



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

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ BULUNAN
FETÜSLERE SAHİP GEBELERDEKİ
ÇÖZÜNÜR FMS-BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1 (sFlt-1),
PLASENTAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (PlGF) DÜZEYLERİ İLE
ÇÖZÜNÜR FMS-BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1 (sFlt-1) /
PLASENTAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (PlGF) ORANLARI VE BU
DEĞERLERDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DOĞUM ZAMANI,
MATERNAL-FETAL KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNDEKİ
PROGNOSTİK DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve EROL DENİZ

Antalya, 2020



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

**İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ BULUNAN
FETÜSLERE SAHİP GEBELERDEKİ
ÇÖZÜNÜR FMS-BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1 (sFlt-1),
PLASENTAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (PlGF) DÜZEYLERİ İLE
ÇÖZÜNÜR FMS-BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1 (sFlt-1) /
PLASENTAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (PlGF) ORANLARI VE BU
DEĞERLERDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DOĞUM ZAMANI,
MATERNAL-FETAL KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNDEKİ
PROGNOSTİK DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Merve EROL DENİZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim İnanç MENDİLCİOĞLU

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Sistemi tarafından desteklenmiştir.

(Proje No:TTU-2019-4143)

Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana her zaman destek olan ve büyük emek veren değerli hocam Prof. Dr. İbrahim İnanç Mendilcioğlu'na teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca bana her zaman destek olan Prof. Dr. Sebahat Özdem, Dr. Öğr. Üyesi İkbâl Özen Küçükçetin, Uzm. Dr. Serdar Kaya ve Uzm. Dr. Başak Kaya'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen, üzerimde çok büyük emekleri olan en başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Abdullah Boztosun olmak üzere değerli hocalarıma şükranlarımı sunuyorum.

Bulduğumuz ortamı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve her türlü fedakarlığı yapan canım annem ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dünyama girdikleri andan itibaren yüzümü güldüren, hayatımın anlamları canım oğlum Ahmet Mustafa ve sevgili eşim Uzm. Dr. Alparslan Deniz'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Merve EROL DENİZ

Nisan-2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar Dizini.....	iv
Tablolar Dizini.....	v
Şekiller Dizini.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği.....	2
2.1.1. Tanımlamalar ve Standartlar.....	2
2.1.2. Sınıflandırma.....	7
2.1.3. Etiyoloji.....	8
2.1.4. Patofizyoloji.....	14
2.1.5. Tanı.....	16
2.1.6. Yönetim.....	18
2.1.7. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekeller.....	22
2.1.8. Önleme.....	23
2.2. Anjiyogenik ve Anti-anjiyogenik Faktörler.....	26
2.2.1. sFlt-1 Tanımı ve Sağlıklı Gebedeki Değerleri.....	26
2.2.2. PlGF Tanımı ve Sağlıklı Gebedeki Değerleri.....	27
2.2.3. sFlt-1/PlGF Oranı ve Sağlıklı Gebedeki Değerleri.....	28
2.2.4. sFlt-1/PlGF Oranının Obstetride Kullanım Alanları.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇLAR.....	87
7. ÖZET.....	88
8. ABSTRACT.....	90
9. KAYNAKLAR.....	92

KISALTMALAR

AC	Abdominal Çevre
ACOG	Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
ADAM	Bir Disintegrin ve Metalloproteinaz
AGA	Gestasyonel Yaşa Göre Normal
ANGI-2	Angiopietin-2
APGAR	Aktivite-Kalp Atımı-Çevresel Uyarılara Tepki-Görünüm-Solunum
BPD	Biparietal Çap
CMV	Sitomegalovirus
CPR	Serebroplasental Oran
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DV	Duktus Venosus
EFW	Tahmini Fetal Ağırlık
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FL	Femur Uzunluğu
HC	Baş Çevresi
HELLP	Hemoliz, Yükselmiş Karaciğer Enzimleri, Düşük Platelet
hPL	İnsan Plasental Laktojeni
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IOM	Amerika Tıp Enstitüsü
IUGG	İntrauterin Gelişme Geriliği
LGA	Gestasyonel Yaşa Göre Büyük
MCA	Orta Serebral Arter
NICE	İngiltere Ulusal Klinik Uygulamaları Mükemmeliyet Enstitüsü
NST	Nonstres Test
PAPP-A	Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A
PI	Pulsatilité İndeksi
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
RCOG	Kraliyet Jinekoloji ve Obstetri Derneği
SD	Standart Sapma
S/D	Sistol/Diyastol
sEng	Çözünür Endoglin
sFlt-1	Çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1
SGA	Gestasyonel Yaşa Göre Küçük
sKDR	Çözünür Kinaz Etki Alanı Reseptörü
SUMMIT	Çoklu Mikro besin Takviye ile Müdahale Denemesi Çalışma Grubu
TEMED	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF-B	Transforme Edici Büyüme Faktör Beta
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
2.1. Delphi konsensüsüne göre IUGG tanımı	4
2.2. Tek canlı doğumu temel alan gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri	6
2.3. Güncel rehberlere göre gebelikte vitamin ve mineral desteği	25
2.4. Sağlıklı gebelerdeki sFlt-1, PlGF düzeyleri ve sFlt-1/PlGF oranları	29
2.5. Gestasyonel hafta aralığına göre sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF persantil analizi	31
4.1. İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri	46
4.2. İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları	47
4.3. IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içerisinde doğum, 3 hafta içerisinde doğum, 2 hafta içerisinde doğum yapan ve yapmayanların sFlt-1, PlGF düzeyleri ve sFlt-1/PlGF oranlarının ortalamaları	49
4.4. Doğumu öngörmeye en iyi sFlt-1/PlGF sınır değerleri ve bu değerlerin sınır değer 38 ile karşılaştırması	58
4.5. Preeklampsi ile birliktelik gösteren ve göstermeyen intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri	60
4.6. Preeklampsi ile birliktelik gösteren ve göstermeyen intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları	61
4.7. Anormal Doppler bulguları olan ve olmayan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri	64

4.8.	Anormal Doppler bulguları olan ve olmayan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları	65
4.9.	Erken ve geç intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri	68
4.10.	Erken ve geç intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları	69
4.11.	Yenidoğan ünitesinde yatışı olan ve olmayan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri	72
4.12.	Yenidoğan ünitesinde yatışı olan ve olmayan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları	73

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
4.1. Box-and-whisker-plots, sFIt-1/PlGF oranının IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum yapan ve yapmayan gruplardaki logaritmik dağılımını göstermektedir.	50
4.2. Box-and-whisker-plots, sFIt-1/PlGF oranının IUGG tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum yapan ve yapmayan gruplardaki logaritmik dağılımını göstermektedir.	50
4.3. Box-and-whisker-plots, sFIt-1/PlGF oranının IUGG tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğum yapan ve yapmayan gruplardaki logaritmik dağılımını göstermektedir.	51
4.4. İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğumu öngören 1. kan örneğine göre en iyi sFIt-1/PlGF sınır değeri	52
4.5. İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğumu öngören 1. kan örneğine göre en iyi sFIt-1/PlGF sınır değeri	52
4.6. İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğumu öngören 1. kan örneğine göre en iyi sFIt-1/PlGF sınır değeri	53
4.7. İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğumu öngören 2. kan örneğine göre en iyi sFIt-1/PlGF sınır değeri	54
4.8. İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğumu öngören 2. kan örneğine göre en iyi sFIt-1/PlGF sınır değeri	54

4.9.	İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğumu öngören 2. kan örneğine göre en iyi sFlt-1/PlGF sınır değeri	55
4.10.	İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğumu öngören en iyi ortalama sFlt-1/PlGF sınır değeri	56
4.11.	İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğumu öngören en iyi ortalama sFlt-1/PlGF sınır değeri	56
4.12.	İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğumu öngören en iyi ortalama sFlt-1/PlGF sınır değeri	57
4.13.	A Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının preeklampsi ile birliktelik gösteren ve göstermeyen gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki değerini açıklamaktadır. B Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının preeklampsi ile birliktelik gösteren ve göstermeyen gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki logaritmik dağılımını açıklamaktadır.	62
4.14.	A Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının anormal Doppler bulguları olan ve olmayan gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki değerini açıklamaktadır. B Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının anormal Doppler bulguları olan ve olmayan gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki logaritmik dağılımını açıklamaktadır.	66
4.15.	A Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının erken ve geç IUGG gruplarındaki 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki değerini açıklamaktadır. B Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının erken ve geç IUGG gruplarındaki 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki,	70

1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki logaritmik dağılımını açıklamaktadır.

- 4.16. A** Box-and-whisker-plots, sFIt-1/PlGF oranının yenidoğan ünitesine yatışı olan ve olmayan gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki değerini açıklamaktadır. 74
- B** Box-and-whisker-plots, sFIt-1/PlGF oranının yenidoğan ünitesine yatışı olan ve olmayan gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki logaritmik dağılımını açıklamaktadır.
- 4.17.** Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra doğuma kalan gün sayısı arasındaki korelasyonu göstermektedir. 75
- 4.18.** Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile APGAR 1. dakika skoru arasındaki korelasyonu göstermektedir. 76
- 4.19.** Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile APGAR 5. dakika skoru arasındaki korelasyonu göstermektedir. 76
- 4.20.** Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyonu göstermektedir. 77
- 4.21.** Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile doğum haftası arasındaki korelasyonu göstermektedir. 77
- 4.22.** Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile sistolik tansiyon arasındaki korelasyonu göstermektedir. 78
- 4.23.** Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile diyastolik tansiyon arasındaki korelasyonu göstermektedir. 78
- 4.24.** Kaplan-Meier grafiği ve log-rank testi fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden 79

sonra doğuma kalan gün sayısını göstermektedir. sFlt-1/PlGF oranı 12,075 alınmıştır.



1. GİRİŞ

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG), fetal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan patolojik bir olay varlığında fetüsün genetik olarak olması gereken boyutuna ve biyolojik potansiyeline erişememesi durumudur. IUGG tüm gebeliklerin %10, monokoryonik ikiz gebeliklerin %15 kadarını etkileyen ciddi bir klinik problemdir (1). İntrauterin gelişme geriliğinin maternal, fetal, plasental ve çevresel faktörler olmak üzere birçok nedeni vardır. İntrauterin gelişme geriliği, erken doğum ve ilişkili komplikasyonlardan sonra perinatal ölümlerin ikinci en sık nedenidir (2). İntrauterin gelişme geriliğine sahip fetüsler artmış perinatal morbidite ve mortalite riski ile birlikte dir. İntrauterin gelişme geriliği olan fetüslerde perinatal mortalite normal gelişim gösteren fetüslere göre 8-10 kat daha fazla artmıştır ve intrapartum fetal distress, neonatal hipoglisemi, hipotermi ve polisitemi gibi ciddi morbiditeye %50-75 oranında rastlanmaktadır (3). Bu nedenlerle intrauterin gelişme geriliği olan fetüse sahip gebeler yüksek riskli gebelerdir ve yakın antenatal takip gerektirmektedir.

Günümüzde intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüslerin takip ve doğum zamanlanmasında altın standart kabul edilen bir yöntem yoktur. Bu konuda ultrasonografi, Doppler ve kardiyotokogram gibi testler kullanılmaktadır ancak bu testlerin takip ve doğum zamanlamasında güvenilirliği istenilen düzeyde değildir. Bu alanda birçok çalışma yapılmıştır ve yayınlanmıştır. Plasental faktörlerden olan çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1), plasental büyüme faktörü (PlGF) düzeylerinin ve sFlt-1/PlGF oranlarının intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde değişiklikler gösterdiği ve sFlt-1/PlGF oranının doğum zamanına yakın yükseldiğine dair yayınlar mevcuttur (4,5,6).

sFlt-1, plasental anti-anjiyogenik bir faktördür, sinsityotrofoblastlar tarafından üretilir (7). PlGF ise plasental anjiyogenik bir faktördür, ekstrasvillöz trofoblastlar tarafından sentezlenir (8). Plasental perfüzyon bozukluklarında sFlt-1 düzeyleri artar, PlGF düzeyleri ise azalır (9). Sonuç olarak plazma sFlt-1/PlGF oranı artar.

Bizim çalışmamızın amacı IUGG bulunan fetüslere sahip gebelerdeki sFlt-1, PlGF düzeyleri ile sFlt-1 / PlGF oranları ve bu değerlerdeki değişikliklerin doğum zamanı, maternal-fetal komplikasyonlar üzerindeki prognostik değerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

2.1.1. Tanımlamalar ve Standartlar

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) konusunda, terminoloji, etiyoloji ve tanısal kriterler için tam bir fikir birliği yoktur ve intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde optimal yönetim ve doğum zamanlamasının ne zaman olacağı da tartışmalıdır.

İntrauterin gelişme geriliği, fetal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan patolojik bir olay varlığında fetüsün genetik olarak olması gereken boyutuna ve biyolojik potansiyeline erişememesi durumudur. Ultrasonografi kullanılarak tahmin edilen fetal ağırlığın o gestasyonel yaşa özel eşik değerin altında olduğu durum olarak tanımlanır. Büyüme eğrilerinde anormal büyüme hızı izlenir. Gestasyonel yaşa göre küçük fetüs (SGA) ile gelişme geriliği olan fetüsü ayırt etmek önemlidir çünkü gestasyonel yaşa göre küçük fetüs konstitüsyonel olarak küçük fakat büyüme hızı normaldir. Gestasyonel yaşa göre küçük fetüslerde perinatal morbidite ve mortalitede artış yoktur (10).

IUGG tüm gebeliklerin %10, monokoryonik ikiz gebeliklerin %15 kadarını etkileyen ciddi bir klinik problemdir. İntrauterin gelişme geriliğinin maternal, fetal, plasental ve çevresel faktörler olmak üzere birçok nedeni vardır. İntrauterin gelişme geriliği, erken doğum ve ilişkili komplikasyonlardan sonra perinatal ölümlerin ikinci en sık nedenidir (2). İntrauterin gelişme geriliğine sahip fetüsler artmış perinatal morbidite ve mortalite riski ile birlikte. İntrauterin gelişme geriliği olan fetüslerde perinatal mortalite normal gelişim gösteren fetüslere göre 8-10 kat daha artmıştır ve intrapartum fetal distress, neonatal hipoglisemi, hipotermi ve polisitemi gibi ciddi morbiditeye %50-75 oranında rastlanmaktadır (3).

İntrauterin gelişme geriliği için literatürde birçok tanımlama bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olanı tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 10. persantilin altında olmasıdır. 1963'te Lubchenco ve arkadaşları (11) belirli bir gebelik haftasında beklenen fetal boyutun normal değerlerini ortaya koymak için

gebelik yaşı ile doğum ağırlıklarının ayrıntılı karşılaştırmalarını yayınlamışlardır. 1967'de Battaglia ve Lubchenco (12) gebelik yaşına göre küçük bebekleri 10. persantilin altında olarak tanımlamışlardır. 1984'te Seeds (13) doğum ağırlığının 5. persantilin altında olmasına dayanan bir tanım öne sürmüştür. 1969'da Usher ve McLean (14), fetal büyüme standartlarının ortalama yaşa göre boy sınırlarının ± 2 standart sapmayla tanımladığı değerlere dayandırılması gerektiğini ileri sürmüştür.

Literatürde IUGG'yi tanımlamak tahmini fetal ağırlığın $<10\%$, $<5\%$, $<3\%$, $<2,5\%$, $<1\%$ persantil olduğu çeşitli tanımlamalar kullanılmıştır. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG), 2000 yılında yayınladığı bülten 12'de IUGG'yi tahmini fetal ağırlığın 10. persantilin altında olması olarak tanımlamıştır (15). Kraliyet Jinekoloji ve Obstetri Derneği (RCOG) ise 2002 yılında yayınladığı bültende intrauterin gelişme geriliğini tahmini fetal ağırlığın 10. persantilin altında olarak tanımlamıştır (16). 2015 yılında Kuzey Amerika Obstetri ve Jinekoloji Kliniği IUGG'yi fetal ağırlığın 10. persantil altında olması, umblikal arter Doppler indekslerinde yükselme, orta serebral arter Doppler indeksinde azalma veya serebroplasental oranda azalma olarak tanımlamıştır (17). 2016'da IUGG'yi uluslararası fikir birliği ile tanımlamak için Delphi konsensüsü yayınlanmıştır. Bu konsensüs ile erken IUGG'yi (<32 . gestasyonel hafta) tanımlamak için 3 parametre belirlenmiştir: Abdominal çevre (AC) ölçümünün 3. persantil altında olması; tahmini fetal ağırlığın 3. persantil altında olması ve umblikal arterde end-diastolik akım kaybı; AC ölçümünün veya tahmini fetal ağırlığın 10. persantil altında olması ve umblikal arter ya da uterin arter Doppler pulsatilite indeksi (PI) değerinin 95. persantil üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Geç IUGG'yi (≥ 32 . gestasyonel hafta) tanımlamak için ise 2 parametre belirlenmiştir: AC ölçümünün ya da tahmini fetal ağırlığın 3. persantil altında olması; AC ölçümünün veya tahmini fetal ağırlığın 10. persantil altında olması, AC ölçümü veya tahmini fetal ağırlıktaki değişimin büyüme çarkında 2 çeyreği geçmesi, serebroplasental oranının 5. persantil altında olması veya umblikal arter Doppler PI değerinin 95. persantil üzerinde olması olarak tanımlanır (18). (Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. Delphi konsensüsüne göre IUGG tanımı (18).

(Gordijn ve ark, 2016)

ERKEN IUGG (<32. Gestasyonel Hafta)	GEÇ IUGG (≥32. Gestasyonel Hafta)		
AC ölçümünün 3. persantil altında olması	AC ölçümünün ya da EFW değerinin 3. persantil altında olması		
EFW değerinin 3. persantil altında olması ve umbilikal arterde end-diyastolik akım kaybı	AC ölçümünün ya da EFW değerinin 10. persantil altında olması		Serebroplasental oranın 5. persantil altında olması veya umbilikal arter Doppler PI değerinin 95. persantil üzerinde olması
AC ölçümünün veya EFW değerinin 10. persantil altında olması ve umbilikal arter ya da uterin arter PI değerinin 95. persantil üzerinde olması	veya AC ölçümündeki veya EFW değerindeki değişimin büyüme çarkında 2 çeyreği geçmesi	+	

İntrauterin fetal büyüme maternal, plasental ve fetal faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. Plasenta anne ile fetus arasındaki transfer organıdır. Plasentadan salgılanan birçok faktör ve hormon fetal büyümeye katkıda bulunur. İnsan plasental laktojeni (hPL), diğer adıyla koryonik somatotropin fetal büyümeyi destekler. Diyabetik annelerde artmış düzeyleri makrozomik fetüslere neden olur. Annede ise insülin direncine neden olarak plasentadan glikozun geçişini kolaylaştırır. Plasental leptin ve ghrelin de fetal büyümede etkilidir. İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüslerde leptin düzeyi düşük, ghrelin düzeyi yüksek saptanmıştır (19). Gebeliğin orta ve geç dönemlerinde karaciğer ve diğer dokularda üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) fetal büyümeyi otokrin, parakrin ve endokrin etkileri ile düzenler. İnsülin ve IGF-1, hücre büyüme ve farklılaşmasını güçlü bir şekilde uyarır (20). Pankreas gelişim yetersizliği ve glukokinaz inaktive mutasyonlarında fetüslerde ağır büyüme geriliği görülür.

İntrauterin fetal büyüme evrelere ayrılmıştır. İlk 16 haftada hiperplazinin başlangıç evresi gerçekleşir ve hücre sayısındaki hızlı artış ile karakterizedir. 32. haftaya kadar uzayan ikinci evre ise hem hücresel hiperplazi hem de hipertrofiyi içerir. 32. haftadan sonra fetal büyüme hücresel hipertrofi aracılığı ile olur ve bu evre sırasında önemli miktarda yağ ve glikojen depolanması meydana gelir (21).

Bu üç büyüme evresine karşılık gelen büyüme oranları 15. haftada 5gr/gün, 24. haftada 15-20 gr/gün, 34. haftada 30-35 gr/gündür (22).

Term bir bebek maternal, fetal ve plasental olumsuz etkenlerin yokluğunda ortalama 3,300 gram, 50 cm boyunda, 35 cm baş çevresi, baş çevresinden 1.5-2 cm az göğüs çevresi ile doğar (23). Bu ortalama değerler maternal, plasental, fetal etkenler ile anne ve babanın antropometrik ölçümlerine göre değişkenlik gösterir.

Lubchenco LO ve arkadaşları (24) tarafından 1966'da ilk intrauterin büyüme eğrisi denizden 1,600 metre yükseklikteki Denver kentinde yapılmıştır. Çalışmanın zayıf yanı denizden yüksek bölgede yapılması olsa da 1,600 metrenin büyümeyi pek etkilemediği, doğum ağırlığında azalmanın daha çok 2,000 metre üzerindeki yükseltilerde görüldüğü bildirilmektedir. Bu eğrilerde boy ve ağırlık 10. persantil altında ise SGA, 90. persantil üzerinde ise gestasyonel yaşa göre büyük (LGA), 10-90 arasında ise gestasyonel yaşa göre normal (AGA) olarak sınıflandırılmaktadır. Bunun dışında istatistiksel açıdan dağılımlara göre intrauterin ölçümlerin standart sapması (SD) kullanılabilir. Ortalamaya göre -2 SD ve + 2 SD arası AGA, -2 SD altı SGA ve +2 SD üstü ise LGA olarak yorumlanır.

