6 \pm 2,4	6,8 \pm 4,2	5,8 \pm 4,5	0,44

* Kruskal-Wallis Testi

Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak sunulmuştur

İkinci üçayda normal UtA PI'i ($<1,6$) (n=90) ve anormal UtA PI'i ($>1,6$) (n=13) saptanan gebeler arasında serum homosistein seviyeleri açısından fark saptanmadı (sırasıyla; 4,8 \pm 2,9 $\mu\text{mol/l}$, 5,7 \pm 3,7 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,40$). Buna ek olarak, uterin arterlerinde iki taraflı erken diastolik çentiği olmayan kadınlarla (n=92) olan kadınlar (n=11) arasında da homosistein seviyeleri açısından fark saptanmadı (sırasıyla; 4,8 \pm 2,9 $\mu\text{mol/l}$, 5,6 \pm 3,7 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,43$).

20-24. gebelik haftaları arasında bakılan UtA ortalama PI'i, preeklampsi tanısı alan gebelerde normallere göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$). Preeklampsi tanısı alan gebeler ile, normal gebeler arasında homosistein değerleri açısından fark saptanmadı (Bkz. Tablo 16). İkinci üçayda ölçülen maternal serum homosistein ve UtA ortalama PI değerleri gestasyonel hipertansiyon, IUGR ve preterm doğum saptanan gebeler ile tamamen normal gebeler arasında benzerdi (Bkz. Tablo 16).

Tablo 16. 20-24. gebelik haftaları arası ölçülen maternal serum homosistein seviyeleri ve UtA ortalama PI değerleri ile preeklampsi tanısı alan-almayan ve preterm doğum yapan-yapmayan gebelerin karşılaştırılması.

	Preeklampsi (n=5)	Normal (n=98)	p değeri*	Preterm Doğum (n=8)	Normal (n=95)	p değeri*
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	7,5 \pm 5,1	4,8 \pm 2,8	0,18	5,2 \pm 4,8	4,9 \pm 2,8	0,66
Uterin arter PI	2,05 \pm 0,5	1,03 \pm 0,3	0,001	1,17 \pm 0,2	1,07 \pm 0,4	0,18

* Mann-Whitney U Testi

Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak sunulmuştur

İkinci üçayda, UtA ortalama PI ve bilateral çentiklenme ile gestasyonel yaş arasında ilişki saptanmadı (Bkz. Tablo 17).

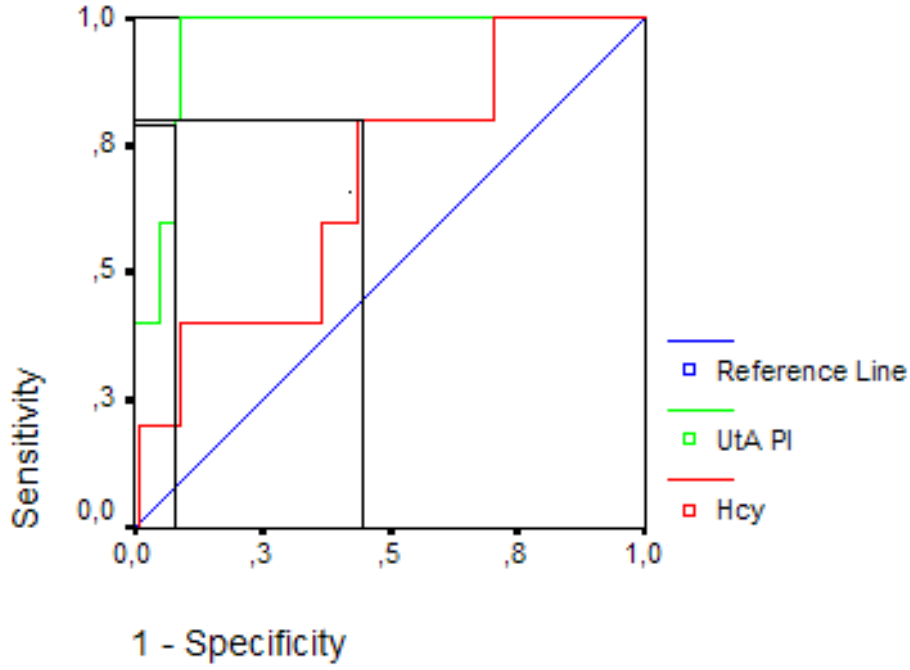
Tablo 17. 20-24 haftalar arası UA PI ortalama, standart deviasyon, 5. ve 95. persantil değerleri ve bilateral diastolik çentik yüzdeleri.