Brenner ve arkadaşları (25) 1976'da Cleveland'daki yenidoğan siyahi çocuklar ve Kuzey Carolina'daki çocukları incelemiş ve bir büyüme eğrisi tanımlamıştır.

ABD'de 1996'da Alexander ve arkadaşları (26) tarafından 3.134.879 tekil canlı doğumu temel alan gebelik yaşına göre düzeltilmiş bir doğum ağırlıkları persantilleri yapılmıştır. Bu ulusal ölçek olarak kabul edilmiştir. Bu ölçek tablo 2.2.'de görülmektedir. Bu popülasyon bazlı çalışmalarda görülen farklı sonuçlar ırk, köken, sosyoekonomik faktörlere bağlanmıştır. Bu nedenle büyüme eğrisi elde etmek için nasıl bir standart popülasyonun seçilmesi gerektiği net olarak tanımlanamamıştır.

Ülkemiz için tüm veriler ve bu konudaki tartışmalar değerlendirildiğinde Türk Neonatoloji Derneği'nin Aytuğ Atıcı koordinatörlüğünde yaptığı çok merkezli çalışmada yayınlanan büyüme eğrileri göz önüne alınabilmekle birlikte, daha uygun bir seçenek henüz bulunamadığından, kısıtlılıkları bilinerek bebek verileri güncel bir intrauterin veya postnatal büyüme eğrisine işaretlenerek izlenebilir

(27). Fetüs ve yenidoğanların beklenen gelişime ulaşp ulaşamadıklarını değerlendirmek için bireyselleştirilmiş büyüme standartlarını hesaplayan formüller geliştirilmiştir fakat bu formülleri uygulamanın sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir (28).

Fetal büyüme hızı ile ilgili bilinenlerin çoğu doğum ağırlığı standartlarına bağlıdır ve bunlar gerçek fetal büyüme hızını yansıtmamaktadır. Çünkü bunlar fetal ağırlığın normal seyrettiği son noktalar olan doğum kiloları baz alınarak yapılmıştır ve gerçek fetal gelişim hızını göstermemektedir. Fetal büyüme hızı, seri sonografik ölçümlerle hesaplanabilir.

Tablo 2. 2. Tek canlı doğumu temel alan gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri (26).

(Alexander, 1996)

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

2.1.2. Sınıflandırma

İntrauterin fetal büyüme evrelere ayrılmıştır. İlk 16 haftada hiperplazinin başlangıç evresi gerçekleşir ve hücre sayısındaki hızlı artış ile karakterizedir. 32. haftaya kadar uzayan ikinci evre ise hem hücresel hiperplazi hem de hipertrofiyi içerir. 32. haftadan sonra fetal büyüme hücresel hipertrofi aracılığı ile olur ve bu evre sırasında önemli miktarda yağ ve glikojen depolanması meydana gelir. Bu büyüme paterni doğrultusunda IUGG simetrik ve asimetrik olmak üzere iki çeşide ayrılır.

Simetrik IUGG, gebeliğin erken döneminde meydana gelen bir sebepten dolayı olmaktadır (29). Bu dönem fetal büyüme evrenin hiperplazi dönemine denk gelir ve hasar organ boyutlarında simetrik bir azalmaya neden olur. Hem baş çevresinde hem de karın çevresinde simetrik bir azalma durumu olur. Kimyasal maruziyet, viral enfeksiyonlar, anöploidi simetrik IUGG yapan sebeplere örnek olarak verilebilir (29).

Asimetrik IUGG, gebeliğin geç döneminde meydana gelen bir sebepten dolayı olmaktadır. Bu dönem fetal büyüme evresinin hipertrofi dönemine denk gelir ve hücre boyutları küçülür. Karaciğer depolarının azalmasına bağlı olarak fetal karın çevresinde küçülme izlenir. Baş çevresi (HC), biparietal çap (BPD), femur uzunluğu (FL) gebelik haftası ile uyumlu olarak izlenir. Preeklampsi, plasenta dekolmanı, kötü beslenme asimetrik IUGG yapan sebeplere örnek olarak verilebilir.

1977 yılında Campbell ve Thoms (30) IUGG olan fetüsleri baş/abdomen çevresi oranını (HC/AC) bakarak tanımlamışlardır. Yaklaşık 500 normal fetüsü incelemişler ve HC/AC oranı normlarını oluşturmuşlardır. Bu normları kullanarak uteroplasental yetmezlik riski altında olan 31 fetüsü incelemişlerdir. Asimetrik IUGG olarak HC/AC oranı %95'in üzerinde olan fetüslerin %70'ini tanımlamışlardır. Sonuç olarak fetüsleri, simetrik ve asimetrik olarak ayırt etmişlerdir.

IUGG, tanı anındaki gestasyonel haftaya göre sınıflamalara ayrılır:

-Çok erken başlangıçlı IUGG, 29. gebelik haftasından önce tanı alan fetüsler için kullanılır (18).

-Erken başlangıçlı IUGG, 29-32. gebelik haftaları arasında tanı alan fetüsler için kullanılır (18).

-Geç başlangıçlı IUGG, 32. gebelik haftasından sonra tanı alan fetüsler için kullanılır (18).

2.1.3. Etiyoloji

IUGG'nin etiyolojisi maternal, fetal ve plasental sebepler olmak üzere 3 ana başlık altında toplanmıştır (31):

-Maternal sebepler: maternal nütrisyonel hastalıklar, maternal böbrek hastalıkları, maternal vasküler hastalıklar, maternal trombofilik hastalıklar, maternal otoimmün hastalıklar, maternal kronik hipoksi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, madde bağımlılığı.

-Fetal sebepler: kromozomal anöplodiler, konjenital malformasyonlar, fetal enfeksiyonlar, teratojen maruziyeti, çoğul gebelikler.

-Plasental sebepler: plasenta dekolmanı, plasenta previa, velamentöz plasenta.

Maternal Sebepler

Maternal vasküler hastalıklar:

Maternal vasküler hastalıklar, uteroplasental perfüzyonun azalması ile IUGG'lerin %30'una neden olmaktadır. Maternal vasküler hastalıklar gebeliğin erken döneminde anormal uterin Doppler değerleri ile kendini gösterebilir. 2000'den fazla gebeyi içeren bir çalışmada gebeliğin erken döneminde anormal uterin Doppler değerleri ile kendini gösteren maternal vasküler hastalıklar; preeklampsi, IUGG ve preterm doğum ile ilişkiliydi (32). Maternal damar hastalıkları özellikle süperempoze preeklampsi ile birlikte olduğunda IUGG'ye neden olur. Erken başlangıçlı preeklampsi ve kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi büyümeyi en olumsuz etkileyen nedenlerdendir. Preeklampsi, IUGG'ye sebep olabilir ve IUGG preeklampsinin şiddetinin bir göstergesi olabilir (33).

İskemik kalp hastalığı olan gebelerde IUGG, preterm doğum ve prenatal mortalitenin arttığını 2013 yılında Roos-Hesselink ve arkadaşları (34) göstermiştir.

Maternal trombofilik hastalıklar:

Trombofililer kalıtsal ve edinsel olarak ikiye ayrılmaktadır. Edinsel trombofililerden olan antifosfolipid antikor sendromu, lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikorlar ve beta-2-glikoprotein-1; IUGG, tromboembolik hastalıklar, abortus, fetal kayıp ve preeklampsi gibi olumsuz durumlara yol açmaktadır (35). Bu iki darbe hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu hipotez endotel hasarını intervillöz trombozun izlediğini öne sürmektedir.

Kalıtsal trombofililer olan faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz enzim mutasyonlarının IUGG ile ilişkisi gösterilememiştir (36).

Maternal nütrisyonel bozukluklar:

Gebelik boyunca yetersiz kilo alımı IUGG ve preterm doğum ile ilişkilidir (37). Açık bir şekilde malnütrisyon yok ise beslenme takviyelerinin gebelerde fetal ağırlığı arttırdığına ve IUGG şüphesi olan olgularda sonuçları iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar yoktur (38).

Maternal böbrek hastalıkları:

Kronik böbrek yetmezliği, genellikle altta yatan hipertansif bir hastalığa ya da damar hastalığına bağlıdır. Kronik nefropatiler, IUGG ile birliktelik gösterir (39).

Maternal otoimmün hastalıklar:

Maternal otoimmün hastalıklardan birisi olan sistemik lupus eritematozus, doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sık görülür. Hastalığın klinik bulgularından sorumlu otoantikorlar kadınlarda infertiliteye, tekrarlayan düşüklere, preeklampsi ve eklampsiye neden olabilir. Bu antikorlar transplasental geçtiklerinde ise fetüste intrauterin büyüme geriliği, fetal bradikardi, hidrops ya da intrauterin ölüme neden olabilir (40).

Maternal pregestasyonel diyabet:

Maternal pregestasyonel diyabetli gebelerde IUGG, konjenital malformasyonlara ya da ilerlemiş damar hastalığına bağlı olabilir. Pregestasyonel diyabetli gebelerde IUGG görülme sıklığı, nefropati ve retinopati görülmesiyle artar (41). Ancak pregestasyonel diyabetli gebelerde ilerlemiş damar hastalığının görülme sıklığı azdır ve pregestasyonel diyabetin asıl etkisi fetal aşırı büyümedir.

Madde bağımlılığı ve sigara:

Sigara, uteroplasental kan akımını azaltarak ve fetal oksijenizasyonu bozarak IUGG'ye neden olur. Sigara kullanımı 3,5 kat IUGG riskinde artışa neden olur. IUGG ile ilişkilendirilen diğer etkenler alkol, kokain ve narkotiklerdir (29).

Maternal kronik hipoksi:

Akciğer hastalıklarına (kontROLSÜZ astım, kistik fibrozis), kardiyak hastalıklara (siyanotik konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği) ve hematolojik bozukluklara (orak hücreli anemi, talasemiler) bağlı görülen kronik maternal hipoksi fetal gelişimde azalma ile ilişkilidir (42).

Fetal Sebepler**Kromozomal Anöploidiler:**

Trizomi 13,18,21 özellikle erken başlangıçlı IUGG'ye neden olmaktadır. Trizomili fetüslerin plasentalarının tersiyer villuslarında küçük müsküler arterlerin sayısı azalmıştır (43). IUGG ve fetal anomali varlığında kromozomal anomali sıklığı %10-40 arasındadır. Fetal anomali yokken IUGG varlığında kromozomal anomali sıklığı %2'dir. Erken gelişen IUGG'lerin %25'i kromozomal anomali ile birliktedir. En sık görülen trizomi 21'dir. Trizomi 21'de fetal büyüme kısıtlılığı hafiftir. Trizomi 18'de ise fetal büyüme kısıtlılığı ciddidir.

Van Vugt ve arkadaşlarının (44), 13.074 anomalili fetüste yaptığı bir çalışmada, IUGG sıklığı %22 olarak tespit edilmiştir. Snijders ve arkadaşları (45) tarafından yapılmış 17-39 gebelik haftaları arasında 458 intrauterin gelişme geriliği olan fetüse sahip gebelere yapılan fetal kan örnekleme sonucunda 89 fetüste (%19) kromozomal defekt saptanmıştır ve bunların çoğunu trizomi 18'li olgular

oluşturmuştur. Khoury ve arkadaşlarının (46) yaptığı çalışmada 13.000 majör anomali bulunan fetüste IUGG sıklığı %22 olarak saptanmış ve bunların çoğunu trizomi 18'li olgular oluşturmuştur. Sickler ve arkadaşları (47) IUGG ve polihidroamniyozu bulunan 39 vakanın 36 tanesinde (%92) majör anomali ve 15 tanesinde (%38) kromozomal anöploidi saptamıştır.

Konjenital malformasyonlar:

Konjenital kalp hastalığı, diafragma hernisi, abdominal duvar defektleri, renal agenezi veya displazi, anensefali gibi malformasyonlar IUGG ile ilişkilidir (48).

Konjenital enfeksiyonlar:

Konjenital enfeksiyonlar intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüslerin %5-15 kadarında görülür (49). Malarya enfeksiyonu eritrositlerin hasarlanmasına neden olarak fetüse zayıf oksijen ile besin transferine yol açar ve vasküler obstrüksiyona sekonder IUGG'ye sebep olur. Viral enfeksiyonlar; plasentit, vasküler endotel lezyonları, fetal viremi ile birlikte direk hücre çoğalması inhibisyonu, obliteratif anjiyopati ve sitolize sebep olabilir. Viral enfeksiyonlardan rubella, sitomegalovirus, herpes, varisella ve immün yetmezlik virüsü etiyolojide daha sık izlenirken parazitik enfeksiyonlardan toksoplazma, sifiliz, malaria daha sık izlenir. Bakteriyel enfeksiyonlar ise etiyolojide daha nadir görülür. Ancak tüberküloz, listeria, klamidy, mikoplazma gibi bakteriyel enfeksiyonların IUGG'ye neden olduğu bildirilmiştir (50).

Virüsler arasında CMV, doğrudan sitoliz, nekroz ile fonksiyonel hücrelerin kaybına neden olur. Ardından mononükleer infiltrasyon, fibrozis ve kalsifikasyon meydana gelir. Virüslerle immünglobulinlerin yaptığı kompleksler hasarı ağırlaştırarak hücre yapısını bozar ve IUGG'ye sebep olur. CMV enfeksiyonlarına yaklaşık %40 oranında IUGG eşlik etmektedir (51-54). Konjenital CMV enfeksiyonun bulguları; mikrosefali, koryoretinit, intrakraniyal kalsifikasyon, hepatosplenomegali ve trombositopenidir. Rubella, hücre bölünmesini ve sayısını azaltır, küçük damarların endotelini yıkarak vasküler yetmezliğe neden olur. Konjenital rubella sendromu olan fetüslerde yaklaşık %60 oranında IUGG

görülebilmek (55-57). Konjenital rubella enfeksiyonunda mikrosefali, sağırılık, glokom, katarakt ve kardiyovasküler sistem anomalileri gözlenir.

Plasental villuslarda %20'lik hasarın olması belirgin olarak düşük doğum ağırlığıyla sonuçlanmaktadır (58-62).

Teratojen maruziyeti:

İlacın teratojenik etkisi; ilacın kendi teratojenitesi, ilaç metabolizmasıyla ilgili bireysel genetik yatkınlıklar, ilacın veriliş zamanı, ilacın dozu, ilacın tedavi süresi gibi faktörlere bağlıdır. Teratojenik ilaçlardan antineoplastikler (siklofosfamid), antiepileptikler (valproat) ve antitrombotikler (warfarin) IUGG nedeni olarak bulunmuştur (29).

Çoğul gebelikler:

Erken doğumun yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle çoğul gebeliklerde diğer gebeliklere kıyasla ölü doğum oranı beş kat, neonatal ölüm oranı ise yedi kat daha yüksektir. Çoğul gebeliği olan bir kadının preterm doğum yapma olasılığı altı kat, 32. gebelik haftasından önce doğurma olasılığı ise 13 kat daha yüksektir. Çoğul gebeliklerde kısa ve uzun dönem morbidite de artmıştır. 32. gebelik haftasından önce doğan ikizlerde ciddi intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalazi aynı haftada doğan tekil bebeklere göre iki kat daha sık görülmektedir ve bu çoğul gebeliklerdeki artmış serebral palsi oranını da açıklamaktadır (63). Çoğul gebelikte IUGG sıklığı da tekil gebeliklere göre artmıştır (29). Çoğul gebelikte IUGG sıklığı ikiz gebeliklerde %25'e, üçüz ve dördüz gebeliklerde ise %60'a ulaşır. Özellikle monokoryonik ikiz gebelikler, dengesiz plasental dağılım ve ikizden ikize transfüzyon sendromu nedeniyle IUGG riski altındadırlar. 28-30. haftaya kadar çoğul gebeliklerdeki fetüsler, tekil gebeliklerdeki fetüslere benzer olarak büyürler, fakat bu dönemden sonra büyüme hızı %15-20 kadar azalır (64). Fetüs sayısı arttıkça daha sık IUGG görülür; ikiz gebeliklere kıyasla üçüz gebeliklerde fetüsün normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmaması sebebiyle IUGG daha sık görülmektedir (65). Fetal redüksiyon sonrası ikize indirgenen gebelerde ise spontan ikiz gebeliklere kıyasla daha sık IUGG olduğu görülmüştür (66).

Plasental Sebepler:

Plasenta, iki farklı organizmadan kaynaklanan hücrelerden oluşan, kısa biyolojik ömrü olan kompleks bir organdır. Fetal besin maddelerinin ve metabolik ürünlerinin transportunu ve oksijen-karbondioksit değişimini sağlar. Ayrıca büyüme faktörleri, sitokinler ile hormonların sentez ve salınımında etkin bir rol oynar.

Maternal-fetal dolaşım ve plasenta arasındaki etkileşimler fetüsün gelişimi için çok önemlidir. Bu etkileşim, trofoblastik dalga migrasyonu olarak adlandırılan fizyolojik sürecin sonucunda oluşur. Spiral arterlerin invazyonunda trofoblastlar rol alır. İnterstisyel trofoblastlar spiral arteriollerini sararak onları invazyona hazırlar. Endovasküler trofoblastlar ise spiral arteriollerini invaze eder. Bunların sonucunda endovasküler yapıda değişimler meydana gelir. Bu vasküler hareket 2 dalga şeklinde meydana gelir:

- a. Birinci dalga hareketi: İlk 12 haftada gerçekleşir. Desidua ile intramyometrial bölüme kadar olan spiral arteriollerde invazyon meydana gelir.
- b. İkinci dalga hareketi: 16-18. haftada gerçekleşir. Endovasküler invazyonun spiral arterlerin intramyometrial bölümüne kadar ilerlerleyip müküler ve elastik bariyerin kaybedildiği, lokal vazokonstriktör ajanlara duyarlılığın azalması ile birlikte akıma karşı düşük damar direncinin meydana geldiği evredir (67).

Trofoblastik migrasyon sırasında, spiral arterlerin müküler ve elastik kısımlarının destrüksiyonu olmazsa yetersiz plasantasyon olur ve akıma karşı direncin arttığı bir bölge oluşur. Böylece, intervillöz alanın beslenmesi azalır ve vazokonstriktör elementler daha fazla etkili olur. Anormal plasantasyon, spiral arteriollerin myometrial kısımlarına trofoblastik invazyonun olmadığı zaman ortaya çıkan durum olarak tanımlanır (68). Bu vasküler değişimdeki hatanın IUGG ve preeklampsideki temel patoloji olduğu düşünülmektedir (69). Azalmış utero-plasental perfüzyon, maternal vasküler hastalıklarla ilişkilidir ve gelişme geriliği olan fetüslerin yaklaşık %25-30'unda görülür. Azalmış utero-plasental perfüzyon, anomalili olmayan fetüslerde en sık görülen IUGG sebebidir (70).

Anormal plasental gelişim sonucunda plasental yetmezlik meydana gelmektedir. Tüm gebeliklerin %3'ünde plasental yetmezlik görülür. Plasental yetmezlik tekil gebeliklerdeki IUGG'nin büyük çoğunluğundan sorumludur. Plasental dolaşım ve

transport sistemlerindeki hasar plasenta kitlesinde ve fonksiyonunda göreceli azalmaya ve IUGG'ye sebep olur (71).

Desidua dendritik hücre aktivasyonu optimal immün yanıtı katkıda bulunarak fetoplasental gelişimi destekler. Feto-maternal aralıktaki immünolojik bozukluklar da IUGG'ye neden olur. Cappeletti ve arkadaşları (72) yaptığı çalışmada IUGG ile komplike gebelerde dolaşımdaki dendritik hücre sayısının ve aktivasyonunun azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir.

Plasenta akreata, inkreata, perkreatada anormal plasental invazyon görülür bu da fetüsün suboptimal beslenmesine sebep olur. IUGG'nin diğer plasental nedenleri arasında plasenta dekolmanı, plasenta akreata, plasental infarkt, plasenta sirkumvallata ve plasental hemanjiom yer alır (73).

Sato ve arkadaşları (74) IUGG'li fetüslerle normal fetüsleri karşılaştırmıştır ve IUGG'li fetüslerde kronik villitis ve plasental infarkt prevalansını yüksek bulmuştur.

Neonatal morbidite ve mortalite açısından intrauterin gelişme geriliği olan fetüsün prognozunu belirlemek için etiyolojik faktörlerin gösterilmesi önemlidir.

2.1.4. Patofizyoloji:

Maternal-fetal dolaşım ve plasenta arasındaki etkileşimler fetüsün büyümesi için çok önemlidir. Bu üç kompartman arasındaki dengesizlik IUGG gelişimine sebep olur.

IUGG'nin en sık sebebi plasental yetmezliktir. IUGG gelişimi ve şiddeti plasental yetmezliğin geliştiği gebelik haftası ve plasental yetmezliğin şiddeti ile orantılıdır. Trofoblastik invazyon myometriumun desidual bölümüyle sınırlı kaldığında spiral ve radial arterler düşük dirençli damarlara dönüşemez (75-76). Hipoksinin indüklediği anjiyogenezin yetersiz kalması ve vazoaaktif madde salınımının artması plasental otoregülasyonu bozar. Maternal-plasental yatakta görülen plasental infarktlar, villöz obliterasyon ve fibrozis plasental vasküler direnci arttırarak maternal-fetal plasental perfüzyon bozukluğuna yol açmaktadır (77).

Plasental yetmezlik hafif düzeyde ise oksijen ve glikoz transferi bu durumdan çok etkilenmez ve fetal ihtiyaçlar karşılanabilir. Plasental yetmezliğin şiddeti arttıkça plasentaya oksijen transferi eşik değerin altına düşer, fetal oksijenlenme azalır ve

fetal hipoglisemi ile sonuçlanır (78). Hafif hipoglisemide fetal pankreastan glukagon salınımı artar. Karaciğerden glikojenin glikoza yıkımı başlar ve fetüste az olan glikojen depoları hızla tükenir (79). Plasentadan besin transportu kötüleştikçe hipoglisemi derinleşir. Fetal kas proteinleri glukoneogenez için kullanılır ve temel aminoasitler tükenir (80-81). Oksidatif metabolizma ve besin transportunun giderek azalması sonucunda fetal beyin ve kalpte laktat üretimi artar.

Bazı hücrel transport proteinlerinin ve sodyum/hidrojen pompalarının down regülasyonu hücre fonksiyonlarının bozulması sonucunda laktik asidemi ve baz açığının artmasına sebep olur. Bu da adipoz dokunun kaybı ve hipertrigliseridemi ile sonuçlanır. Fetal glikoz ve aminoasit düzeylerindeki azalma, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinde azalmaya yol açarak fetal büyüme ve gelişme sürecindeki down regülasyondan sorumludur (82). Tüm bu metabolik bozuklukların sonucunda fetüs ve plasenta potansiyel büyüklüklerine ulaşamaz ve çoğu fetal organ sisteminde değişiklikler izlenir.

Plasental yetmezliğe bağlı olarak fetal kardiyovasküler sistemde erken ve geç olmak üzere iki şekilde cevap ortaya çıkar. Erken cevap, besinlerin hayati organlara yönlendirilmesini sağlayan kompensatuar bir süreçtir. Umblikal ven kan akımında azalma plasental yetmezliğin erken kardiyovasküler bulgularından biridir (83). Umblikal ven aracılığı ile oksijen ve besinden zengin kan ilk önce karaciğere gelir. Umblikal vendeki kan hacminde azalma sonucunda duktus venosus ile kalbe giden kan miktarı artar (84). Besinden ve oksijenden zengin kan karaciğeri atlayarak foramen ovale aracılığıyla sol ventriküle geçer. Pulmoner vasküler yatakta artan direnç sağ ventrikül ön yükünü artırır (85). Fetal hipoksemiye sekonder serebral vasküler yatakta gelişen vazodilatasyon sol ventrikül ön yükünü azaltır. Periferik arterlerde ise direnç artar. Sonuç olarak duktus venosus ile kalbe gelen artar ve foramen ovaleden sol ventriküle geçen kan miktarı artar. Bu duruma redistribüsyon denir. Redistribüsyonda amaç miyokardın ve serebral dolaşımın kan akımını arttırmaktır.

Geç cevapta redistribüsyon etkisiz hale gelir, dekompansement süreç başlar ve bunun sonucu olarak kardiyovasküler sistemde bozulma meydana gelir. Kalpte azalmış ön yük ve merkezi venöz basınçta artışın sonucu olarak kalp atım

hacminde belirgin azalma görülür. Umbilikal dolaşımda diyastolde akım kaybı, venöz sistemde belirgin olarak akımda azalma görülür (86). Son dönemde triküspit yetmezliği ile birlikte kardiyak dilatasyonu takiben fetüsün kaybı görülür (87).

IUGG ile beraber kronik hipoksemisi olan fetüslerde santral sinir sistemi matürasyonu gecikmektedir. Santral sinir sisteminde fetal kalp atım kontrolünün gecikmesi ile birlikte fetal hareketlerde azalma, bazal kalp atım hızında yükselme, kısa ve uzun dönem variabilitede azalma ve kalp atım reaktivitesi gelişiminde gecikme görülür (88-89).

Plasental yetmezlik sonucunda endokrin sistemde de değişiklikler görülür. Pankreas hücre fonksiyonunda bozulma, hipotiroidizm görülür. Tiroid hormon reseptörleri down regüle olur. Kortikotropin serbestleştirici hormon, adrenokortikotropik hormon, kortizolde belirgin artış izlenirken, D vitamini ve osteokalsinde azalma izlenir.

Hematolojik sistemde ise hipoksemiye bağlı artan eritropoetin salınımı ekstramedüller hematopoez yoluyla eritrosit yapımını arttırır (90-91). Bu sayede oksijen taşıma yeteneği artar. Endotelin, vazopressin, norepinefrin, vazooaktif intestinal peptit ve atrial natriüretik peptidin dolaşımdaki miktarının artışı asit-baz metabolizmasında bozulmaya yol açar (92). Asideminin şiddetine bağlı olarak bağışıklık sistemi hücrelerinin sayısında azalma izlenir. IUGG'li yenidoğanlarda enfeksiyona yatkınlığın sebebini bu durum açıklar. Gelişen progresif metabolik asidemi; azalmış renal perfüzyon sonucu görülen oligohidroamniyoz, fetal solunum ve hareket kaybı ile ilişkili olup perinatal mortaliteyi arttırmaktadır.

2.1.5. Tanı

IUGG tanısı gebelik yaşının doğru tayin edilmesi, hastadan anamnez alarak risk faktörlerinin belirlenmesi, maternal fizik muayene ve fetal USG ile konulur. İlk trimesterde baş-popo mesafesi (CRL) gebelik yaşının doğru tayin edilmesinde en güvenilir parametredir. Gebelik yaşının geç tayini için birçok parametre üzerinde çalışılmıştır. Transserebellar çap ölçümü ile gebelik yaşının geç dönemde tayin edilmesi en etkin ve kolay yöntemdir. Gebelik haftası ilerledikçe gestasyonel yaş tahmininin doğruluğu azalmaktadır; ilk trimester ölçümlerinde $\pm 0,7$ hafta olan

doğru tahmin aralığı, üçüncü trimester sonlarında $\pm 3-4$ haftaya ulaşabilmektedir (93).

Maternal risk faktörlerinin tayini için anamnez çok önemlidir. Anamnez, IUGG'ye neden olabilecek etiyolojik faktörlerin belirlenmesi ve geçmiş obstetrik öykünün bilinmesini sağlar. Büyüme kısıtlılığı olan fetüs doğurma öyküsü olan gebelerde tekrarlama oranı %20'dir (94).

Fizik muayenede seri uterus fundus yüksekliği ölçümleri IUGG tanısında tek başına yeterli değildir fakat fetal büyümeyi değerlendirmede yardımcıdır. Uterus fundusunun üst sınırından simfizisin üst kenarına kadar olan mesafe ölçülür. 18-30. gestasyonel haftalarda bu ölçüm yaklaşık olarak 2 haftalık bir yanılma payı ile gebelik haftasına karşılık gelir. Ölçülen değer beklenen değerden 2-3 cm az ise fetal büyüme kısıtlılığı düşünülür (95). Obezite ve uterin myomlar uterus fundus yükseklik ölçümünün IUGG'li fetüsü tespit etmedeki duyarlılığını etkileyen faktörlerdir. Seri fundus yüksekliği ölçümleri IUGG'li fetüsleri belirlemek için basit, güvenli ve ucuz bir tarama yöntemidir. Sparks ve arkadaşları (96) bu yöntemin IUGG'li fetüsleri saptamada %35'den az duyarlılığı, %90'dan fazla özgüllüğü olduğunu belirtmişlerdir.

Ultrasonografi günümüzde IUGG tanısı ve izleminde kullanılan temel araçtır. Tahmini fetal ağırlığın tespitini, IUGG tanısını, tipini ve fetal büyümenin takibini sağlar. En doğru ultrasonografi değerlendirmesi için standardize ölçümler vardır (97-101). Bunlar BPD, HC, AC ve FL'dir. Bu ölçümler ile tahmini fetal ağırlığı hesap eden birçok formül bulunmaktadır. Bu formüllerden Hadlock tahmini fetal ağırlığın hesabı için yaygın olarak kullanılmaktadır (100). Bu formüllerle tahmini fetal ağırlık hesaplanır ve büyüme eğrisi üzerinden persantiline bakılır. 2-4 hafta aralıklar ile yapılan ultrasonografi yardımıyla fetal büyüme değerlendirilir.

Tahmini fetal ağırlık 10. persantilin altında fakat amniyon mayi normal, fetal anatomi normal, fetal büyüme hızı normal ise SGA olarak adlandırılır. AC, IUGG saptanmasında en duyarlı ölçümdür (102-103). Abdominal bölgedeki yağ dokusunun azalması, karaciğer boyutunun azalması ve fetüste glikojen depolarının azalması sonucunda IUGG'de AC küçük ölçülür. 10. persantilin altındaki AC ölçümünün, doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan bebekleri saptama duyarlılığı %72,9-94,5; özgüllüğü ise %50,6-83,8'dir (104).

Biyometrik oranlardan HC/AC ve FL/AC oranı IUGG tanısında önem taşır (105). IUGG tanısı için en yüksek pozitif öngörü değeri %62 ile yükselmiş HC/AC oranı için bildirilmiş olmakla birlikte bu parametre de IUGR tanısı için tek başına yeterli değildir (106).

Ultrasonografi ile fetal biyometrik ölçümlerin yanında amniyon ve plasenta da değerlendirilebilir. Plasental yetmezlik sonucu fetal hipoksemi gelişir ve renal perfüzyon azalır. Azalmış bu renal perfüzyona bağlı oligohidroamniyoz görülür. IUGG'li fetüslerin %85'inde oligohidroamniyoz saptanmıştır (107).

IUGG'li fetüslerin tanı dışında takibinde de ultrasonografiden yararlanılır. Fetal iyilik halini gösteren testlerden biri olan biyofizik profil ultrasonografi ile değerlendirilir. Asit baz değişikliklerine karşı fetal davranıştaki fizyolojik ve bireysel değişimleri biyofizik profil gösterir.

IUGG'li fetüslerde ultrasonografi ile değerlendirilen bir diğer test umbilikal arter Doppleridir. IUGG yönetiminde Doppler kullanılması standart olarak önerilmektedir. ACOG, IUGG takibinde umbilikal arter Doppler kullanılmasının klinik sonuçları iyileştirdiğini belirtmiştir (22). Plasental yetmezliğin ilk bulgusu umbilikal arter direncinde artıştır. Plasental yetmezliğin geç bulgusu ise umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı ve ters akımdır. IUGG'de umbilikal arter Dopplerinin yanında orta serebral arter (MCA) Doppler ve duktus venozus Doppleri de önem taşır. Plasental yetmezliğin neden olduğu IUGG'lerde erken değişiklikler umbilikal ve MCA gibi periferik damarlarda saptanırken; geç değişiklikler duktus venozus, aortik, pulmoner damarlarda saptanır (108).

2.1.6. Yönetim

IUGG'li fetüslerde perinatal morbidite ve mortalite artmıştır (3). Bunun için IUGG'li fetüsler prepartum ve intrapartum dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde optimal yönetim ve doğum zamanlamasının ne zaman olacağı da tartışmalı bir konudur. Doğum için en uygun zamana fetüsün durumuna ve gestasyonel haftaya bakarak karar verilir. Prematüriteye bağlı neonatal komplikasyonlar, fetal asidemiden kaynaklanan ölüm riski ve çoklu organ hasarı gibi nedenlerden dolayı doğum kararı verirken birçok faktör göz önünde bulundurulur.

IUGG'li fetüslerde fetal iyilik halinin değeriendirilmesi için biyofizik profil, non-stres test, Doppler velosimetresi gibi birçok test kullanılır.

Biyofizik Profil: Uygulanabilirliğinin kolay olması ve biyofizik profil skorunun normal olması durumunda fetal ölümün nadir olması nedeniyle IUGG'li fetüslerin takibinde yaygın kullanılmaktadır. Biyofizik profil, IUGG'li fetüslerde değışen asit baz dengesinin sonucunda ortaya çıkan bireysel ve fizyolojik cevabı en iyi şekilde yansıtır. Cosmi ve arkadaşlarının (109) yaptığı çalışmada anormal biyofizik profil, perinatal mortalite ve serebral palsy ile ilişkili bulunmuştur. IUGG'li vakaların %20-30'unda akut bozulmadan bir hafta önce oligohidroamniyoz belirlenmektedir (110-112). 18 randomize çalışmayı içeren bir meta analizde amniyotik mayi indeksinin 5 cm'den az olması düşük 5.dakika Aktivite-Kalp Atımı-Çevresel Uyarılara Tepki-Görünüm-Solunum (APGAR) skoru ile ilişkili bulunmuştur (113). IUGG'li fetüslerde hipoksi ve azalmış renal perfüzyon fetal idrar üretiminin azalmasına bu da amniyotik mayide azalmaya neden olur. Kaur ve arkadaşları (114), 1000 gr altında 48 IUGG'li preterm fetüsün doğum zamanını belirlemek için günlük biyofizik profili ile fetüsleri değeriendirmişler, biyofizik profil skoru 27 fetüste 8, 13 fetüste 6 olmasına rağmen 21 fetüste asidoz saptanmış ve 6 tanesinin ise öldüğünü belirtmişlerdir. Çalışmadaki yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik insidansının yüksek olması preterm IUGG'li fetüslerin değeriendirilmesine bağlanmıştır.

Non-stres Test: Non-stres test (NST), fetal kalp hızı değışimlerinin ve uterin aktivitenin kardiyotokograf kullanılarak kaydedilmesiyle oluşur. Fetal kalp hızı santral sinir sisteminin olgunlaşması ve oksijen düzeyi ile ilgilidir. Reaktif NST, 32. gebelik haftasının üzerinde 20 dakikalık takip süresi içinde en az 15 saniye süren fetal kalp hızında 15 atımlık en az iki adet hızlanma olması durumudur. Reaktif NST, fetüsün iyi olduğunun göstergesidir. Ciddi hipoksi durumunda periferik kemoreseptör ve baroreseptörlere gelen sinyaller parasempatik yanıtı tetikler ve deselerasyonlara neden olur. IUGG'nin geç döneminde fetal asidemi santral sinir sistemine ve miyokarda etki ederek fetal kalp hızı variabilitesinin kaybına ve fetal kalp hızında deselerasyonlara neden olur. Yüksek riskli gebelerde

yapılan çalışmalarda olumsuz sonuçların saptanmasında NST'nin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen yanlış pozitiflik oranının %50 olduğu görülmüştür (115).

Umblikal Arter Doppleri: IUGG yönetiminde Doppler kullanılması standart olarak önerilmektedir. ACOG, IUGG takibinde umblikal arter Doppler kullanılmasının klinik sonuçları iyileştirdiğini belirtmiştir (22). Plasental yetmezliğin ilk bulgusu umblikal arter direncinde artıştır. Plasental yetmezliğin geç bulgusu ise umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı ve ters akımdır. Umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım varlığında kötü fetal sonuçlar görülürken, normal umblikal arter Doppler bulgularında nadir fetal ölüm ve morbidite saptanır ve böyle IUGG'li fetüslerde neden genellikle konstitüsyoneldir (116). Umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı ve ters akım akut bozulmadan 1 hafta önce meydana gelir. Asidozlu fetüslerin %40 kadarında bu umblikal akım paternleri görülmüştür (117).

Plasental damarların %30'u etkilenince umblikal arterde sistol/diyastol (S/D) oranı artar, %50'si etkilenince umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı görülür, %60-70'i etkilenince umblikal arterde ters akım meydana gelir.

IUGG'li fetüslerin periferik ve santral dolaşım damarlarındaki anormal Doppler bulgularının değişimi ve sırası şöyledir (118):

- İlk bulgu fetal ultrasonografi ile AC ölçümünün küçük bulunmasıdır.
- Umblikal arter Dopplerinde S/D oranı artar.
- MCA Dopplerinde S/D oranı azalır.
- Umblikal arter Dopplerinde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım izlenir.
- Miyokard disfonksiyonu görülür.
- Duktus venozus Dopplerinde ters a dalgası izlenir.

Orta Serebral Arter Doppleri: Plasental yetmezlik sonucu gelişen fetal hipoksemiye sekonder serebral vasküler yatakta gelişen vazodilatasyon serebral arter direncinde azalmaya neden olur. Bu yanıt beyin koruyucu etki olarak adlandırılır. Beyin koruyucu etkinin ortaya çıkması IUGG'nin ağırlaştığını gösterir. Cosmi ve arkadaşlarının (109) yaptığı çalışmada akut bozulmadan 2

hafta önce fetüslerin %80'inde beyin koruyucu etki görülürken diğer bir çalışmada ise bu etki fetüslerin %50'sinden azında görülmüştür.

Duktus Venozus Doppleri: Plasental yetmezliğe erken cevap olarak umbilikal vendeki kan hacminde azalma sonucunda duktus venozus ile kalbe giden kan miktarı artar. Besinden ve oksijenden zengin kan karaciğeri atlayarak foramen ovale aracılığıyla sol ventriküle geçer. Pulmoner vasküler yatakta artan direnç sağ ventrikül ön yükünü artırır. Fetal hipoksemiye sekonder serebral vasküler yatakta gelişen vazodilatasyon sol ventrikül ön yükünü azaltır. Periferik arterlerde ise direnç artar. Sonuç olarak duktus venozus ile kalbe gelen kan miktarı artar ve foramen ovaleden sol ventriküle geçen kan miktarı artar. Bu duruma redistribüsyon denir. Geç cevapta ise redistribüsyon ve kardiyak kompliyans bozulur. Bunun sonucunda sağ ventrikülde diyastol sonu basınç artar. Fetal venöz sistemde ileri akımda belirgin azalma görülür ve bunun sonucunda duktus venozus kan akımı azalır. Bu da duktus venozus Dopplerinde a dalgası yokluğu veya ters a dalgası şeklinde kendini gösterir. Bunların görülmesi fetal asidemi riskini artırır (119-123).

IUGG vakaların % 90'ında biyofizik profili değişiklikleri görülmesinden 48-72 saat önce duktus venozus (DV) Doppleri anormallikleri görülür (124). Gözlemsel çalışmalar erken başlangıçlı IUGG'de DV Dopplerinin ve biyofizik profilinin entegre kullanımını önermektedir. Bu, IUGG yönetiminde risk değerlendirmesinde daha etkin görülmektedir (125). DV'de akım yokluğu ve ters akım varlığı artmış perinatal morbidite, perinatal ve neonatal mortalite ile ilişkilidir (119-123). IUGG'li fetüslerin takibi ve yönetimi tartışmalı bir konudur. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır ve hala çalışmalar devam etmektedir. Fetal iyilik halini gösteren testlerden IUGG takibinde ve doğum zamanlamasında hangisinin altın standart olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Fetal iyilik halini gösteren testlerin uzun dönemde nörolojik sekel riskini azalttığına dair kanıt bulunamamıştır. Baschat ve arkadaşları (126) yaptıkları çalışmada büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin 2. yıldaki nörolojik gelişimlerinin en iyi doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre öngörüldüğünü göstermişlerdir. Mevcut en iyi çalışmalara dayanarak IUGG yönetimi Doppler bulguları ve gestasyonel yaşa göre

yapılmaktadır (127). IUGG'li fetüs 32. gebelik haftası öncesinde ve umbilikal arter Doppleri normal ise 2-3 haftalık takipler ile yönetilir. Umbilikal arterde direnç artışı var ise 1-2 haftalık biyofizik profili ve Doppler takipleri ile yönetilir. MCA Dopplerinde PI düşük ve ya serebroplasental oran (CPR) düşük ise haftalık Doppler ve biyofizik profili takipleri ile yönetilir. Umbilikal arterde end-diyastolik akım kaybı ve aortik isthmusta ters akım var ise gebe hospitalize edilir, haftada 2 kez Doppler ve biyofizik profili ile takip edilir. Umbilikal arterde ters akım, duktus venozusta direnç artışı veya ters a dalgası, oligohidroamniyoz varlığında gebe hospitalize edilir, günlük kardiyotokogram, Doppler ve biyofizik profili ile takip edilir (128).

IUGG'li fetüs 32. gebelik haftası sonrasında ve umbilikal arterde direnç artışı var ise haftalık Doppler ve biyofizik profili ile takip önerilir. MCA Dopplerinde PI düşük, CPR düşük veya uterin arter PI yüksekliği mevcut ise haftada 2-3 kez Doppler ve biyofizik profili ile takip edilir (17).

30. gebelik haftası ve üzerinde umbilikal arterde ters akım var ise, >32-34. gebelik haftasında umbilikal arterde diyastolik akım kaybında, anormal duktus venozus Doppleri varlığında (PI >95. persantil, a dalgası yokluğu veya ters a dalgası), tekrarlayan deselerasyonlarda ve kısa dönem variabilitenin <29. gestasyonel hafta için <3,5 ms, ≥29. gestasyonel hafta için <4 ms olması durumlarında doğum kararı verilir (17).