Ortalama Pulsatilité İndeksi						
Hafta	Olgu sayısı	Ortalama	SD	5. persantil	95. persantil	Bilateral çentik (%)
20	16	1,07	0,4	0,59	2,0	6,3
21	25	1,02	0,36	0,54	1,94	4,0
22	29	1,18	0,53	0,49	2,49	13,8
23	20	1,06	0,43	0,46	2,38	15,0
24	13	0,99	0,35	0,45	1,85	15,4

SD: Standart deviasyon

Son olarak 20-24. gebelik haftalarında da, serum homosistein ve UtA PI'i için kullanılacak eşik değerler (cut-off value) ROC eğrisi çizilerek, sırasıyla; homosistein için 4,58 $\mu\text{mol/l}$ ve UtA PI için 1,6 olarak bulundu. Bu sınır değerler kullanılarak ikinci üçayda, UtA'de tek ya da iki taraflı erken diastolik çentik saptanmasının, homosistein ve UtA ortalama PI'i yüksekliğinin, tek başlarına preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif belirleyici değer ve negatif belirleyici değer hesapları yapıldı (Bkz. Tablo 18). UtA'de iki taraflı diastolik çentik saptanmasının preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesi %60, spesifisitesi %92, PBD'i %27, NBD'i ise %97, pozitif likelihood ratio 7,5, homosistein

yüksekliğinin ($>4,58 \mu\text{mol/l}$) preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesi %80, spesifisitesi %55, PBD'i %9, NBD'i %97, pozitif likelihood ratio 1,8 ve UtA ortalama PI ($>1,6$) yüksekliğinin ise preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesi %80, spesifisitesi %93, PBD'i %40, NBD'i %98, pozitif likelihood ratio 11,4 olarak hesaplandı.



Grafik 2. İkinci üçayda, serum homosistein ve UtA PI değerlerine ait ROC eğrileri.

Tablo 18. İkinci üçaydaki UtA Doppler bulguları ve serum homosistein seviyelerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri.

	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PBD (%)	NBD (%)	Pozitif LR	Negatif LR
Uterin unilateral çentik	20	81	5	95	1,0	0,9
Uterin bilateral çentik	60	92	27	97	7,5	0,4
Homosistein ($>4,58 \mu\text{mol/l}$)	80	55	9	97	1,8	0,4
Uterin arter ortalama PI ($>1,6$)	80	93	40	98	11,4	0,2

PBD: Pozitif belirleyici değer

NBD: Negatif belirleyici değer, LR: Likelihood ratio

TARTIŞMA VE SONUÇ

Plasentasyon, gebeliğin ilk üçayında başlayan ve bu zamandaki anormal değişikliklerin gebelik sonuçlarını kötü etkileyebileceği kompleks bir süreçtir. Uygun plasentasyon için maternal ve fetal dolaşım arasında doğru bir adaptasyonun olması gerekir. Optimal fetal gelişime izin veren uteroplasental kan akımının artması için damar resistansının azalması gerekli olan değişimlerden biridir. Plasentasyon sürecindeki anormal değişiklikler erken gebelik kayıplarına veya son üçayda görülebilecek preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterin fetal kayıp veya IUGR ile sonuçlanabilir.

Doppler velosimetri, fetal ve uteroplasental dolaşımdaki akım hızı değişimlerini ve periferel damar direncini değerlendiren non-invazif bir yöntemdir. UtA'e ait Doppler kan akımı dalga formlarının değerlendirilmesi fetoplasental üniteye gelen kan akımının değerlendirilmesini sağlar. Bundan dolayı, UtA Doppler dalga formuna ait RI ve PI değerlerindeki yükselme ve tek ya da iki taraflı erken diastolik çentik varlığı, preeklampsi ve anormal plasentasyonla ilişkili kötü gebelik sonuçlarıyla ilgilidir (6,7,8).

Yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteinemi tekrarlayan gebelik kayıpları, ablasyo plasenta, fetal ölüm, preeklampsi ve IUGR gibi bazı gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur (1,40,43,44).

Cotter ve ark. (2,45), yaptıkları iki ayrı çalışmada, hafif ve ağır preeklampsi olan kadınların ilk üçay sonunda serumda ölçülen homosistein, folat ve vitamin B₁₂ seviyelerini kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Hafif ve ağır preeklampsi olan kadınlarda homosistein düzeyi normotansif kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış (ortalama±SD; hafif preeklampsi:8,4±2,4 µmol/l, kontrol:7,0±1,5 µmol/l, ağır preeklampsi:9,8±3,3 µmol/l, kontrol:8,4±1,9 µmol/l), buna karşılık hem hafif hem de ağır preeklampside ölçülen folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Sonuç olarak, erken gebelikte artmış maternal serum homosistein seviyelerinin, hafif preeklampsi gelişme riskini yaklaşık 4 kat, ciddi preeklampsi gelişme riskini ise yaklaşık 3 kat arttırdığı ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda ise, bu bulguyu destekler şekilde ilk üçay maternal serum homosistein seviyeleri preeklampsi hastalarında (7,02±2,7 µmol/l) normotansif gebelerle (4,3±1,8 µmol/l) karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti. Folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri ise preeklampsi ve normotansif gebeler arasında benzerdi. Bununla beraber gestasyonel hipertansiyon, IUGR tanısını alan ve erken doğum yapan gebeler normal kontroller ile

karşılaştırıldığında, serum homosistein, folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Folat, homosistein metabolizmasında önemli basamaklardan birinde yer alır. Folat eksikliğine bağlı meydana gelebilecek homosistein yüksekliği gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve ablasyo plasenta ile ilişkilidir (4,40,44). Çalışmamızda gebeliğinin ilk üç ayında folat desteği almamış kadınlarda serum homosistein seviyeleri folat desteği almış kadınlara göre anlamlı daha yüksek saptandı. Bu bulgu tüm gebelerin gebeliklerinin ilk üç ayında folat desteği almalarının, gerek homosistein düzeylerini düşürmesi açısından ve gerekse de buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından yararlı olacağını desteklemektedir. Bununla beraber gebelik komplikasyonları ile ilişkili olan homosistein yüksekliğinin ve ikinci üçayda da devam eden düşük plasma homosistein konsantrasyonunu sağlayan ilk üçay folat desteği ile önlenebileceği bildirilmiştir (88) ve bulduğumuz sonuçlarda bu bilgiyi desteklemektedir. Çalışmamızda, folat desteği alan ve almayan kadınlar arasında gebelik komplikasyonları açısından fark saptanmadı. Folat desteği almamış grupta üç olguda preeklampsi gelişirken, folat desteği almış grupta iki olguda preeklampsi gelişti. Ancak bu durumun preeklampsi gelişen hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Preeklampsi gelişen hasta sayısının artması durumunda bu sonuç farklı çıkabilecektir.