2.1.7. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekeller

İntrauterin gelişme geriliğine sahip fetüslerde perinatal morbidite ve mortalite riski artmıştır. İntrauterin gelişme geriliği olan fetüslerde perinatal mortalite normal gelişim gösteren fetüslere göre 8-10 kat daha fazla artmıştır. İntrapartum fetal distress, düşük APGAR skoru, kordon pH'ının 7'den az olması ve buna bağlı mekonyumlu ve hipoksik doğma riski, postpartum entübasyon ihtiyacı, neonatal sepsis, neonatal nöbet geçirme riski, neonatal hipoglisemi, hipotermi, hiponatremi, hipokalsemi ve polisitemi görülme riski artmıştır. İntrauterin gelişme geriliği, erken doğum ve ilişkili komplikasyonlardan sonra perinatal ölümlerin ikinci en sık nedenidir (2).

İntrauterin gelişme geriliğinin maternal, fetal, plasental ve çevresel faktörler olmak üzere birçok nedeni vardır (31). Bu nedenlere bağlı olarak perinatal mortalite ve morbidite riski değişmektedir.

Özellikle çok erken doğan preterm IUGG'li fetüsler neonatal morbidite ve mortalite açısından çok riskli bir grubu temsil eder (129-130). IUGG'li fetüsler uzun dönemde büyüme gecikmesi ve nörolojik bozukluklar açısından risk altındadır. Uzun dönem sonuçlara bakıldığı zaman, çalışmalar zeka düzeyinde çok hafif bir azalmadan (istatistiksel anlamlı ancak klinik anlamı yok) (131), serebral palside ciddi bir risk artışına (132) kadar geniş spektrumda sonuçlar bildirmişlerdir. Kötü sonuçlar özellikle ileri derecede preterm fetüslerde ve umbilikal kan akımında patoloji saptananlarda gözlemlenmiştir (133-134).

Fetal büyüme kısıtlılığında, suboptimal beslenmenin geç dönemde hipertansiyon, ateroskleroz, tip 2 diyabet ve metabolik bozukluk gelişimiyle ilgili olduğunu gösteren birçok yayın vardır (135).

2.1.8. Önleme

IUGG'nin önlenmesi; maternal tıbbi durumların, ilaçların ve beslenmenin uygun hale getirilmesiyle sağlanabilir. Sigaranın bırakılması önerilir. Sigara fetal büyümeyi doz bağımlı etkiler. IUGG'nin önlenmesinde besin desteğini içeren birçok çalışma yapılmıştır. Yetersiz beslenen kadınlarda mikro besleyici desteğin faydalı olup olmadığı tartışmalıdır (29). Çoklu Mikro besin Takviye ile Müdahale Denemesi Çalışma Grubu (SUMMIT) çalışmasında 32000 Endonezyalı gebeye mikro besleyici destek ve ya yalnızca demir ve folat tabletleri verilmiştir. Mikro besleyici desteği alan gebelerden doğan bebeklerde mortalite, düşük doğum ağırlığı riski azalmıştır ve motor ve kognitif gelişmeler artmıştır (136). Tersine Liu ve arkadaşları 18.775 nullipar gebeye randomize olarak yalnızca folik asit, folik asit ve demir ya da folik asit, demir, mikro besleyici destek vermişlerdir. Folik asit ve demir, mikro besleyici destekten bağımsız olarak üçüncü trimesterde anemi riskini %30 azalttığı bulunmuş fakat diğer maternal ve neonatal sonuçlara etkisi izlenmemiştir (29). Gebelikte vitamin ve mineral desteğine ilişkin öneriler yönergeler göre farklılıklar göstermektedir. DSÖ; gebelikte yeterli ve dengeli beslenme sağlandığı durumda A, B6, C, D, E vitaminleri ile çinko ve iyot

desteğini gebelere rutin olarak önermezken, ACOG, RCOG, Amerika Tıp Enstitüsü, İngiltere Ulusal Klinik Uygulamaları Mükemmeliyet Enstitüsü ve Sağlık Bakanlığı gebelikte vitamin ve mineral desteğine ilişkin farklı önerilerde bulunmaktadır (137). Tablo 2.3.'de güncel rehberlere göre vitamin ve mineral desteği gösterilmiştir.



Tablo 2.3 Güncel rehberlere göre gebelikte vitamin ve mineral desteği (137)

	A Vitamini	B6 Vitamini	C Vitamini	D Vitamini	E Vitamini	Kalsiyum	İyot	Demir	Folik asit	Çinko
DSÖ	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir (duruma özgü öneri)	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir. Beslenme yoluyla alımı önerilmektedir	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir	D vitamini eksikliği olan gebelere günde 200 IU önermektedir	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir	Beslenmesinde yetersiz düzeyde kalsiyum alan popülasyonlarda 1.5-2.0 gr oral kalsiyum önermektedir (duruma özgü öneri)	Hanehalkının %20'den azının iyotlu tuzla eriştiği ülkelerde gebe ve emziren kadınlar için iyot takviyesi önermektedir	30-60 mg elementer demir desteği önermektedir	400 µg/gün folik asit önermektedir	Sadece kesin araştırmalar sonucu önermektedir
ACOG				Standart doğum öncesi vitamin dozunda rutin takviye yapılmasını önermektedir						
RCOG	Gebelikte önerilmiyor	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir	Düşük dozda vitamin C ve E içeren bir multivitamin önermektedir		Düşük dozda vitamin C ve E içeren bir multivitamin önermektedir					
IOM				600 IU D vitamini desteğini, eksiklik görülen gebelerde günlük 4000 IU'ye kadar önermektedir						
NICE	Gebelere teratojenik olabileceği için önerilmemektedir									
Sağlık Bakanlığı				Gebeliğin 12. haftasından doğum sonrası 6 aya kadar tek doz 1200 IU önermektedir				Tüm gebelere 2. trimesterden başlayarak 6 ay ve doğum sonu 3 ay olmak üzere toplam 9 ay günlük 40-60 mg elementer demir önermektedir	Gebelik öncesi dönemden başlayarak gebeliğin ilk 3 ayı boyunca 400 µg/gün folik asit desteği önermektedir	
FAO						Gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar diyetle 1200 mg/gün alınması önerilmektedir				
TEMED							Gebelik ve laktasyon dönemlerinde 250 µg/gün iyot alımı önermektedir			

2.2. ANJİYOGENİK VE ANTİ-ANJİYOGENİK FAKTÖRLER

2.2.1. sFlt-1 Tanımı ve Sağlıklı Gebedeki Değerleri

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PlGF), transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β), angiopoietin-2 (ANGI-2), bir disintegrin ve metalloproteinaz (ADAM), gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A) ile adinopektin anjiyogenik faktörlere örnek olarak verilebilir. Çözünür endoglin (sEng) ve sFlt-1 ise anti-anjiyogenik faktörlerdir. Anjiyogenik faktörler hem anjiyogenezi stimüle eder hem de endotel sağlığı için önemlidir. Anti-anjiyogenik faktörler ise prostasiklin ve nitrik oksit düzeylerini düşürür, prokoagulan protein seviyelerini yükseltir. Bu faktörler plasentadan salınarak maternal seruma geçerler.

2003 yılında Karumanchi (138) tarafından preeklampitik gebelerin plasentalarında aşırı miktarda anjiyogenik faktörler için olan soluble bir reseptör eksprese edildiği bulunmuştur. Bu soluble reseptör sFlt-1, anti-anjiyogenik bir reseptör olarak davranarak anjiyogenik faktörler olan VEGF ve PlGF'ye bağlanır; PlGF ile VEGF'yi antagonize eder.

sFlt-1; 90-100 kDa ağırlığında glikozillenmiş bir proteindir, Flt-1 gen ailesinin bir ürünüdür (139). Preeklampitik gebelerin plasentalarında ve maternal serumlarında sFlt-1'in varyantları bulunmuştur. Bu varyantların antijenitesi ve peptid uzunluğu orijinal sFlt-1'den farklıdır.

Bu varyantlardan sFlt-1-e15a trofoblast hücrelerinde hipoksi ile düzenlenip sekrete edilen bir proteindir. sFlt-1-e15a'nın sadece primatlarda eksprese edildiği, fare gibi hayvanlarda bulunmadığı ve bunun preeklampsiye özgü olduğu belirtilmiştir. Bu molekül plaseenta hücrelerinin sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlarında bolca üretilir, diğer dokularda az miktarda bulunur. Rhesus maymunlarının plasentalarında sFlt-1-i13 çok fazla bulunurken, tersine insan plasentasında sFlt-1-15a dominant olarak bulunur. Bu da sFlt1-e15a'nın insanlarda preeklampsiye özgü olduğunu düşündürmüştür. Bu verilere dayanarak yazarlar, sFlt1-e15a'nın preeklampsi patogeneziinde tek başına rol oynadığını speküle ederler (140).

Serum sFlt-1 düzeyi maternal karakteristik ve gestasyonel yaştan etkilenir. Tsiakkas ve arkadaşları (141) yaptığı çalışmada serum sFlt-1 düzeylerini,

maternal karakteristik ve gestasyonel haftalara göre incelemişlerdir. İlk trimester 7066, ikinci trimester 8078, üçüncü trimester 10464 gebeyi çalışmaya almışlardır. sFlt-1 düzeyi artan maternal yaş ve gestasyonel yaş ile artış göstermiştir ve bu artış üçüncü trimesterde en fazla saptanmıştır. sFlt-1 düzeyi maternal ağırlık artınca azalma göstermiştir. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha düşük izlenmiştir. Multipar kadınlarda, nullipar kadınlara göre daha düşük izlenmiştir. Afro-Karayip ırkında daha yüksek saptanmıştır.

sEng, TGF-B'nin soluble reseptörüdür, anti-anjiyogenik bir proteindir ve anjiyogenezi TGF-B'nin etkisini antagonize ederek engeller. Preeklampside, sEng düzeyleri artmış olarak saptanmıştır.

Erken preeklampitik gebelerde altta yatan patoloji anormal plasantasyon ve bozulmuş spiral arter modifikasyonuna bağlıdır. Geç preeklampitik gebelerde ise patoloji önceden var olan endotelial disfonksiyona bağlıdır. Araştırmacılar erken preeklampsisi ve IUGG'de altta yatan patolojinin erken gebelik döneminde anormal plasental gelişim ve anormal spiral arter modifikasyonuna bağlı olduğunu ve bundan dolayı bu hastalıklarda plasentada dominant olarak bulunan sFlt-1-e15a'nın potansiyel biyomarker olduğunu belirtmişlerdir. Geç preeklampitik gebelerde ise altta yatan patolojinin plasenta aracılı olmaktan daha çok endotelial disfonksiyona bağlı olduğunu ve bundan dolayı endotelde baskın olan sFlt-1-i13'ün potansiyel biyomarker olduğunu belirtmişlerdir.

2.2.2. PlGF tanımı ve sağlıklı gebedeki değerleri

Büyüme faktörlerinden olan VEGF, anjiyogenezi stimüle eder ve endotel bütünlüğü için önemlidir. VEGF, endotel hasarı olan bölgelere endotelial progenitör hücreleri toplar ve vazodilatasyon yapar. Özellikle fenestralı endotel olan glomerül kapillerlerinde VEGF önemli rol oynar. Preeklampitik gebelerde, sFlt-1'in aşırı eksprese edilmesinden dolayı VEGF antagonize olur ve böbrek glomerül kapillerlerinde hasar meydana gelir (140). Preeklampitik gebelerde proteinürinin nedeninin sFlt olduğu saptanmıştır. Vasküler düz kas hücrelerinde sFlt-1 e15a baskın iken; endotelde sFlt-i13 baskındır.

PlGF, sFlt-1 ve Flt-1'e yüksek afinite ile bağlanan VEGF'nin yapısal olarak analogu olan anjiyogenik bir faktördür. sFlt-1'in ekstrasellüler parçası, anjiyogenik faktörler olan VEGF ve PlGF'yi bağlar (140).

PELICAN çalışmasında (142) 20-34. gestasyonel haftalar arasında 14 gün içerisinde doğum ihtimali olan preeklampitik gebeler incelenmiştir. Sadece PlGF kullanarak doğum zamanı yüksek bir doğrulukla tahmin edilmiştir. Preeklampitik gebelerde PlGF için sınır değeri 100 pg/mL alındığında %96 sensitivite, %56 spesifite, %44 pozitif prediktif değeri, %98 negatif prediktif değeri ile doğum zamanını belirlemiştir.

2.2.3. sFlt-1/PlGF oranı ve sağlıklı gebedeki değerleri

Dröge ve arkadaşları (143) tarafından Almanya'da yapılan 165 sağlıklı gebeden oluşan çalışmada; 20-23. gestasyonel haftalar, 24-28. gestasyonel haftalar, 29-33. gestasyonel haftalar, 34-36. gestasyonel haftalar ve >37. gestasyonel haftalarda sFlt-1, PlGF ve sFlt-1/PlGF persantilleri hesaplanmıştır. Bu değerler Tablo 2.4.'te gösterilmiştir. Ortalama sFlt-1 değeri preeklampsi ya da preeklampsi ile ilgili komplikasyonları olan hastalarda kontrol grubuna göre 4 kat yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda sFlt-1 değeri 2238 ± 2164 pg/ml saptanırken, preeklampsi grubunda 8643 ± 8566 pg/ml saptanmıştır. Preeklampsi ile ilgili komplikasyonu olan hastalarda ise 8695 ± 7149 pg/ml saptanmıştır. Ortalama PlGF değeri preeklampitik hastalarda kontrol grubuna göre 5 kat daha az bulunmuştur, preeklampsi ile ilişkili komplikasyonu olan gebelerde ise 7 kat daha az bulunmuştur. Kontrol grubunda PlGF düzeyi 190 ± 282 pg/ml, preeklampitik grupta 40 ± 33 pg/ml saptanmıştır. Preeklampsi ile ilişkili komplikasyonu olan gebelerde PlGF düzeyi $29 \pm 29,24$ pg/ml saptanmıştır. sFlt-1/PlGF oranı preeklampitik ve preeklampsi ile ilişkili komplikasyonu olan gebelerde kontrol grubuna göre artmış olarak gözlemlenmiştir. Preeklampsi grubunda sFlt-1/PlGF oranı 286 ± 444 , preeklampsi ile ilgili komplikasyonu olan gebelerde 286 ± 441 , kontrol grubunda ise 8 ± 21 olarak saptanmıştır. sFlt-1/PlGF oranı için sınır değeri 33 olarak alındığında preeklampitik grubu %90.91, preeklampsi ile ilgili komplikasyonu olan gebeleri %89.13 sensitivite ile; preeklampitik grubu %73.48, preeklampsi ile ilgili komplikasyonu olan gebeleri %79.04 spesifite ile belirler. sFlt-1/PlGF oranı

için sınır değeri 38 olarak alındığında preeklampşik grubu %90,91, preeklampşik ile ilgili komplikasyonu olan gebeleri %89.13 sensitivite ile; preeklampşik grubu %75.76, preeklampşik ile ilgili komplikasyonu olan gebeleri %80.84 spesifite ile belirler. sFlt-1/PlGF oranı için sınır değeri 85 olarak alındığında preeklampşik grubu %87.88, preeklampşik ile ilgili komplikasyonu olan gebeleri %84.78 sensitivite ile; preeklampşik grubu %88.64, preeklampşik ile ilgili komplikasyonu olan gebeleri %91.02 spesifite ile belirler. sFlt-1/PlGF oranı için sınır değeri 103 olarak alındığında preeklampşik grubu %87.88, preeklampşik ile ilgili komplikasyonu olan gebeleri %84.78 sensitivite ile; preeklampşik grubu %91.67, preeklampşik ile ilgili komplikasyonu olan gebeleri %93.41 spesifite ile belirler.

Tablo 2.4. Sağlıklı gebelerdeki sFlt-1, PlGF düzeyleri ve sFlt-1/PlGF oranları (143). (Dröge, 2017)

Gestasyonel hafta	20-23 hafta	24-28 hafta	29-33 hafta	34-36 hafta	>37 hafta-doğum
Persantil sFlt-1					
P5	418.88	621.26	646.23	788.56	1417.15
P10	587.18	796.16	750.35	1125.30	1726.20
P50	1028.00	1523.00	1501.50	2749.50	3255.00
P90	2257.80	2905.20	3760.50	6258.90	7607.00
P95	4129.40	4195.20	4819.75	7904.35	13159.50
Persantil PlGF					
P5	83.86	106.54	50.40	12.98	34.30
P10	102.44	158.26	74.75	49.42	41.18
P50	231.50	318.50	277.50	124.30	107.40
P90	472.90	667.74	693.10	421.46	299.00
P95	522.59	803.40	1113.00	584.63	418.73
Persantil sFlt-1/PlGF					
P5	1.8	0.92	0.80	2.67	6.01
P10	2.51	1.40	1.37	2.94	8.27
P50	4.66	4.54	6.33	24.32	33.52
P90	9.4	15.80	29.87	117.44	189.59
P95	12.78	30.37	85.54	160.48	388.11
n=	41	51	74	44	30

Hoeller ve arkadaşları (144) tarafından yapılan çalışmada erken preeklampşik ve erken IUGG'li vakalarda sFlt-1 ve PlGF düzeylerinin plasental ekspresyonundaki ve maternal serumdaki farklılıkları incelenmiştir. 6 plasenta örneği erken

preeklampitik gebeden, 7 plasenta örneği erken IUGG'li gebeden, 6 plasenta örneği sağlıklı gebelerden alınmıştır. sFlt-1'in maternal serum konsantrasyonları erken preeklampitik ve erken IUGG'li gebelerde kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Erken preeklampitik gebelerde sFlt-1 düzeyi 10416 ± 6066 ng/l, erken IUGG'li gebelerde 5134 ± 2188 ng/l, kontrol grubunda 4045 ± 2507 ng/l saptanmıştır. Erken preeklampitik gebelerin plasental doku örneklerinde sFlt-1 mRNA düzeyi $4,11 \pm 3,38$ AU, sağlıklı kontrol grubu plasental doku örneklerinde $0,62 \pm 0,63$ AU saptanmış ve sFlt mRNA düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Erken IUGG'li gebelerin plasental dokularında sFlt-1 mRNA düzeylerinde anlamlı artış izlenmemiştir. PlGF mRNA erken preeklampitik gebelerin plasental dokularında $1,29 \pm 0,61$ AU, erken IUGG'li gebelerin plasental dokularında $0,84 \pm 0,43$ AU, sağlıklı gebelerin plasental dokularında $1,05 \pm 0,60$ AU saptanmıştır ve anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Verlohren ve arkadaşları (145) tarafından 10-43. gestasyonel haftalar arasında olan 280 sağlıklı, 71 preeklampitik gebede yapılan çalışmada sFlt-1, PlGF ve sFlt-1/PlGF oranlarını incelemişlerdir. Sağlıklı gebelerde ortalama sFlt-1 değeri 10-14. gestasyonel haftalar arasında en düşük değer olan 1445 pg/ml iken en yüksek değer 37. gestasyonel haftadan sonra görülen 4400 pg/ml değeridir. Sağlıklı gebelerde PlGF düzeyi 3. trimesterin ortasına kadar artış gösterir, bundan sonra gebeliğin sonuna doğru azalır. Ortalama PlGF değeri 10-14. gestasyonel haftalar arasında en düşük değer olan 62.8 pg/ml iken, 29-33. gestasyonel haftalar arasında en yüksek değer olan 439 pg/ml saptanmıştır. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı 24-28. gestasyonel haftalar arasında en düşük değer olan 3.80 iken, en yüksek değerler gebeliğin başında ve sonunda görülür. 10-14. gestasyonel haftalar arasında sFlt-1/PlGF oranı 22.7 iken, 37. gebelik haftasından sonra 26.2 saptanmıştır (Tablo 2.5.). Ortalama sFlt-1 serum düzeyleri, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre hayli yüksek izlenmiştir. Preeklampsi grubunda 12981 ± 965 pg/ml izlenirken, kontrol grubunda 2641 ± 100.5 pg/ml izlenmiştir. Ortalama PlGF serum düzeyleri, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre hayli düşük izlenmiştir. Preeklampsi grubunda 76.06 ± 10.71 pg/ml izlenirken, kontrol grubunda 341.5 ± 13.57 pg/ml izlenmiştir. Ortalama sFlt-1/PlGF serum düzeyleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre hayli yüksek izlenmiştir. Preeklampsi

grubunda 354.5 ± 44.84 izlenirken, kontrol grubunda 19.43 ± 1.620 izlenmiştir. sFlt-1/PIGF oranı için sınır değeri 85 olarak alındığında erken preeklampsiyi %89 sensitivite, %97 spesifite ile belirlemiştir. sFlt-1/PIGF oranı için sınır değeri 85 olarak alındığında geç preeklampsiyi %74 sensitivite, %89 spesifite ile belirlemiştir.