Çalışmamızda 11-14 haftalar arası UtA ortalama PI'inde ve bilateral erken diastolik çentik görülme yüzdesinde gestasyonel yaşla uyumlu bir azalma saptandı. Bilateral diastolik çentiklenme prevalansı 11-12. haftalarda %24,7, buna karşılık 13-14. haftalarda %11,7 olarak, UtA PI değeri ise 11-12. haftalarda 1,75, buna karşılık 13-14. haftalarda 1,33 olarak bulundu. Bu bulgu gebelik haftası ilerledikçe, ilk olarak desidual ve ardından yüzeysel myometrial trofoblast invazyonuna bağlı plasental vasküler dirençteki azalmayı destekler. Buna karşılık 20-24 haftalar arası değerlendirmemizde, gestasyonel yaş ile UtA PI'i ve diastolik çentik arasında ilişki saptamadık. Harrington ve ark. 12-16 gebelik haftaları arası değerlendirmelerinde, gestasyonel yaş ilerledikçe uterin arterdeki kan akım hızı ve volümünde anlamlı olarak artma, direnç ve PI'inde ise anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir (7). Bununla beraber Gomez ve ark. (10), 11-14 hafta arası UtA Doppler incelemesinde, gebelik haftası arttıkça bilateral diastolik çentiklenme prevalansında anlamlı bir azalma ve ortalama PI değerinde anlamlı bir düşme saptamışlardır. Bu hemodinamik değişikliklerin, intervillöz dolaşımın gelişmesi ve umbilikal-fetal dolaşımdaki değişikliklerden dolayı, özellikle 13 ve 14.

haftalar arası daha belirgin hale geldiğini vurgulamışlardır. Bilateral çentiklenme prevalansını 13-14. haftada %29,5, buna karşılık 11-12. haftada %48,2 olarak, UtA PI'da ki maksimum azalmanın ise 13-14. gebelik haftalarında olduğunu saptamış ve sonuçta UtA Doppler taraması için en uygun gestasyonel haftanın 13-14. haftalar olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Erken gebelikte, uterin arterlerin Doppler USG ile değerlendirilmesi ve bu yöntemin gebelikte görülen hipertansif hastalıkların öngörüsünde kullanılması günümüze kadar bir çok çalışmada araştırılmıştır. 11-14. gebelik haftaları arası bakılan UtA Doppler ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, Pilalis ve ark. (9), preeklampsi tanısı olan kadınlarda UtA ortalama PI değerini 1,71, preeklampsi öngörüsünde sensitivitesini %23,1, PBD'ini %6,7 olarak bulmuş, Gomez ve ark. (10), ise ortalama PI değerini 2,04, sensitivitesini %24, PBD'ini ise %11,3 olarak bulmuşlardır. Yaptığımız çalışmada ise preeklampsi hastalarında, ilk üçayda UtA ortalama PI değeri 1,7 idi. UtA PI için eşik değer 1,8 olarak alındığında, preeklampsi öngörüsünde sensitivitesi %60, spesifisitesi %69, PBD'i %10, NBD'i ise %96 olarak saptandı.

İlk üçaydaki değerlendirmede maternal serum homosistein seviyeleri ile farklı Doppler skorları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. Doppler skoru arttıkça homosistein seviyelerinde yükselme olduğu saptandı ve homosistein seviyeleri Doppler skor 0'da diğer Doppler skorlarına (skor 1-4) göre anlamlı daha düşüktü. Buna karşılık gebelik komplikasyonları, ortalama doğum ağırlığı, serum folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri açısından Doppler skorları arasında fark yoktu.

Çalışmamızda, ilk üçay sonunda yapılan UtA Doppler incelemesinde saptanan anormal PI'ine ve iki taraflı diastolik çentiklenmeye sahip gebelerde serum homosistein seviyeleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Buna karşılık ikinci üçayda aynı ilişki gösterilemedi. Yapılan bir çalışmada, 22-24. gebelik haftaları arası, anormal PI değerlerine sahip 275 kadın normal PI değerlerine sahip 408 kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve homosistein seviyeleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (89). Sonuçta, çalışmamızdan elde edilen bu bulguya dayanarak, gebeliğin ilk üçayında saptanan yüksek homosistein düzeylerinin UtA Doppler direnç indekslerinde artışa yol açtığı söylenebilir.

İlk üçayda maternal serumda ölçülen homosistein ile uterin arterlerde bilateral diastolik çentik, ortalama PI'i ve Doppler skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Buna karşılık folat seviyeleri ile Doppler belirteçleri arasında ise negatif korelasyon vardı. Bu bulgudan yola çıkarak, homosistein yüksekliği ile ilişkili vasküler hasara bağlı ortaya

çıkabilecek vasküler direnç artışının, Doppler direnç indekslerinde yükselme meydana getirebileceği görüşü ileri sürülebilir. Fakat bu görüşün daha ağır ve daha fazla sayıda gebelik komplikasyonlarının yer aldığı çalışmalarla desteklenmesinin gerekli olduğu kanısındayız.

Gebeliğin ikinci üçayında UtA Doppler indeksleri gebelikte görülen hipertansif hastalıkların öngörüsünde kullanılmaktadır (11,12,13). Harrington ve ark. (16)'nın, 1233 özelliği olmayan olguyu, gebeliklerinin ikinci üçayında Doppler USG ile değerlendirdikleri çalışmalarında, uterin arterlerde iki taraflı erken diastolik çentik varlığının preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesini %54,5, spesifitesini %97,9, PBD'ini %50, NBD'ini ise %98,3, direnç indekslerinden biri olan RI değerinin ise sensitivitesini %77,3, spesifitesini %93,9, PBD'ini %30,9, NBD'ini ise %99,1 olarak bulmuşlardır. Bizim bulduğumuz değerlerde bu çalışmadaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ise, UtA'de iki taraflı erken diastolik çentik saptanmasının preeklampsi öngörüsünde sensitivitesi %60, spesifitesi %92, PBD'i %27, NBD'i ise %97, UtA PI'nin ise preeklampside sensitivitesi %80, spesifitesi %93, PBD'i %40, NBD'i ise %98 olarak hesaplandı. UtA'lerde iki taraflı diastolik çentik saptanır ise preeklampsi gelişiminde likelihood ratio 7,5 iken, anormal PI'i saptandığında likelihood ratio 11,4 olarak bulundu. Sonuçta, elde edilen bu değerlerin, preeklampsi tanısı alan hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılığı düşüktür.

Bulduğumuz sonuçlar hem ilk üçayda hem de ikinci üçayda yüksek spesifite ve yüksek NBD şeklindedir. Bu sonuçlar ilk ve ikinci üçayda normal sınırlarda ölçülen homosistein ve UtA PI'i değerlerine sahip gebelerde preeklampsi gelişme riskinin düşük olduğunu göstermektedir.

Homosistein yüksekliğinin preeklampsinin klinik başlangıcını gebeliğin ikinci üçayında öngörüp öngörmediği konusunda literatürde karşıt birçok görüş yer almaktadır. Yu ve ark. (89), Hogg ve ark. (90), yapmış oldukları çalışmalarında ikinci üçay homosistein seviyeleri açısından preeklampsi hastaları ile normotansif kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu bulgudan dolayı yükselmiş homosistein seviyesinin preeklampsi gelişimi konusunda yararlı bir belirteç olmadığı ve hastalığın klinik başlangıcını öngörmediği yorumu yapılmıştır. Buna karşılık Dekker ve ark. (44), Onalan ve ark. (46), serum homosistein düzeyinin preeklampsi hastalarında anlamlı daha yüksek olduğunu ve homosisteinin preeklampsi öngörüsünde kullanılabileceğini saptamışlardır. Çalışmamızda ise ikinci üçayda ortalama serum homosistein seviyeleri, preeklampsi olan kadınlarda

normotansif kadınlara göre istatistiki anlamlı olmasada yüksekti. Bu durumu preeklampsisi olan kadın sayısının azlığına ve tüm kadınlarda hastalığın hafif şiddette olmasına bağladık.