Tablo 2.5. Gestasyonel hafta aralığına göre sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF persantil analizi (145).
(Verlohren, 2010)

Persantil Elecsys sFlt-1 (pg/mL)							
sFlt-1	Hafta 10-14	Hafta 15-19	Hafta 20-23	Hafta 24-28	Hafta 29-33	Hafta 34-36	Hafta 37-doğum
P2.5	262	438	589	514	680	833	1418
P5	555	470	649	630	707	978	1671
P25	1155	1001	1026	1028	1222	2091	3129
P50	1445	1459	1576	1449	1934	2972	4400
P75	1824	1923	1961	1968	2818	4241	6111
P95	2361	2785	2944	3890	6688	9921	11324
P97.5	2819	3688	3432	4482	8042	11643	15736
n (vizit)	40	44	82	98	105	78	77
Persantil Elecsys PIGF (pg/mL)							
PIGF	Hafta 10-14	Hafta 15-19	Hafta 20-23	Hafta 24-28	Hafta 29-33	Hafta 34-36	Hafta 37-doğum
P2.5	27.2	57.2	109	106	54.0	43.6	42.4
P5	29.4	65.7	125	130	73.3	62.7	52.3
P25	43.3	87.7	176	255	240	144	93.6
P50	62.8	135	265	412	439	232	161
P75	78.0	166	374	569	767	482	267
P95	183	203	541	1106	1108	972	659
P97.5	322	208	700	1853	1312	1177	896
n (vizit)	40	44	82	96	105	78	77
Persantil sFlt-1/PIGF							
sFlt-1 /PIGF	Hafta 10-14	Hafta 15-19	Hafta 20-23	Hafta 24-28	Hafta 29-33	Hafta 34-36	Hafta 37-doğum
P2.5	1.51	3.95	2.02	0.988	0.797	1.01	3.37
P5	5.21	4.32	2.19	1.01	0.945	1.38	3.65
P25	14.0	7.18	4.12	2.08	2.12	4.50	14
P50	22.7	12.6	6.0	3.80	4.03	13.3	26.2
P75	33.2	17.1	8.25	6.33	9.30	30.1	58.5
P95	57.3	26.9	14.8	16.9	86.4	92.0	138
P97.5	67.1	27.0	16.2	20.8	149	109	152
n (vizit)	40	44	82	98	105	78	77

2.2.4. sFlt-1/PlGF oranının obstetride kullanım alanları

Ablasyo plasenta, IUGG, preeklampsi; plasental disfonksiyon ile ilişkili hastalıklardır. IUGG, preeklampsi, açıklanamayan fetal ölüm, ikizden ikize transfüzyon sendromu gibi durumlarda anjiyogenik faktörler azalırken; anti-anjiyogenik faktörler artar. Bu anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengesizlik plasental disfonksiyon ve endotelial hasarda en önemli tetikleyicidir. Bu anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengesizliğin plasental disfonksiyona neden olan sebep olarak patofizyolojisinde gösterilmesi erken diyagnoz ve prognozun belirlenmesinde faydalı olmuştur (138). Preeklampside sFlt-1 düzeyleri preeklampsi gelişmeden 5 hafta önce yükselmeye başlar. sFlt-1/PlGF oranı preeklampsi şüphesi olan gebelerin tanısında, preeklampitik gebelerde hastalığın şiddetini belirlemede, preeklampitik gebelerin yönetiminde, preeklampsi gelişme riski olan hastalarda preeklampsi gelişip gelişmeyeceğini belirlemede, preeklampitik gebelerde neonatal morbidite ve mortalite riskini belirlemede, IUGG'li hastaların yönetiminde, doğum zamanına kalan süreyi öngörmede, IUGG'li hastalarda neonatal morbidite ve mortalite riskini belirlemede kullanılır (4,5,146,147,148,149).

Çok merkezli olarak 2010-2014 yılları arasında Zeisler ve arkadaşları (146) tarafından yapılan çalışmada preeklampsi şüphesi bulunan 24-37. gebelik haftaları arasında olan 1273 gebeden plazma sFlt-1 ve PlGF düzeyleri bakılmıştır. sFlt-1/PlGF oranının sınır değeri 38 olarak alınmıştır. sFlt-1/PlGF oranı sınır değer altındaki gebelerde, 1 hafta içerisinde preeklampsi gelişmesi %99 negatif prediktif değer, %80 sensitivite, %78 spesifite ile dışlanmıştır. Sınır değer üzerindeki gebelerde 4 hafta içerisinde preeklampsi gelişmesi %36 pozitif prediktif değer, %66 sensitivite, %83 spesifite ile öngörülmüştür.

İspanya'da 2014-2016 yılları arasında Herraiz ve arkadaşları (4) tarafından yapılan çalışmada erken intrauterin gelişme geriliği bulunan (32. gebelik haftası öncesi) fetüse sahip gebelerde maternal plazma sFlt/PlGF oranı 1 hafta aralarla ve doğumdan 48 saat öncesinde bakılmıştır. sFlt-1/PlGF oranı 38'den yüksek bulunan gebelerde her 48-96 saatte bir sFlt-1/PlGF oranı bakılmıştır. Çalışmada doğum zamanına kalan süre azaldıkça sFlt-1/PlGF oranının arttığı ve preeklampsi

ile birliktelik gösteren IUGG grubunda sFlt-1/PlGF oranının, izole IUGG bulunan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Doğum zamanına 8-14 gün kala preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında sFlt-1/PlGF oranı ortalama değeri 342,3 iken; izole IUGG vakalarında 80,8 saptanmıştır. Doğum zamanına 3-7 gün kala preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında sFlt-1/PlGF oranı ortalama değeri 566,7 iken; izole IUGG vakalarında 199,8 saptanmıştır. Doğum zamanına 2 günden az süre kalan preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında ortalama sFlt-1/PlGF oranı 822,9 iken; izole IUGG vakalarında 194,1 saptanmıştır. IUGG vakalarının %73'ünde sFlt-1/PlGF oranı 38'in üzerinde, %33'ünde sFlt-1/PlGF oranı 85'in üzerinde saptanmıştır. IUGG ile preeklampsinin birliktelik gösterdiği grubun %100'ünde sFlt-1/PlGF oranı 38'in üzerinde, %83'ünde sFlt-1/PlGF oranı 85'in üzerindeydi. Preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarının %65'inde, izole IUGG vakalarının %8'inde doğumdan 48 saat öncesinde sFlt-1/PlGF oranı ≥ 655 saptanmıştır. Bu çalışmada, sFlt-1/PlGF oranı 655'ten büyük olan preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında doğum 48 saat içerisinde gerçekleşmiştir. Seri sFlt-1/PlGF oranı ölçümünün yalnız preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında sFlt-1/PlGF oranı 655'e ulaştığında yaklaşan doğumu öngörmeye yararlı olduğu belirtilmiştir.

Japonya'da 2011-2015 yılları arasında Nanjo ve arkadaşları (150) tarafından 165 tekil gebede yapılan çalışmada preeklampsi grubunda sFlt-1, sEng, sFlt-1/PlGF oranı; term kontrol ve gestasyonel hipertansiyon grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde değerler preeklampsi grubu ile benzer bulunmuştur.

Japonya'da 2012-2016 yılları arasında Shinohara ve arkadaşları (147) tarafından yapılan çalışmada 34 intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebede maternal plazmadan sFlt-1/PlGF oranları bakılmıştır, sınır değeri 86,2 olarak alınmıştır. sFlt-1/PlGF oranı sınır değerinin üzerinde olan gebelerin %58,4'ünde, sınır değerinin altında olan gebelerin %9'unda 1 hafta içerisinde olumsuz maternal ve fetal sonuçlar gelişmiştir. sFlt-1/PlGF sınır değeri 86,2 olarak alındığında 1 hafta içerisinde gelişebilecek olan olumsuz fetal ve maternal sonuçları %77,8 sensitivite ve %80,0 spesifite ile belirlenmiştir. Olumsuz maternal ve fetal sonuç

gelişen IUGG'li gebelerdeki ortalama sFlt-1/PlGF oranı 223,3 iken, olumsuz sonuç gelişmeyenlerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 11,9 saptanmıştır. sFlt-1/PlGF oranı 86,2 den yüksek olan IUGG'li gebelerin yarısından fazlası 1 hafta içerisinde doğum yapmıştır.

Çok merkezli olarak 2007-2011 yılları arasında Herraiz ve arkadaşları (5) tarafından yapılan çalışmaya 342 tekil gebe alınmıştır. Bunlardan 27 tanesi IUGG (19 tanesi erken, 8 tanesi geç), 105 tanesi preeklampsi ya da hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet (HELLP) sendromu (28 tanesi erken, 77 tanesi geç), 39 tanesi (22 tanesi erken, 17 tanesi geç) preeklampsi ya da HELLP sendromu ile IUGG birlikteliğinden oluşmaktaydı. Bu çalışmada sFlt-1/PlGF oranının artışı ile klinik şiddetin arttığı gözlemlenmiştir. Erken IUGG'de ortalama sFlt-1/PlGF oranı 90.5, preeklampsi ya da HELLP sendromunda 231.4, preeklampsi ya da HELLP sendromunun IUGG ile birliktelik gösterdiği şiddetli klinik tablolarda ise 514.6 olarak bulunmuştur. Gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen preeklampsi, HELLP, IUGG durumlarında sFlt-1/PlGF oranının daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. 34. gebelik haftasından önce IUGG izlenen gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 90.5 iken, 34. gebelik haftasından sonra IUGG izlenen gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 116,8 saptanmıştır. 34. gebelik haftasından önce preeklampsi ya da HELLP sendromu bulunan gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 231.4 iken, 34. gebelik haftasından sonra preeklampsi ya da HELLP sendromu bulunan gebelerde 66,5 saptanmıştır. Preeklampsi ya da HELLP sendromunun IUGG ile birliktelik gösterdiği şiddetli klinik tablolarda ise ortalama sFlt-1/PlGF oranı 34. gebelik haftasından önce 514.6 iken; 34. gebelik haftasından sonra 165,4 saptanmıştır.

Wallner ve arkadaşları (6) tarafından yapılan çalışmada doğum anında 15 IUGG'li gebeden ve 16 normal gebeden maternal periferik venden, umbilikal venden ve umbilikal arterden VEGF, PlGF, sFlt-1, çözünür kinaz etki alanı reseptörü (sKDR) ve bFGF ölçülmüştür. IUGG'li fetüslerde maternal ve umbilikal vende sFlt-1 ve bFGF düzeyi artmış, PlGF ve sKDR düzeyi azalmış saptanmıştır. Umbilikal arterde iki grup arasındaki büyüme faktörleri düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Birdir ve arkadaşları (151) 32-37. gestasyonel haftalar arasında preeklampsi, IUGG, gestasyonel hipertansiyon semptomları olmayan 730 gebe üzerinde çalışma yapmıştır. Bu gebelerden serum örnekleri almıştır ve bu serumlardan sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF oranı ve PAPP-A düzeyi incelenmiştir. Bunlardan 22 tanesinde IUGG, 32 tanesinde preeklampsi, 24 tanesinde gestasyonel hipertansiyon gelişmiştir. Preeklampsi ve IUGG gelişen grupta sFlt-1, sFlt-1/PlGF oranı artmış, PlGF düzeyi azalmış olarak saptanmıştır. PAPP-A düzeyinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ortalama sFlt-1 düzeyi kontrol grubunda 1903,0 pg/mL, IUGG grubunda 3688,0 pg/mL, preeklampsi grubunda 6990 pg/mL saptanmıştır. Ortalama PlGF düzeyi kontrol grubunda 265,2 pg/mL, IUGG grubunda 93,1 pg/mL, preeklampsi grubunda 38,7 pg/mL saptanmıştır. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı kontrol grubunda 7.0, IUGG grubunda 50.4, preeklampsi grubunda 185.7 olarak saptanmıştır. Ortalama PAPP-A düzeyi kontrol grubunda 74280.0 IU/L, IUGG grubunda 71120 IU/L, preeklampsi grubunda 121900 IU/L saptanmıştır.

Zamarian ve arkadaşları (152) 66 IUGG tanısı konulan ve 64 sağlıklı gebeden oluşan 24-41. gebelik haftası arası hastalarda sFlt-1, sEng, ADAM-12, PAPP-A, ANGI-2, VEGF, TGF-B ve uterin arter Doppleri incelenmiştir. sFlt-1, sEng, PAPP-A düzeyleri kontrol grubuna göre IUGG grubunda daha yüksek bulunmuştur. ANGI-2 düzeyi kontrol grubuna göre IUGG grubunda daha az bulunmuştur. ADAM-12 düzeyi kontrol grubuna göre IUGG grubunda daha az olmaya eğilimlidir fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. sEng düzeylerindeki artış, anormal uterin arter Doppleri ile korelasyon göstermektedir.

Dragan ve arkadaşları (153), 30-37. gebelik haftaları arasında 12 305 tekil gebeyi çalışmaya almıştır. Bu gebelerden preeklampsi gelişenlerden 14 tanesi 1 haftadan az bir zaman içinde, 77 tanesi 1-4 hafta arasında, 227 tanesi 4 haftadan sonra doğum yapmıştır. Preeklampsik gebelerde sFlt-1/PlGF sınır değeri 38 olarak alındığında 1 haftadan az zaman içinde doğumu saptama oranı %78.6, negatif prediktif değeri %99.97 olarak bulunmuştur. Preeklampsik gebelerde sFlt-1/PlGF sınır değeri 38 olarak alındığında 1-4 hafta arasında doğumu saptama oranı %76.6, negatif prediktif değeri %99.85 olarak bulunmuştur. Preeklampsik

gebelerde sFlt-1/PlGF sınır değeri 38 olarak alındığında 4 haftadan sonra doğumu saptama oranı %20.7, negatif prediktif değeri %98.47 olarak bulunmuştur.

Vatish ve arkadaşları (148) yaptığı çalışmada 24-36 hafta 6 gün arası preeklampsisi şüphesi gebeleri çalışmaya almıştır. Bu gebeleri sFlt-1/PlGF oranı dahil edilerek ve dahil edilmeden yalnız şu anki yönetim prosedürleri kullanılarak 2 grupta yönetmiştir. Bu çalışmada sFlt-1/PlGF oranının 38 den az olması preeklampsiyi 1 hafta içinde dışlamıştır ve bu hastalar gereksiz hospitalize edilmemiştir. Bu test preeklampsisi şüphesi olan ve hospitalize edilen hastaları %36'dan %16'ya indirmiştir ve kişi başı 344 Euro kar sağlamıştır.

Perales ve arkadaşları (154) preeklampsisi gelişme riski olan (IUGG, önceki gebelikte preeklampsisi, eklampsisi, HELLP sendromu öyküsü olan gebeler, pregestasyonel diyabeti olanlar, anormal uterin arter Doppleri olanlar) 729 gebeyi çalışmaya almıştır. Bunlardan 24 tanesi erken preeklampsisi, 54 tanesi geç preeklampsisi olmak üzere 78 tanesinde preeklampsisi gelişmiştir. sFlt-1, PlGF düzeylerini 20, 24 ve 28. gestasyonel haftalarda ölçmüştür ve erken preeklampsisi tanısı için prediktif değer belirlenmiştir. Preeklampsisi gelişmeyen gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF değeri 20, 24 ve 28. gestasyonel haftalarda sırasıyla 6.3, 4.0, 3.3 olarak saptanmıştır. Erken preeklampsisi gelişen gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF değeri 20, 24 ve 28. gestasyonel haftalarda sırasıyla 14.5, 18.4, 51.9 olarak saptanmıştır. Geç preeklampsisi gelişen gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF değeri 20, 24 ve 28. gestasyonel haftalarda sırasıyla 6.7, 4.7, 6.0 olarak saptanmıştır. Erken preeklampsisi gelişen gebelerde sFlt-1/PlGF oranı kontrol grubu, kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon ve geç preeklampitik gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu STEPS çalışmasında amaç preeklampsisi gelişme riski olan gebelerde 20, 24 ve 28. gestasyonel haftalarda sFlt-1/PlGF oranı hesaplanarak erken preeklampsisi gelişme riskini değerlendirmektir.

Schoofs ve arkadaşları (155) tarafından preeklampsisi gelişme riski yüksek gebelerde yapılan çalışmada sFlt-1 ve PlGF düzeyleri ölçülerek preeklampsisi gelişip gelişmeyeceği konusunda çalışma yapılmıştır. 24-36. gestasyonel haftalar arası 150 preeklampsisi gelişme riski yüksek gebe çalışmaya alınmıştır. Bu gebelerden 114'ünde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş, 14 gebede IUGG, 6

gebede erken preeklamps, 16 gebede geç preeklamps ortaya çıkmıştır. sFlt-1/PlGF oranları kontrol grubuna göre preeklamps ve IUGG grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Schaarschmidt ve arkadaşlarının (156) yaptığı çalışmada erken ve geç preeklampitik gebelerde sFlt-1 ve PlGF düzeyleri incelenmiştir. 23 preeklampitik gebe çalışmaya alınmıştır. Erken preeklampitik gebelerde sFlt-1 düzeyi %66 yükselme gösterirken, sFlt-1/PlGF oranı %137 yükselme göstermiştir. Geç preeklampsde ise sFlt-1/PlGF oranı %39 yükselme göstermiştir. sFlt-1 düzeyleri erken preeklampitik gebelerde daha agresif yükselme göstermiştir.

Chang ve arkadaşlarının (157) yaptığı çalışmada 16-36. gestasyonel haftalar arasında IUGG ya da preeklamps bulunan 25 gebe çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada sFlt-1/PlGF oranının gebelik sonuçlarına, neonatal morbiditeye ve kısa dönemde postnatal büyümeye olan etkisi incelenmiştir. sFlt-1/PlGF oranı için sınır değer 85 olarak alınmıştır. Bu gebelerden 13 tanesinde sFlt-1/PlGF oranı 85'ten büyük, 12 tanesinde küçük saptanmıştır. sFlt-1/PlGF yükselmesinde doğuma kadar geçen süre ortalama 4.5 hafta saptanmıştır. Sınır değer üzerinde sFlt-1/PlGF oranına sahip grupta intrauterin fetal kayıp, erken terminasyon kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. sFlt-1/PlGF oranı sınır değerden yüksek olan grupta 2 intrauterin ölüm, 1 erken terminasyon meydana gelirken, sFlt-1/PlGF oranı sınır değer altında olan grupta bu vakalar izlenmemiştir. sFlt-1/PlGF oranı sınır değerden yüksek olan grupta preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi daha fazla görülmüştür.

Arriaga ve arkadaşlarının (158) yaptığı çalışmada IUGG'li gebelerde sağlıklı gebelere göre sFlt-1, sEng ve PAPP-A düzeyleri yükselmiş; ADAM-12 ve ANGI-2 düzeyleri düşmüş olarak saptanmıştır. Uterin arter Doppler değişiklikleri geç IUGG'lerin sadece %26'sında, erken IUGG'lerin ise %94'ünde izlenir. Bu da geç IUGG'nin gebeliğin ikinci yarısında biyokimyasal testler ile daha doğru tespit edilebileceğini göstermiştir.

Stepan ve arkadaşları (159) tarafından sFlt-1/PlGF oranının preeklampitik gebeleri öngörmede, preeklamps tanısında ve preeklampitik gebelerin yönetilmesindeki

klirik uygulamalarda etkileri adlı yazıda; sFlt-1/PlGF oranı 38'den küçük ise gestasyonel haftaya bakılmaksızın preeklampsiyi en az 1 hafta için dışladığı belirtilmiştir. sFlt-1/PlGF oranı erken preeklampitik gebeler için 85'ten fazla, geç preeklampitik gebeler için 110'dan fazla olan hastalarda büyük olasılıkla preeklampsi ya da plasenta ilişkili hastalık gelişeceği belirtilmiştir. Çok ciddi yükselmiş sFlt-1/PlGF düzeyleri (34. gestasyonel haftadan önce 655'den büyük olması, 34. gestasyonel haftadan sonra 201'den yüksek olması) 48 saat içerisinde doğum ile ilişkili bulunmuştur ve 34. gestasyonel haftadan önce olan gebelerde fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid önerilmiştir. sFlt-1/PlGF oranı erken preeklampitik gebeler için 85'in üzerinde olan, geç preeklampitik gebeler için 110'un üzerinde olan gebelerde klinik kararı belirlemek için 2-4 gün sonra tekrar ölçüm yapılması önerilir. sFlt-1/PlGF oranı erken preeklampitik gebelerde 38-85 arasında, geç preeklampitik gebelerde 38-110 arasında ise hastaların 4 hafta içerisinde preeklampsi gelişimi için orta ya da yüksek riskli olup olmadığını belirleyebilmek için ek bilgi sağlar. Erken preeklampitik gebelerde test 1-2 hafta içerisinde tekrarlanmalı, geç preeklampitik gebelerde ise plasental disfonksiyonun yakında gelişeceğini gösterir.