Yapılan bir çalışmada, toplam 94 gebede, ikinci üçayda UtA Doppler akım hızlarının ve maternal serum homosistein seviyelerinin anormal plasentasyonla ilişkili gebelik komplikasyonlarını (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, IUGR, erken doğum) öngörmedeki yeri ve Doppler skorları ile bu gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır (91). Çalışmada, Doppler skorları arasında UtA PI'i anlamlı olarak farklı bulunmuş (Doppler skoru arttıkça UtA PI değeri artmış), buna karşılık Doppler skoruna göre 5 grup arasında maternal serum homosistein konsantrasyonları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda ise, 20-24. gebelik haftaları arası ölçülen UtA ortalama PI değerleri ile Doppler skorları arasında anlamlı fark saptandı ve Doppler skorlarındaki artışla beraber ortalama PI'nin de arttığı gözlemlendi. Buna karşılık gebelik komplikasyonları ve serum homosistein düzeyleri açısından ikinci üçaydaki Doppler skorları arasında fark yoktu.

Yapılan in vitro çalışmalarda, homosisteinin myometrial kontraksiyonlarda artışa neden olduğu bildirilmiştir (49,50). Bu bulgulardan dolayı, yükselmiş homosistein ile erken doğum arasındaki ilişki çalışmamızda değerlendirildi. Sonuçta, hem ilk üç ayda hem de ikinci üçayda erken doğum yapan ve yapmayan gebeler arasında serum homosistein seviyeleri açısından fark saptamadık ve henüz daha, günümüz bilgileriyle erken doğum ile homosistein arasındaki birliktelik net olarak açıklanamamamıştır.

Çalışmamızda ilk ve ikinci üçayda bakılan UtA ortalama PI değerleri açısından 37 gebelik haftasından önce doğum yapan kadınlarla miadında doğum yapan gebeler arasında anlamlı bir fark saptamadık. Soares ve ark. (92)'nin yaptığı çalışmada, anormal plasentasyonla ilişkili erken doğum yapan gebelerle, miadında doğum yapan gebelerden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış ve bu gebelere ait, ilk üçay UtA Doppler incelemesinde saptanan RI, PI ve bilateral erken diastolik çentik açısından iki grup arasında farkın olmadığı bulunmuştur. Bu bulgudan yola çıkarak, erken doğuma yol açabilecek başarısız trofoblast gelişiminin daha ileriki gebelik haftalarında ortaya çıktığı yorumu yapılmıştır. Fonseca ve ark. (18)'nin yaptığı çalışmada ise, 22-24. gebelik haftalarında ölçülen UtA ortalama PI'nin, 33. gestasyon haftasından önce doğum yapan kadınlarda, 33. gestasyon haftasından sonra doğum yapan kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, ilk ve ikinci üçayda maternal serum homosistein seviyesinin ve UtA Doppler direnç indekslerinin anormal plasentasyonla ilişkili gebelik komplikasyonları