Rana ve arkadaşları (160) tarafından yapılan çalışmada sFlt-1/PlGF oranı 38'den büyük gebelerde, 38'den küçük gebelere göre doğum zamanına kalan süre %38 kısalmıştı. sFlt-1/PlGF oranı 85'ten büyük gebelerde; 2 hafta içerisinde doğum olma olasılığı %86 saptanmıştır. sFlt-1/PlGF oranı 85'ten küçük gebelerde; 2 hafta içerisinde doğum olma olasılığı %15.8 saptanmıştır. sFlt-1/PlGF oranı 655'ten fazla ise hastaların %29.4'ünde gebelik süresi 2 günden fazla, %5,9'unda gebelik süresi 7 günden fazla devam etmiştir. sFlt-1/PlGF oranı 201' den fazla ise hastaların %16.7'sinde gebelik süresi 2 günden fazla, %0'ında gebelik süresi 7 günden fazla devam etmiştir

Verlohren ve arkadaşları (149) tarafından yapılan çalışmada 388 normal gebe, 164 preeklampitik gebe, 36 gestasyonel hipertansiyonu olan gebe, 42 kronik hipertansiyonu olan gebe çalışmaya alınmıştır. <34. gestasyonel hafta ve ≥34. gestasyonel haftada preeklampsi grubunda sFlt-1/PlGF oranı; kontrol grubu, gestasyonel hipertansiyonu olan grup ve kronik hipertansiyonu olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Doğum zamanına kalan süre sFlt-1/PlGF oranı

yükseldikçe kısalırmıştı. <34. gestasyonel haftada preeklampsi grubunda sFlt-1/PlGF oranı 506.2 ± 54.3 iken kontrol grubunda 9.1 ± 2.1 saptanmıştır. ≥ 34 . gestasyonel haftada preeklampsi grubunda sFlt-1/PlGF oranı 168.5 ± 17.7 iken kontrol grubunda 32.5 ± 4.9 saptanmıştır. <34. gestasyonel haftalarda preeklampsi grubundaki sFlt-1/PlGF oranı (506.2 ± 54.3), ≥ 34 . gestasyonel haftalarda preeklampsi grubundaki sFlt-1/PlGF oranına (168.5 ± 17.7) göre daha yüksek saptanmıştır. <34. gestasyonel haftada gestasyonel hipertansiyon ya da kronik hipertansiyonu olan gebelerde sFlt-1/PlGF oranı kontrol grubuna göre daha yüksek; preeklampsi grubuna göre daha düşük saptanmıştır. ≥ 34 . gestasyonel haftada gestasyonel hipertansiyon ya da kronik hipertansiyonu olan gebelerde sFlt-1/PlGF oranı kontrol grubuna göre daha yüksek; preeklampsi grubuna göre daha düşük saptanmıştır. 164 preeklampitik gebede doğum zamanına 2 ve ya daha az süre kalanlar, 2-7 gün kalanlar ve 7 günden fazla süre kalanlarda ortalama sFlt-1/PlGF oranı bakılmıştır. <34. gestasyonel haftada 2 gün içerisinde doğum yapan preeklampitik gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 616.42 ± 81.15 saptanmıştır. <34. gestasyonel haftada 2-7 gün içerisinde doğum yapan preeklampitik gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 547.93 ± 98.39 saptanmıştır. <34. gestasyonel haftada 7 günden sonra doğum yapan preeklampitik gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 255.55 ± 60.59 saptanmıştır. ≥ 34 . gestasyonel haftada 2 gün içerisinde doğum yapan preeklampitik gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 190.02 ± 23.11 saptanmıştır. ≥ 34 . gestasyonel haftada 2-7 gün içerisinde doğum yapan preeklampitik gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 146.03 ± 24.28 saptanmıştır. ≥ 34 . gestasyonel haftada 7 günden sonra doğum yapan preeklampitik gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı 60.47 ± 21.89 saptanmıştır.

Preeklampitik gebelerde, sFlt-1/PlGF oranının klinik yönetimdeki yeri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

sFlt-1/PlGF oranı düşük olarak belirtilen grup olan sFlt-1/PlGF oranı 38' den az olan gebelerde preeklampsi, 1 hafta için %99 negatif prediktif değer, 4 hafta için %95 negatif prediktif değer ile dışlanmıştır. sFlt-1/PlGF oranı orta olarak belirtilen grup olan sFlt-1/PlGF oranı 38-85/38-110 olan gebelerde, preeklampsi 4 hafta içerisinde %40 pozitif prediktif değer ile öngörülmüştür. Bu hastalarda 1-2 hafta sonra retest önerilir ve bu hastaların %20'sinde gebelik süresi 1 aydan fazla

devam etmiştir. sFlt-1/PlGF oranı yüksek olarak belirtilen grup olan 85 veya 110'dan büyük olan gebelerde preeklampsi yüksek olasılıkla gelişecektir ve bu gebelerde 2-4 gün sonra retest önerilir. Erken preeklampşik gebelerde bir üst merkeze sevk düşünülür. Bu hastaların %15'inde gebelik süresi 2 haftadan fazla devam etmiştir. sFlt-1/PlGF oranı çok yüksek olarak belirtilen grup olan 201 veya 655'den büyük olan gebelerde preeklampsi, kısa dönem komplikasyon çok yüksek olasılıkla gelişecektir ve bu gebelerde doğum gerektirir. Bu hastaların %30'unda gebelik süresi 2 günden fazla devam etmiştir Bu hastalarda çok yakın takip gerekmektedir ve gestasyonel hafta 34. gebelik haftasından önce ise fetal akciğer matürasyonu için kortikosteroid yapılması gerekmektedir (159).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda amaç sFlt-1, PlGF düzeyleri ile sFlt-1/PlGF oranlarının intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüslere sahip gebelerdeki doğum zamanı, maternal-fetal komplikasyonlar üzerindeki prognostik değerini araştırmaktır. Birinci amacımız sFlt-1/PlGF oranlarının fetüse IUGG tanısı konulduğunda alınan birinci kan örneğinden sonraki 2, 3 ve 4 hafta içerisindeki doğum varlığı konusundaki öngörüsünü değerlendirmektir.

Çalışmamıza 08.08.2018 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı verilmiştir. Çalışmaya alınmadan önce hastalardan Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uygun olarak tıbbi onam alındı (161).

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine 08.08.2018-01.01.2020 tarihleri arasında başvuran 24-36. gebelik haftalarında olan 42 intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebe çalışmaya alındı. Bu gebelerden 8 tanesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine, 34 tanesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvurdu. Çalışmadan çoğul gebelikler ve majör konjenital anomalisi olan fetüse sahip gebeler dışlandı. Gebeler çalışmaya dahil edilmeden önce ilk trimester ultrasonografilerindeki CRL değerlerine göre son adet tarihleri teyit edildi.

Çalışma prospektif kohort gözlemsel olarak gerçekleştirildi. IUGG tanımı olarak ultrasonografi ile ölçülen tahmini fetal ağırlığın (EFW) 10. persantilin altında olması alındı. Erken IUGG; 24-32. gebelik haftaları arası, geç IUGG 32-36. gebelik haftaları arası olarak alındı.

Anormal Doppler bulguları olarak umbilikal arter Dopplerinde diyastol sonu akım kaybı, ters akım ya da PI değerinin 95. persantil üzerinde olması, uterin arter Dopplerinde PI değerinin 95. persantil üzerinde olması, MCA Dopplerinde PI değerinin 5. persantil altında olması alınmıştır.

Preeklampsi, National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy'e göre tanımlanmıştır (162). Preeklampsi, 20. gebelik haftasından önce normotansif olan bir gebede gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri ile birlikte tansiyonun sistolik >140 mmHg olması veya diyastolik >90 mmHg olması olarak tanımlanmıştır. Proteinüri, 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g protein atılımı olarak tanımlanmıştır.

İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüslere sahip gebelerden 24-34. gestasyonel haftalar arasında olan ve 1 hafta içerisinde doğum beklenen gebelere fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid uygulandı. (Betametazon 12 mg/gün, 24 saat arayla, 2 doz). 32. gestasyonel hafta altında doğum beklenen gebelere fetal nöroprotektif etki amaçlı magnezyum sülfat tedavisi verildi. (Magnezyum sülfat 4,5 gram yükleme, 1 gram/saat idame tedavisi, 24 saat)

Maternal kandan ilk serum örneği IUGG tanısı konulduğunda, ikinci örnek ise 1 hafta sonra alındı. 1. ve 2. kan örneklerindeki sFlt-1, PlGF düzeyleri ile sFlt-1/PlGF oranları, 1. ve 2. kan örnekleri için ayrı ayrı ve 1. ve 2. kan örneğinin ortalaması alınarak değerlendirildi. 1. ve 2. kan örnekleri arasındaki sFlt-1/PlGF oranı farkı saptandı. Kan örneği alındıktan 2, 3 ve 4 hafta içerisindeki doğumu öngörmede en iyi sFlt-1/PlGF oranı sınır değerleri belirlendi. Takip sırasında her kontrolde kan basıncı ölçüldü, ultrasonografi ile fetal biyometri ölçümlerine, umbilikal arter Doppler, MCA Doppler, uterin arter Doppler indekslerine bakıldı.

Ultrasonografi incelemeleri için 3,5 MHz konveks (Toshiba Aplio 500) ultrason probu kullanılmıştır. Çalışmaya alınan gebelerde öncelikle rutin obstetrik değerlendirme yapıldı. Fetal biyometriye bakıldı. Fetal biyometrik ölçümlerden BPD, HC, AC, FL ölçümleri ISUOG Practice Guidelines For Performance Of The Routine Mid-trimester Fetal Ultrasound Scan'e (163) göre yapıldı. Tahmini fetal ağırlık Hadlock 4 formülüne göre hesaplandı. Sonrasında renkli Doppler incelemesine geçildi. İncelemede umbilikal arter, uterin arter, fetal orta serebral artere ait akım paternleri değerlendirilerek Doppler indeksleri ölçüldü. Bu damarlara ait akım paternlerin değerlendirmek için; S/D, RI, PI Doppler indeksleri kullanıldı. Doppler ölçümleri gebeler supin ve hafif sola yatık pozisyonda iken yapıldı. Tüm Doppler ölçümleri sırasında fetal hareket ve solunum olmamasına dikkat edildi. Elde edilen dalga formlarının en az beş siklus boyunca sabit kaldığı

izlendi ve üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı. Umblikal arter ölçümleri sırasında öncelikle kordun yapısı ve yerleşimine bakıldı. 2 arter, 1 ven kombinasyonunun varlığı araştırıldı. Tüm ölçümler 2 arterden herhangi birisinden ve orta 1/3 kesimden yapıldı. Fetüs ve plasentaya yakın lokalizasyonlarda kaçınıldı. Sağ ve sol uterin arter Doppler parametrelerine bakıldı. Fetal orta serebral arter ölçümlerinde ise Willis poligonuna ait vasküler yapılar renkli kodlama ile belirlendikten sonra yapıldı.

Olguların antekubital venden alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüplerinde +4°C'de 4000 rpm'de 4 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve bu serumlar alikuatlanarak analiz yapılincaya kadar -80 derecede saklandı. Maternal kandan sFlt-1 ve PlGF düzey ölçümü, serum örneklerinde ECLIA (Elektrokemilüminesans İmmünolojik Test) yöntemi ile Roche Cobas e 601 immunassay otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). sFlt-1 düzeyi ölçümü için kullanılan kitin alt okuma limiti 10 pg/mL, üst okuma limiti 85000 pg/mL idi. PlGF düzeyi ölçümü için kullanılan kitin alt okuma limiti 3 pg/mL, üst okuma limiti 10.000 pg/mL idi. sFlt-1 ve PlGF kitlerine ait intra-assay varyasyon katsayıları (CV) %2'nin altındaydı. sFlt-1 kitine ait interassay değeri %2,5-3,4; PlGF kitine ait interassay değeri %2,4-2,7 arasındaydı.

Çalışmaya alınan gebeler takip edildi, arandı ve doğum sonrasında bilgilerine ulaşıldı.

Çalışmaya alınan gebelerde maternal komplikasyon olarak preeklampsi gelişti. Fetal komplikasyon olarak ise yenidoğan ünitesine yatış ve yenidoğan ölümü gözlemlendi.

Çalışmaya alınan gebelerin tanımlayıcı istatistikleri frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi, çarpıklık basıklık değerleri ve q-q plot grafikleriyle kontrol edilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Fisher's Exact Test kullanılmıştır. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Bağımsız İki Örneklem t Testi (Independent Samples t test), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin birbiri ile ilişkisi Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. İlk kan alındıktan itibaren doğuma kalan

sürede gruplara göre farkları belirlemek için Kaplan Meier Sağkalım Analizi yapılmış, karşılaştırmalarda Log-Rank Testi kullanılmıştır. Belirli kategorik değişkenlere göre belirli değişkenlerin duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve kesim değerleri ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi ile değerlendirilmiştir. Verilerin görselleştirilmesinde ROC grafiği, Kutu Grafiği (Box-Plot) ve Saçılım Grafiği (Scatter Plot) kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 23.0 programı ve Medcalc deneme sürümü ile yapılmıştır.



4. BULGULAR

İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip 42 gebe çalışmaya alındı. Çalışmadan çoğul gebelikler ve majör konjenital anomalisi olan fetüse sahip gebeler dışlandı.

Çalışmaya alınan gebelerin 11 tanesine fetal akciğer matürasyonu için kortikosteroid, 4 tanesine fetal nöroprotektif etki için magnezyum sülfat uygulandı.

Çalışmaya alınan gebelerin 17 tanesi erken IUGG, 25 tanesi geç IUGG idi. Anormal Doppler bulguları çalışmaya alınan 42 intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebenin 25 tanesinde vardı, 17 tanesinde yoktu. Çalışmaya alınan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip 42 gebenin takibinde 6 tanesinde (%14) maternal hipertansif komplikasyon olarak preeklampsi gelişti. Yenidoğan ünitesinde yatış, 42 yenidoğanın 18 tanesinde (%42) mevcuttu. Çalışmamızda perinatal sağkalım %97 idi.

Çalışmaya alınan gebelerin 23 tanesi (%55) fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonraki 4 hafta içerisinde doğum yaptı. 20 tanesi (%48) fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonraki 3 hafta içerisinde doğum yaptı. 11 tanesi (%26) fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonraki 2 hafta içerisinde doğum yaptı.

Çalışmaya alınan gebelerin maternal karakteristik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan gebelerin maternal ve fetal sonuçları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri (Ortalama $\pm$ SD)

Karakteristikler	IUGG (n=42)
Maternal Yaş	28,14 $\pm$ 6,17
Boy	160,81 $\pm$ 6,04
Kilo	66,38 $\pm$ 10,7
BMI	25,73 $\pm$ 4,36
Sigara	
Yok	40
Var	2
Alkol	
Yok	42
Var	0
Preeklampsi Öyküsü	
Yok	41
Var	1
IUGG Öyküsü	
Yok	39
Var	3
Trombofili	
Yok	39
Var	3
Düşük Doz Aspirin Kullanımı	
Yok	34
Var	8
Düşük Doz Heparin Kullanımı	
Yok	38
Var	4
Ortalama Sistolik Tansiyon	107,67 $\pm$ 19,2
Ortalama Diyastolik Tansiyon	70,24 $\pm$ 11,37

Tablo 4.2.İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları (Ortalama $\pm$ SD)

Maternal ve Fetal Sonuçlar	IUGG (n=42)
IUGG Tanısı Konulan Ortalama Gestasyonel Hafta	31,73 $\pm$ 3,16
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW	1536,79 $\pm$ 520,19
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW Persantili	4,57 $\pm$ 2,05
IUGG Tanısı ile Birlikte Anormal Doppler Bulguları	
Yok	17
Var	25
IUGG Tanısı Konulduktan Sonra Doğuma Kalan Süre (Gün)	30,4 $\pm$ 20,72
Doğum Anındaki Ortalama Gestasyonel Hafta	36,19 $\pm$ 3,11
Doğum Ağırlığı	2091,02 $\pm$ 683,66
Doğum Persantili	5,79 $\pm$ 14,48
Doğum Şekli	
NVY	5
C/S	37
APGAR Skoru 1. Dakika	8,24 $\pm$ 1,78
APGAR Skoru 5. Dakika	9,4 $\pm$ 1,27
Yeni Doğan Ünitesinde Yatış	
Yok	24
Var	18
Fetal Matürasyon İçin Kortikosteroid Kullanımı	
Yok	31
Var	11
Fetal Nöroprotektif Etki İçin Magnezyum Sülfat Kullanımı	
Yok	38
Var	4
Maternal Hipertansif Komplikasyon	
Yok	36
Var	6
1. sFlt-1 (pg/mL)	3285,69 $\pm$ 2826,05
2. sFlt-1 (pg/mL)	3542,95 $\pm$ 3115,65
1. ve 2. Kan sFlt-1 Ortalaması (pg/mL)	3414,32 $\pm$ 2929,87
1. PlGF (pg/mL)	375,64 $\pm$ 366,92
2. PlGF (pg/mL)	342,48 $\pm$ 370,58
1. ve 2. Kan PlGF Ortalaması (pg/mL)	359,06 $\pm$ 362,82
1. sFlt-1/PlGF	62,34 $\pm$ 187,16
2. sFlt-1/PlGF	62,5 $\pm$ 173,98
1. ve 2. kan sFlt-1/PlGF Ortalaması	62,42 $\pm$ 180,29
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Fark Ortalaması	23,18 $\pm$ 49,37

Çalışmaya alınan 42 intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde sFlt-1, PlGF düzeylerinin ve sFlt-1/PlGF oranlarının yaklaşan doğumu öngörmedeki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya alınan gebeler IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içerisinde doğum, IUGG tanısı konulduktan sonra 3 hafta içerisinde doğum, IUGG tanısı konulduktan sonra 2 hafta içerisinde doğum olmak üzere gruplandırılmıştır. Bu grupların sFlt-1, PlGF düzeyleri ve sFlt-1/PlGF oranları Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Ortalama sFlt-1/PlGF düzeyi IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içerisinde doğum yapmayanlarda 16,28 iken, doğum yapanlarda 100,53 saptanmıştır ($P=0,008$). Ortalama sFlt-1/PlGF düzeyi IUGG tanısı konulduktan sonra 3 hafta içerisinde doğum yapmayanlarda 19,3 iken, doğum yapanlarda 109,86 saptanmıştır ($P=0,018$). Ortalama sFlt-1/PlGF düzeyi IUGG tanısı konulduktan sonra 2 hafta içerisinde doğum yapmayanlarda 20,12 iken, doğum yapanlarda 181,61 saptanmıştır ($P=0,02$). Çalışmamızda 1. ve 2. kan örnekleri arasındaki sFlt-1/PlGF oranı farkını 2, 3 ve 4 hafta içerisinde doğum yapanlarda; doğum yapmayanlara göre daha yüksek saptadık fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içerisinde doğum yapanlar ve yapmayanların, 3 hafta içerisinde doğum yapanlar ve yapmayanların, 2 hafta içerisinde doğum yapanlar ve yapmayanların sFlt-1/PlGF oranları Şekil 4.1., Şekil 4.2., Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içerisinde doğum, 3 hafta içerisinde doğum, 2 hafta içerisinde doğum yapan ve yapmayanların sFlt-1, PlGF düzeyleri ve sFlt-1/PlGF oranlarının ortalamaları

	1. sFlt-1 (pg/mL)			2. sFlt-1 (pg/mL)			Ortalama sFlt-1 (pg/mL)		
	Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P
IUGG tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğum	2748,29 ±1776,43	4800,18 ±4456,4	0,126	2891,9 ±2161,63	5377,73 ±4556,84	0,053	2820,1 ±1942,66	5088,95 ±4437,75	0,069
IUGG tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum	2811,45 ±1917,89	3807,35 ±3552,72	0,42	2904,68 ±2383,48	4245,05 ±3698,33	0,104	2858,07 ±2118,15	4026,2 ±3579,44	0,208
IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum	2560,89 ±1788,04	3884,43 ±3382,27	0,133	2779,89 ±2511,1	4173,3 ±3466,03	0,03	2670,39 ±2141,7	4028,87 ±3372,24	0,06

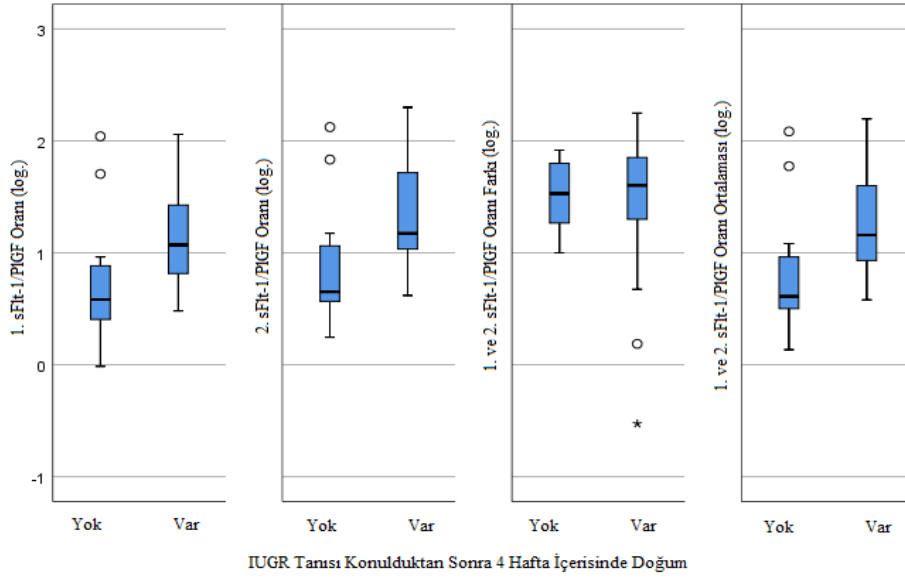
Veriler ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir.

	1. PlGF (pg/mL)			2. PlGF (pg/mL)			Ortalama PlGF (pg/mL)		
	Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P
IUGG tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğum	435,58 ±391,73	206,73 ±221,59	0,041	409,77 ±402	152,82 ±156,97	0,01	422,68 ±390,2	179,77 ±187,18	0,031
IUGG tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum	505,18 ±431,11	233,15 ±210,48	0,018	472,64 ±449,61	199,3 ±178,1	0,009	488,91 ±432,99	216,22 ±189,34	0,15
IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum	499,95 ±384,45	272,96 ±324,97	0,011	446,05 ±360,6	256,91 ±364,17	0,007	473 ±364,61	264,93 ±340,71	0,01

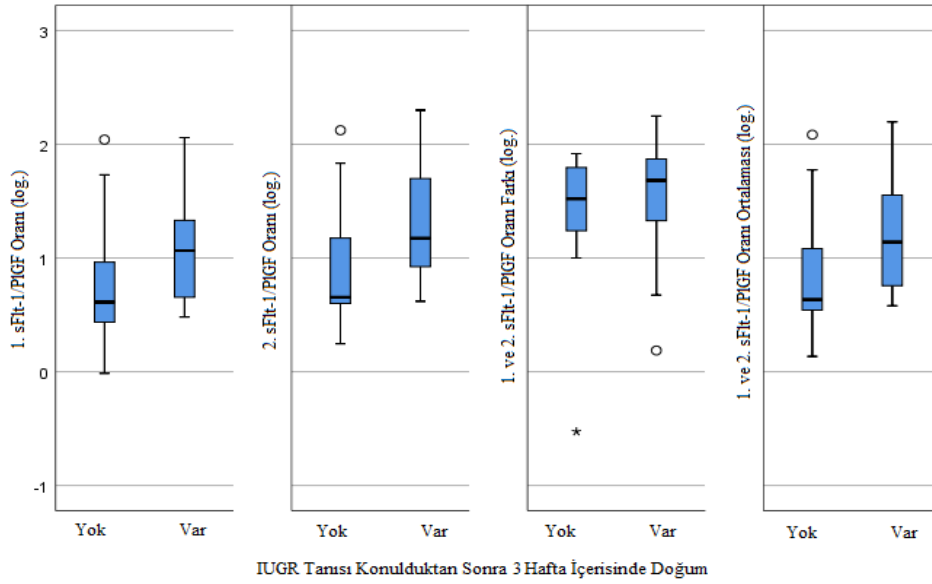
Veriler ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir.

	1.sFlt-1/PlGF			2.sFlt-1/PlGF			Ortalama sFlt-1/PlGF			Fark sFlt-1/PlGF		
	Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P	Yok	Var	P
IUGG tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğum	20,06 ±30,41	181,51 ±345,95	0,047	20,19 ±31,69	181,71 ±316,08	0,013	20,12 ±30,65	181,61 ±330,58	0,02	13,98 ±37,48	49,1 ±69,13	0,193
IUGG tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum	19,58 ±30,24	109,38 ±264,83	0,032	19,01 ±31,56	110,33 ±244,16	0,011	19,3 ±30,37	109,86 ±254,17	0,018	11,47 ±39,45	36,05 ±56,63	0,208
IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum	15,75 ±28,09	100,83 ±247,41	0,016	16,82 ±32,23	100,23 ±228,62	0,007	16,28 ±29,85	100,53 ±237,68	0,008	16,21 ±39,84	28,93 ±56,28	0,695

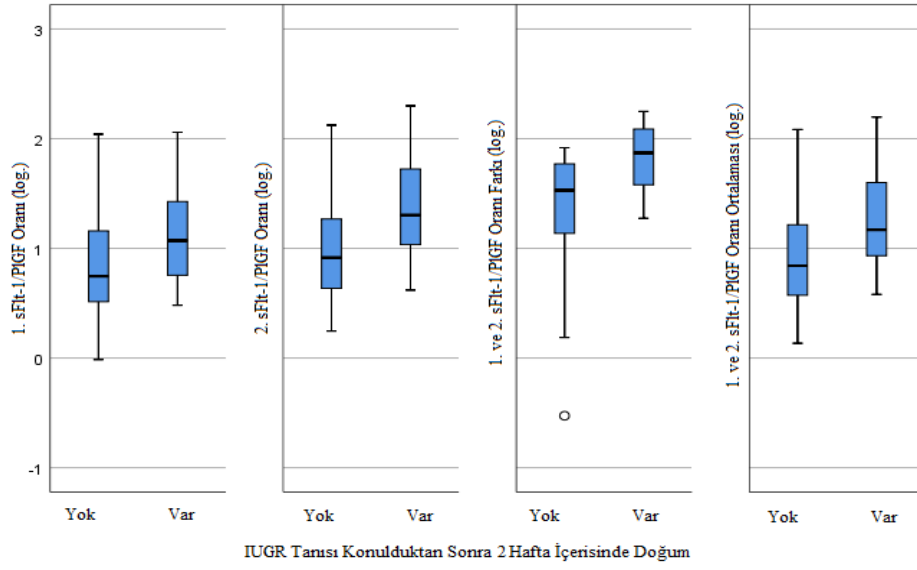
Veriler ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir.



Şekil 4.1. Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum yapan ve yapmayan gruplardaki logaritmik dağılımını göstermektedir.



Şekil 4.2. Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının IUGG tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum yapan ve yapmayan gruplardaki logaritmik dağılımını göstermektedir.



Şekil 4.3. Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının IUGR tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğum yapan ve yapmayan gruplardaki logaritmik dağılımını göstermektedir.

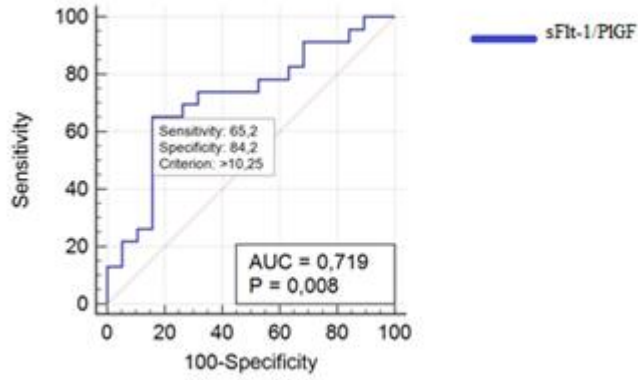
Çalışmamızda fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4, 3 ve 2 hafta içindeki doğumu öngörmeye en iyi sFlt-1/PlGF sınır değerini 1. kan örneği, 2. kan örneği, 1. ve 2. kan örneklerinin ortalamasına göre ROC analizi ile hesapladık.

ROC analizine göre 1. kan örneğinde sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 10,25 (AUC 0,719) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum yapanları %65,22 sensitivite, %84,21 spesifite, %83,3 pozitif prediktif değer, %66,7 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.4.)

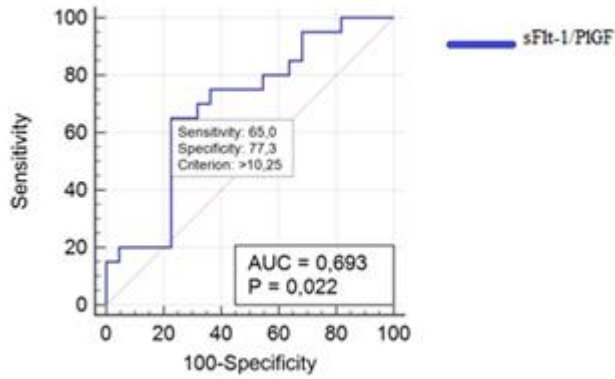
ROC analizine göre 1. kan örneğinde sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 10,25 (AUC 0,693) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum yapanları %65 sensitivite, %77,27 spesifite, %72,2 pozitif prediktif değer, %70,8 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.5.)

ROC analizine göre 1. kan örneğinde sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 6,82 (AUC 0,704) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra

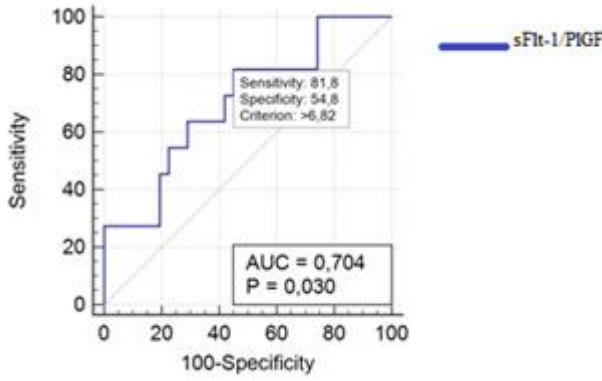
2 hafta içinde doğum yapanları %81,82 sensitivite, %54,84 spesifite, %39,1 pozitif prediktif değer, %89,5 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.6.)



Şekil 4.4.İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğumu öngören 1. kan örneğine göre en iyi sFlt-1/PIGF sınır değeri



Şekil 4.5.İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğumu öngören 1. kan örneğine göre en iyi sFlt-1/PIGF sınır değeri

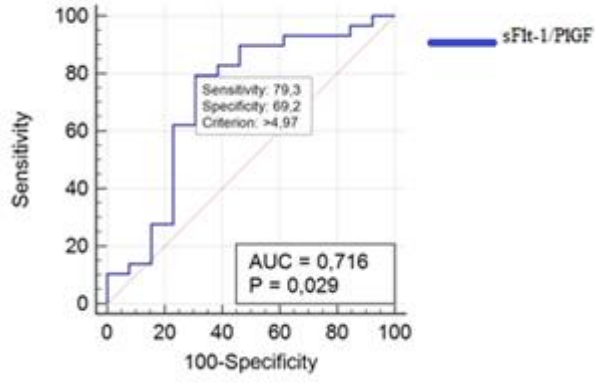


Şekil 4.6.İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğumu öngören 1. kan örneğine göre en iyi sFlt-1/PlGF sınır değeri

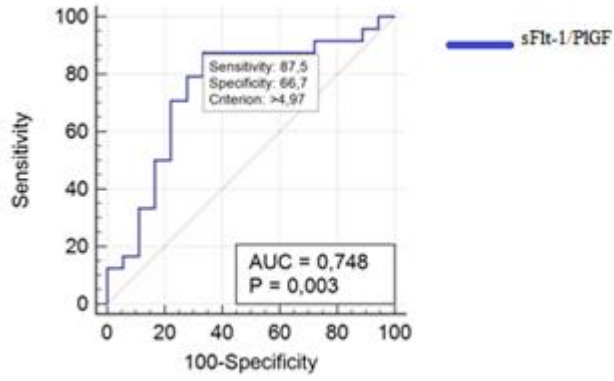
ROC analizine göre 2. kan örneğinde sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 4,97 (AUC 0,716) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum yapanları %79,31 sensitivite, %69,23 spesifite, %85,2 pozitif prediktif değer, %60 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.7.)

ROC analizine göre 2. kan örneğinde sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 4,97 (AUC 0,748) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum yapanları %87,50 sensitivite, %66,67 spesifite, %77,8 pozitif prediktif değer, %80 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.8.)

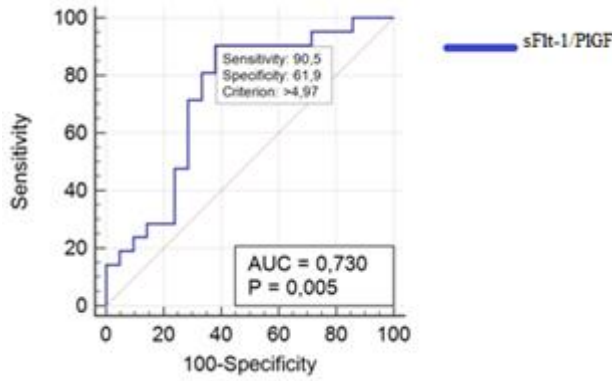
ROC analizine göre 2. kan örneğinde sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 4,97 (AUC 0,730) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğum yapanları %90,48 sensitivite, %61,90 spesifite, %70,4 pozitif prediktif değer, %86,7 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.9.)



Şekil 4.7.İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğumu öngören 2. kan örneğine göre en iyi sFlt-1/PlGF sınır değeri



Şekil 4.8.İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğumu öngören 2. kan örneğine göre en iyi sFlt-1/PlGF sınır değeri

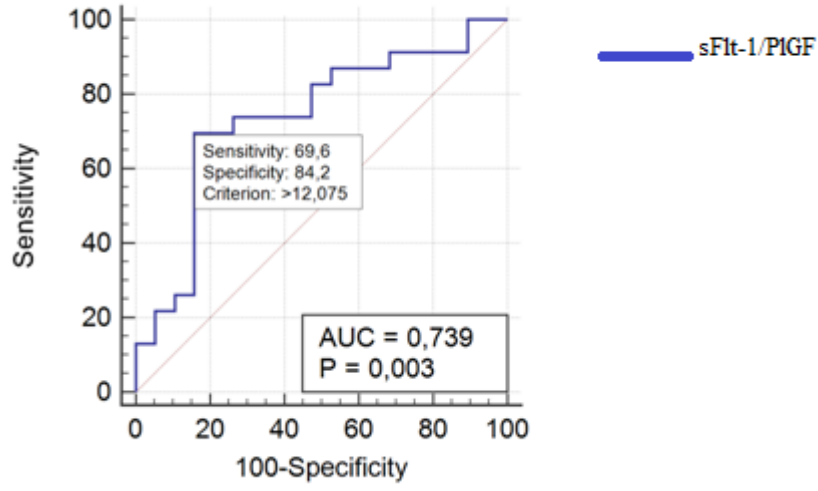


Şekil 4.9.İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğumu öngören 2. kan örneğine göre en iyi sFlt-1/PlGF sınır değeri

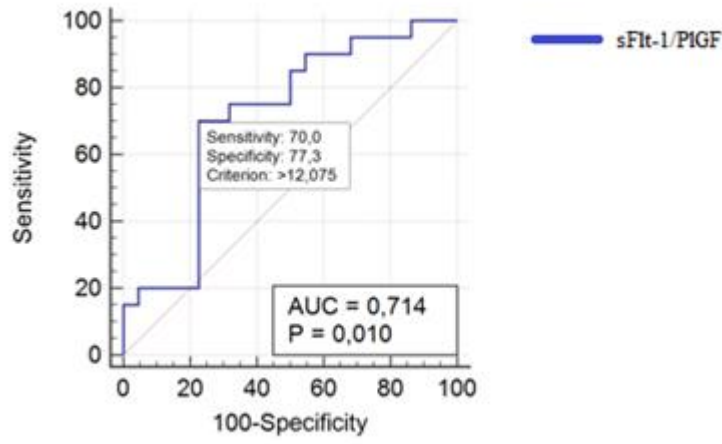
ROC analizine göre ortalama sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 12,075 (AUC 0,739) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum yapanları %69,57 sensitivite, %84,21 spesifite, %84,2 pozitif prediktif değer, %69,6 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.10.)

ROC analizine göre ortalama sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 12,075 (AUC 0,714) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum yapanları %70 sensitivite, %77,27 spesifite, %73,7 pozitif prediktif değer, %73,9 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.11.)

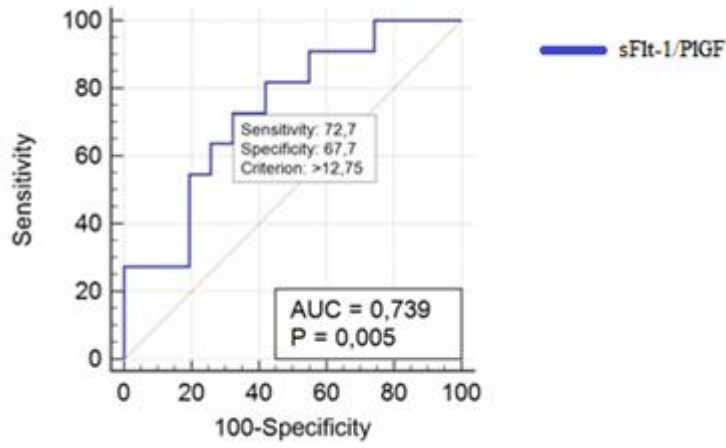
ROC analizine göre ortalama sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 12,75 (AUC 0,739) alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğum yapanları %72,73 sensitivite, %67,74 spesifite, %44,4 pozitif prediktif değer, %87,5 negatif prediktif değer ile öngörmüştür. (Şekil 4.12.)



Şekil 4.10.İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğumu öngören en iyi ortalama sFlt-1/PlGF sınır değeri



Şekil 4.11.İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğumu öngören en iyi ortalama sFlt-1/PlGF sınır değeri



Şekil 4.12. İntrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğumu öngören en iyi ortalama sFlt-1/PIGF sınır değeri

Çalışmamızda fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduktan sonra 4, 3 ve 2 hafta içindeki doğumu öngörmeye, literatürdeki yayınlarda önerilen sFlt-1/PIGF sınır değeri olan 38 için de değerlendirdik ve kendi sınır değerlerimizle karşılaştırdık. (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Doğumu öngörmeye en iyi sFlt-1/PlGF sınır değerleri ve bu değerlerin sınır değeri 38 ile karşılaştırması

IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum						
	Sınır değeri	AUC	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
1. kan örneğine göre	10,25	0,719	65,22	84,21	83,3	66,7
2. kan örneğine göre	4,97	0,716	79,31	69,23	85,2	60
1. ve 2. kan örneği ortalama değerine göre	12,075	0,739	69,57	84,21	84,2	69,6
38'e göre	38		30,43	84,21	70	50

IUGG tanısı konulduktan sonra 2 hafta içinde doğum						
	Sınır değeri	AUC	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
1. kan örneğine göre	6,82	0,704	81,82	54,84	39,1	89,5
2. kan örneğine göre	4,97	0,73	90,48	61,9	70,4	86,7
1. ve 2. kan örneği ortalama değerine göre	12,75	0,739	72,73	67,74	44,4	87,5
38'e göre	38		36,36	80,64	40	78,12

IUGG tanısı konulduktan sonra 3 hafta içinde doğum						
	Sınır değeri	AUC	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
1. kan örneğine göre	10,25	0,693	65	77,27	72,2	70,8
2. kan örneğine göre	4,97	0,748	87,5	66,67	77,8	80
1. ve 2. kan örneği ortalama değerine göre	12,075	0,714	70	77,27	73,7	73,9
38'e göre	38		25	77,27	50	53,12

Çalışmaya alınan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebeler preeklampsi gelişen ve gelişmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. IUGG tanısı konulan gestasyonel hafta, tanı konulduğundaki tahmini fetal ağırlık, tanı konulduktan sonra doğuma kalan süre preeklampsi gelişen IUGG grubunda preeklampsi gelişmeyen IUGG grubuna göre daha düşüktü. Doğum anındaki gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum persantili, 1. ve 5. dakika APGAR skoru preeklampsi gelişen IUGG grubunda preeklampsi gelişmeyen IUGG grubuna göre daha düşüktü. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı preeklampsi gelişen IUGG grubunda 354,41; IUGG grubunda 13,75 saptanmıştır ($P<0,001$). 1. ve 2. kan örneklerindeki ortalama sFlt-1/PlGF oranları farkı 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,746$).