açısından artmış riski belirlemede klinik rolü sınırlıdır. Serum homosistein ve UtA Doppler belirteçlerinin normal olduğu durumlarda, gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişme riski düşüktür. Homosistein, folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri ile UtA Doppler indeksleri arasındaki ilişki net değildir. Homosistein ölçümü ve UtA Doppler kullanılması, her ne kadar düşük derece plasental iskemili vakalarda artmış riski belirlemede klinik rolü sınırlı olsa da, özellikle hastalıkların ağır formlarını belirlemede faydalı olabilir. Hipertansif hastalıklar ve ilişkili komplikasyonlar açısından erken ve geç taramalar profilaktik girişimlere izin verir. Her şeye rağmen ilk ve ikinci üçayda riskli populasyonu belirleme gereği vardır. Gelecekteki çalışmalarda homosistein ve UtA Doppler parametreleri ile diğer tarama testlerinin kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla ortalama UtA PI, klinik risk faktörleri ve değişik biyokimyasal belirteçlerin çok değişkenli analizinin yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1993;60:820-825.
- 2) Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J of Obstet and Gynecol* 2001;185:781-785.
- 3) Burke G, Robinson K, Refsum H, Stuart B, et al. Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med.* 1992;326:69-70.
- 4) Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, Spuijbroek MD, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;66:23-29.
- 5) Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsal D. Uterine artery colour Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:612-619.
- 6) Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-586.
- 7) Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:94-100.
- 8) Papageorghiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, et al. Second-trimester uterine artery Doppler in screening unselected populations: a review. *The Journal of Maternal- Fetal and Neonatal Medicine* 2002;12:78-88.
- 9) Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:135-140.
- 10) Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, et al. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:490-494.

- 11) Coleman MAG, McCowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:7-12.
- 12) Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, et al. The role of color Doppler imaging of uterine arteries at 20 weeks gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:339-345.
- 13) Bower S, Bewlwy S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-83.
- 14) Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, et al. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:18-22.
- 15) Steel SA, Pearce JM, Mcparland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-1551.
- 16) Harrington K, Cooper D, Less C, Hecker K, et al. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-188.
- 17) Van Den Elzen JH, Cohen Overbeck TE, Grobbee DE, Quertero RW, et al. Early uterine artery Doppler velocimetry and outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:328-333.
- 18) Fonseca E, Yu CK, Singh M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Relationship between second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:301-305.
- 19) Dekou V, Whincup P, Papacosta O, Ebrahim S, et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis*. 2001;154:659-666.
- 20) Engbersen AM, Franken DG, Boers GH, Stevens EM, et al. Thermolabile 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet*. 1995;56:142-150.

- 21) Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr.* 1998;128:1336-1341.
- 22) Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:181-190.
- 23) Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:459-469.
- 24) Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy-review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;93:157-165.
- 25) Reis RP, Azinheira J, Reis HP, Bordalo A, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: importance of age and homocysteine levels. *Coron Artery Dis.* 1995;6:851-856.
- 26) Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001;285:2481-2485.
- 27) Hanratty CG, McGrath LT, McAuley DF, Young IS, et al. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart.* 2001;85:326-330.
- 28) Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001;54:197-204.
- 29) Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation.* 1998;98:2520-2526.
- 30) McDowell IF, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr.* 2000;130:369-372.
- 31) Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 1995;24:704-709.

- 32) Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, van der Meulen J. Homocysteine a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:1005-1009.
- 33) Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:660-664.
- 34) Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, et al. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:228-233.
- 35) Kim MH, Kim E, Passen EL, Meyer J, et al. Cortisol and estradiol: nongenetic factors for hyperhomocyst(e)inemia. *Metabolism*. 1997;46:247-249.
- 36) Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG, Adelsberger PA, et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet*. 1992;50:544-550.
- 37) James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:495-501.
- 38) Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Eskes TK. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism. *N Engl J Med*. 1991;324:199-200, Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet*. 1995;345:149-151.
- 39) Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2000;151:862-877.
- 40) de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:1248-1254.
- 41) Leeda M, Riyazi N, de Vries JI, Jakobs C, et al. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:135-139.
- 42) Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, et al. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 1998;69:152-154.

- 43) Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340:9-13.
- 44) Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1042-1048.
- 45) Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:391-394.
- 46) Onalan R, Onalan G, Gunenc Z, Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61:142-148.
- 47) van der Molen E, Verbruggen B, Novakova L, Eskes TK, et al. Hyperhomocysteinaemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107:785-791.
- 48) Owen EP, Human L, Carolissen AA, Harley EH, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for abruptio placentae. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1997;20:359-362.
- 49) Celik H, Ayar A, Tug N. Hyperhomocysteinemia may be a resistance factor in tocolytic treatment with beta mimetics. *Med Hypotheses.* 2003;61:580-582.
- 50) Ayar A, Celik H, Ozcelik O, Kelestimur H. Homocysteine-induced enhancement of spontaneous contractions of myometrium isolated from pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:789-793.
- 51) Rao AK, Kaplan R, Sheth S. Inherited thrombophilic states. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24:3-12.
- 52) den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334:759-762.
- 53) National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1-22.
- 54) Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics.* 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001; p:567-609.

- 55) Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med.* 1999;31:246-252.
- 56) Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998;339:667-671.
- 57) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2002;99:159.
- 58) Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:307-312.
- 59) Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):787-792.
- 60) Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno kKJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics.* 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001;p:174-178.
- 61) Friedman SA, Lindheimer MD: Prediction and Differential Diagnosis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders and Pregnancy*, 2nd ed. Stanford, CT, Appleton & Lange, 1999, p 201.
- 62) Nicolaidis KH, Rizzo G, Hecher K, (Çeviri editörü Doç.Dr.B Hayri Ermiş). *Plasental ve Fetal Doppler.* 2. baskı Parthenon publishing. Mayıs 2002; s36-37.
- 63) Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69:1-7.
- 64) Cunningham FG, Cox K, Gant NF. Further observations on the nature of pressor responsivity to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1975;46:581-583.
- 65) Fitzgerald DJ, Rocki W, Murray R, Mayo G, et al. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 1990;335:751-754.

- 66) D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, et al. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG*. 2004;111:1046-1050.
- 67) Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH. Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:962-968.
- 68) Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone J. Association between susceptibility to pre-eclampsia within families and HLA DR4. *Lancet*. 1989;2:1063-1065.
- 69) Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA, et al. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet*. 1992;50:749-757.
- 70) Bardeguet AD, McNerney R, Frieri M, Verma UL, et al. Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T-lymphocyte subpopulations during early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991;77:859-862.
- 71) Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:499-506.
- 72) Hayashi M. Aetiology of pre-eclampsia and thrombophilic genetic mutations. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:269-271.
- 73) Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 2004;122:369-382.
- 74) Dekker GA, Makovitz JW, Wallenburg HC. Prediction of pregnancy-induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:817-821.
- 75) Jacobson SL, Imhof R, Manning N, Mannion V, et al. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:110-114.
- 76) Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, van Kamp GJ, et al. Total plasma fibronectin as a marker of pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*. 1998;91:383-388.
- 77) Sanchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1991;77:685-688.

- 78) Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:915-920.
- 79) D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, et al. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:540-543.
- 80) Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:430-434.
- 81) Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1996;275:1113-1117.
- 82) Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997;337:69-76.
- 83) Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG.* 2000;107:382-395.
- 84) Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998;338:701-705.
- 85) Sekizuka N, Hasegawa I, Takakuwa K, Tanaka K. Scoring of uterine artery flow velocity waveforms in the assessment of fetal growth restriction and/or pregnancy-induced hypertension. *J Maternal Fetal Invest* 1997;7:197-200.
- 86) Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, et al. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev.* 1987;15:45-52.
- 87) American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm Labor. Technical Bulletin No. 206, 1995.
- 88) López-Quesada E, Vilaseca MA, González S. Homocisteína y gestación [homocysteine and pregnancy] (in Spanish with English abstract). *Med Clin* 2000;115:352-356.

- 89) Yu CK, Lakasing L, Papageorghiou AT, Spencer K, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler and mid-trimester maternal plasma homocysteine in subsequent preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:134-139.
- 90) Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, Dubard MB, Goldenberg RL. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:805-809.
- 91) López-Quesada E, Vilaseca MA, Vela A, Laila JM. Perinatal outcome prediction by maternal homocysteine and uterine artery Doppler velocimetry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113:61-66.
- 92) Soares SC, Fratelli N, Prefumo F, Bhide A, et al. First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:146-149.