Preeklampsi gelişen ve gelişmeyen IUGG gruplarının maternal karakteristik özellikleri Tablo 4.5.'te, maternal ve fetal sonuçları Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

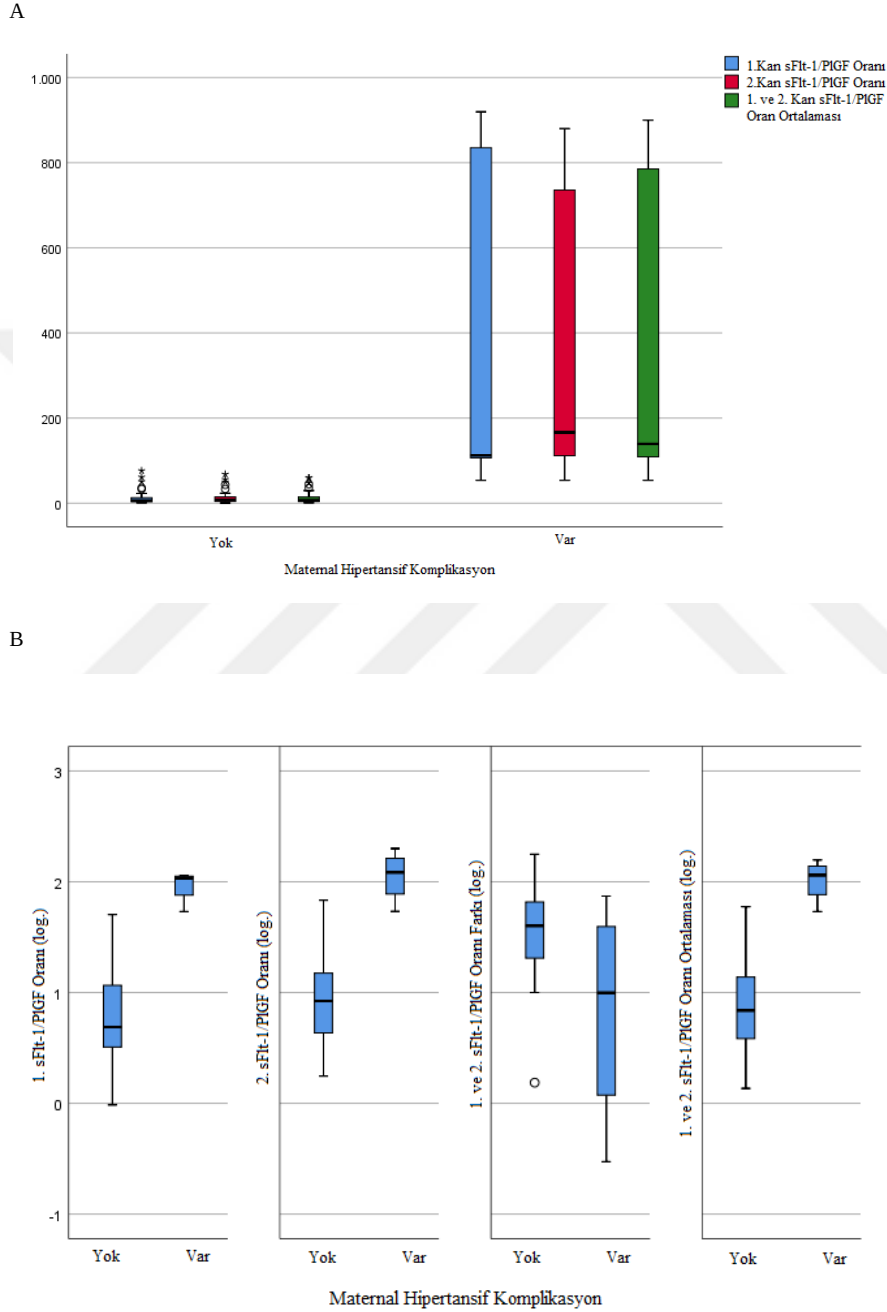
Tablo 4.5. Preeklampsi ile birliktelik gösteren ve göstermeyen intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri (Ortalama $\pm$ SD)

Maternal Karakteristikler	Preeklampsi Yok (n=36)	Preeklampsi Var (n=6)	P
Maternal Yaş	27,72 $\pm$ 6,18	30,67 $\pm$ 6,02	
Boy	161 $\pm$ 6,07	159,67 $\pm$ 6,28	
Kilo	66,53 $\pm$ 10,98	65,5 $\pm$ 9,65	
BMI	25,73 $\pm$ 4,48	25,73 $\pm$ 3,86	
Sigara			
Yok	35	5	
Var	1	1	
Alkol			
Yok	36	6	
Var	0	0	
Preeklampsi Öyküsü			
Yok	36	5	
Var	0	1	
IUGG Öyküsü			
Yok	33	6	
Var	3	0	
Trombofili			
Yok	33	6	
Var	3	0	
Düşük Doz Aspirin Kullanımı			
Yok	31	3	
Var	5	3	
Düşük Doz Heparin Kullanımı			
Yok	33	5	
Var	3	1	
Ortalama Sistolik Tansiyon	103,47 $\pm$ 10,2	132,83 $\pm$ 37,53	0,014
Ortalama Diyastolik Tansiyon	67,92 $\pm$ 8,81	84,17 $\pm$ 15,63	0,01

Tablo 4.6. Preeklampsi ile birliktelik gösteren ve göstermeyen intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları (Ortalama $\pm$ SD)

Maternal ve Fetal Sonuçlar	Preeklampsi Yok (n=36)	Preeklampsi Var (n=6)	p
IUGG Tanısı Konulan Ortalama Gestasyonel Hafta	32,15 $\pm$ 2,88	29,24 $\pm$ 3,93	0,078
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW	1531,53 $\pm$ 458,51	1021,17 $\pm$ 594,79	0,02
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW Persantili	4,83 $\pm$ 1,93	3 $\pm$ 2,19	0,032
IUGG Tanısı ile Birlikte Anormal Doppler Bulguları			0,374
Yok	16	1	
Var	20	5	
IUGG Tanısı Konulduktan Sonra Doğuma Kalan Süre (Gün)	32,17 $\pm$ 21,35	19,83 $\pm$ 13,18	0,126
Doğum Anındaki Ortalama Gestasyonel Hafta	36,85 $\pm$ 2,43	32,19 $\pm$ 3,94	0,003
Doğum Ağırlığı	2231,61 $\pm$ 600,1	1247,5 $\pm$ 561,83	0,001
Doğum Persantili	6,47 $\pm$ 15,55	1,67 $\pm$ 1,63	0,079
Doğum Şekli			0,999
NVY	5	0	
C/S	31	6	
APGAR Skoru 1. Dakika	8,39 $\pm$ 1,78	7,33 $\pm$ 1,63	0,009
APGAR Skoru 5. Dakika	9,56 $\pm$ 1,18	8,5 $\pm$ 1,52	0,008
Yeni Doğan Ünitesinde Yatış			0,068
Yok	23	1	
Var	13	5	
Fetal Matürasyon İçin Kortikosteroid Kullanımı			
Yok	30	1	
Var	6	5	
Fetal Nöroprotektif Etki İçin Magnezyum Sülfat Kullanımı			
Yok	34	4	
Var	2	2	
1. sFlt-1 (pg/mL)	2416,75 $\pm$ 1200,91	8499,33 $\pm$ 4164,09	<0,001
2. sFlt-1 (pg/mL)	2512,69 $\pm$ 1230,96	9724,5 $\pm$ 3936,57	<0,001
1. ve 2. Kan sFlt-1 Ortalaması (pg/mL)	2464,72 $\pm$ 1187,64	9111,92 $\pm$ 3881,86	<0,001
1. PlGF (pg/mL)	430,22 $\pm$ 368,98	48,17 $\pm$ 28,45	<0,001
2. PlGF (pg/mL)	391,22 $\pm$ 379	50 $\pm$ 29,13	<0,001
1. ve 2 Kan PlGF Ortalaması (pg/mL)	410,72 $\pm$ 367,25	49,08 $\pm$ 28,67	<0,001
1. sFlt-1/PlGF	13,31 $\pm$ 17,52	356,55 $\pm$ 404,86	<0,001
2. sFlt-1/PlGF	14,2 $\pm$ 16,41	352,26 $\pm$ 358,83	<0,001
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Ortalaması	13,75 $\pm$ 16,1	354,41 $\pm$ 381,28	<0,001
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Fark Ortalaması	24,71 $\pm$ 51,93	14,01 $\pm$ 31,51	0,746

Preeklampsî gelişen ve gelişmeyen grupların 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneğinin ortalaması alınarak hesaplanan sFlt-1/PlGF oranları ile 1. ve 2. kan örneği arasındaki sFlt-1/PlGF oranı farkı lineer ve logaritmik grafik ile Şekil 4.13.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.13. A Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının preeklampsî ile birliktelik gösteren ve göstermeyen gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki değerini açıklamaktadır. **B** Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının preeklampsî ile birliktelik gösteren ve göstermeyen gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki logaritmik dağılımını açıklamaktadır.

Çalışmaya alınan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebeler anormal Doppler bulguları olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. IUGG tanısı konulan gestasyonel hafta, tanı konulduğundaki tahmini fetal ağırlık anormal Doppler bulguları olan IUGG grubunda anormal Doppler bulguları olmayan IUGG grubuna göre daha düşüktü. Doğum anındaki gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru anormal Doppler bulguları olan IUGG grubunda anormal Doppler bulguları olmayan IUGG grubuna göre daha düşüktü. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı anormal Doppler bulguları olan IUGG grubunda 95,78, anormal Doppler bulguları olmayan IUGG grubunda 13,36 saptanmıştır ($P=0,014$). 1. ve 2. kan örneklerindeki ortalama sFlt-1/PlGF oranları farkı 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,363$). Anormal Doppler bulguları olan ve olmayan IUGG gruplarının maternal karakteristik özellikleri Tablo 4.7.'de, maternal ve fetal sonuçları Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

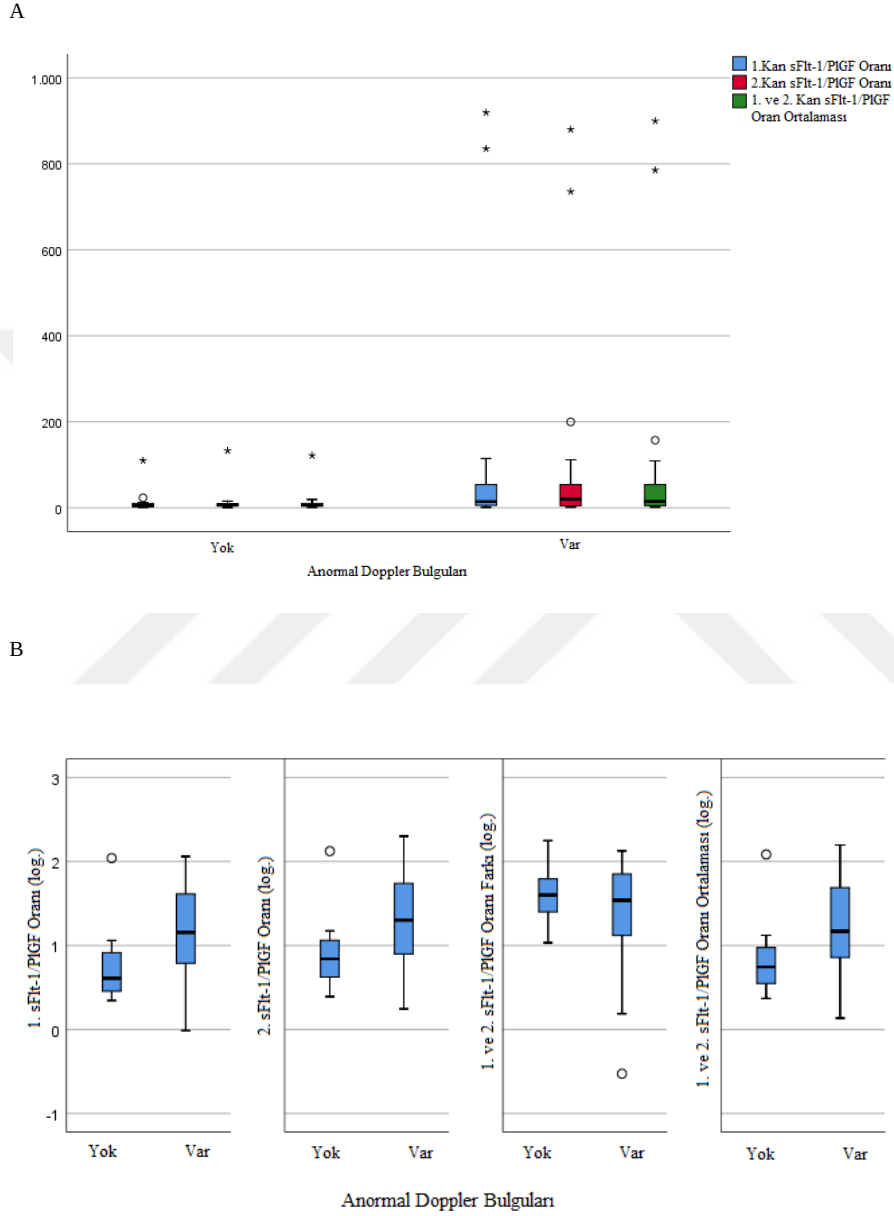
Tablo 4.7. Anormal Doppler bulguları olan ve olmayan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri (Ortalama $\pm$ SD)

Karakteristikler	Anormal Doppler Bulguları Yok (n=17)	Anormal Doppler Bulguları Var (n=25)	P
Maternal Yaş	26,88 $\pm$ 6,28	29 $\pm$ 6,08	
Boy	159,53 $\pm$ 6,52	161,68 $\pm$ 5,66	
Kilo	66,29 $\pm$ 9,6	66,44 $\pm$ 11,58	
BMI	26,18 $\pm$ 4,44	25,42 $\pm$ 4,36	
Sigara			
Yok	17	23	
Var	0	2	
Alkol			
Yok	17	25	
Var	0	0	
Preeklampsi Öyküsü			
Yok	17	24	
Var	0	1	
IUGG Öyküsü			
Yok	15	24	
Var	2	1	
Trombofili			
Yok	16	23	
Var	1	2	
Düşük Doz Aspirin Kullanımı			
Yok	14	20	
Var	3	5	
Düşük Doz Heparin Kullanımı			
Yok	16	22	
Var	1	3	
Ortalama Sistolik Tansiyon	107,94 $\pm$ 25,8	107,48 $\pm$ 13,63	0,401
Ortalama Diyastolik Tansiyon	70 $\pm$ 14,68	70,4 $\pm$ 8,77	0,749

Tablo 4.8. Anormal Doppler bulguları olan ve olmayan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları (Ortalama $\pm$ SD)

Maternal ve Fetal Sonuçlar	Anormal Doppler Bulguları Yok (n=17)	Anormal Doppler Bulguları Var (n=25)	P
IUGG Tanısı Konulan Ortalama Gestasyonel Hafta	32,84 $\pm$ 2,77	30,97 $\pm$ 3,24	0,035
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW	1682,47 $\pm$ 456,15	1306,4 $\pm$ 487,61	0,016
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW Persantili	5,29 $\pm$ 2,05	4,08 $\pm$ 1,93	0,034
IUGG Tanısı Konulduktan Sonra Doğuma Kalan Süre (Gün)	34,12 $\pm$ 18,43	27,88 $\pm$ 22,15	0,090
Doğum Anındaki Ortalama Gestasyonel Hafta	37,88 $\pm$ 1,69	35,04 $\pm$ 3,34	0,003
Doğum Ağırlığı	2384,29 $\pm$ 355,23	1891,6 $\pm$ 782,3	0,009
Doğum Persantili	3,24 $\pm$ 2,41	7,52 $\pm$ 18,62	0,553
Doğum Şekli			0,379
NVY	3	2	
C/S	14	23	
APGAR Skoru 1. Dakika	9 $\pm$ 0	7,72 $\pm$ 2,17	0,006
APGAR Skoru 5. Dakika	10 $\pm$ 0	9 $\pm$ 1,53	0,006
Yeni Doğan Ünitesinde Yatış			0,208
Yok	12	12	
Var	5	13	
Fetal Matürasyon İçin Kortikosteroid Kullanımı			
Yok	16	15	
Var	1	10	
Fetal Nöroprotektif Etki İçin Magnezyum Sülfat Kullanımı			
Yok	17	21	
Var	0	4	
Maternal Hipertansif Komplikasyon			0,374
Yok	16	20	
Var	1	5	
1. sFlt-1 (pg/mL)	2433,53 $\pm$ 1889,33	3865,16 $\pm$ 3224,88	0,020
2. sFlt-1 (pg/mL)	2754,82 $\pm$ 2543,93	4078,88 $\pm$ 3395,54	0,051
1. ve 2. Kan sFlt-1 Ortalaması (pg/mL)	2594,18 $\pm$ 2211,63	3972,02 $\pm$ 3256,26	0,032
1. PlGF (pg/mL)	484,47 $\pm$ 361,58	301,64 $\pm$ 358,8	0,018
2. PlGF (pg/mL)	437,82 $\pm$ 376,62	277,64 $\pm$ 359,48	0,015
1. ve 2. Kan PlGF Ortalaması (pg/mL)	461,15 $\pm$ 362,85	289,64 $\pm$ 353,14	0,032
1. sFlt-1/PlGF	12,23 $\pm$ 25,74	96,42 $\pm$ 237,51	0,009
2. sFlt-1/PlGF	14,49 $\pm$ 30,85	95,14 $\pm$ 219,84	0,030
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Ortalaması	13,36 $\pm$ 28,24	95,78 $\pm$ 228,33	0,014
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Fark Ortalaması	30,46 $\pm$ 50,63	18,22 $\pm$ 48,91	0,363

Anormal Doppler bulguları olan ve olmayan grupların 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneğinin ortalaması alınarak hesaplanan sFlt-1/PlGF oranları ile 1. ve 2. kan örneği arasındaki sFlt-1/PlGF oranı farkı lineer ve logaritmik grafik ile Şekil 4.14.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.14. **A** Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının anormal Doppler bulguları olan ve olmayan gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki değerini açıklamaktadır. **B** Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının anormal Doppler bulguları olan ve olmayan gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki logaritmik dağılımını açıklamaktadır.

Erken IUGG grubunda, tanı konulduğundaki tahmini fetal ağırlık, IUGG tanısı konulduktan sonra doğuma kalan süre, geç IUGG grubuna göre daha düşüktü. Doğum anındaki gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru erken IUGG grubunda geç IUGG grubuna göre daha düşüktü. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı erken IUGG grubunda 120,93; geç IUGG grubunda 22,63 saptanmıştır ($P=0,214$). Ortalama sFlt-1/PlGF oranı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 1. ve 2. kan örneklerindeki ortalama sFlt-1/PlGF oranları farkı 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,405$). Erken ve geç IUGG gruplarının maternal karakteristik özellikleri Tablo 4.9.'da, maternal ve fetal sonuçları Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Erken ve geç IUGG gruplarının 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneğinin ortalaması alınarak hesaplanan sFlt-1/PlGF oranları ile 1. ve 2. kan örneği arasındaki sFlt-1/PlGF oranı farkı lineer ve logaritmik grafik ile Şekil 4.15.'te gösterilmiştir.

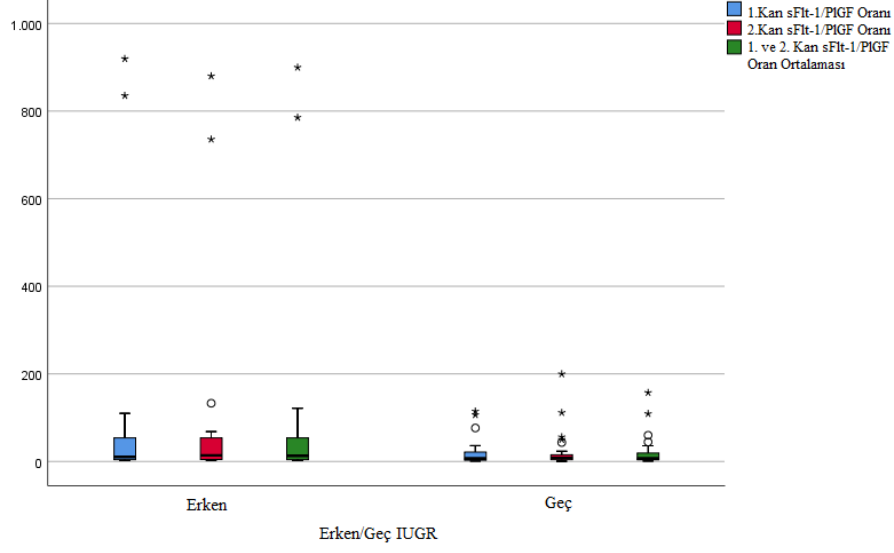
Tablo 4.9. Erken ve geç intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri (Ortalama $\pm$ SD)

Karakteristikler	Erken IUGG (n=17)	Geç IUGG (n=25)	P
Maternal Yaş	29,29 $\pm$ 6,69	27,36 $\pm$ 5,81	
Boy	161,53 $\pm$ 5,67	160,32 $\pm$ 6,35	
Kilo	68 $\pm$ 10,53	65,28 $\pm$ 10,88	
BMI	26,14 $\pm$ 4,51	25,45 $\pm$ 4,32	
Sigara			
Yok	17	23	
Var	0	2	
Alkol			
Yok	17	25	
Var	0	0	
Preeklampsi Öyküsü			
Yok	17	24	
Var	0	1	
IUGG Öyküsü			
Yok	16	23	
Var	1	2	
Trombofili			
Yok	16	23	
Var	1	2	
Düşük Doz Aspirin Kullanımı			
Yok	11	23	
Var	6	2	
Düşük Doz Heparin Kullanımı			
Yok	15	23	
Var	2	2	
Ortalama Sistolik Tansiyon	111,29 $\pm$ 27,29	105,2 $\pm$ 10,85	0,906
Ortalama Diyastolik Tansiyon	70,29 $\pm$ 14,08	70,2 $\pm$ 9,41	0,393

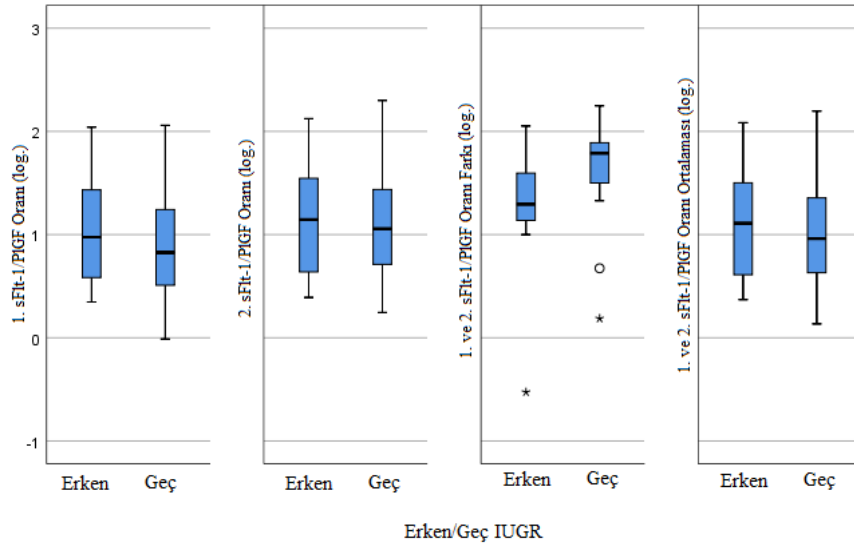
Tablo 4.10. Erken ve geç intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal ve fetal sonuçları (Ortalama $\pm$ SD)

	Erken IUGG (n=17)	Geç IUGG (n=25)	P
Maternal ve Fetal Sonuçlar			
IUGG Tanısı Konulan Ortalama Gestasyonel Hafta	28,61 $\pm$ 2,55	33,85 $\pm$ 1,08	<0,001
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW	962,41 $\pm$ 345,11	1796,04 $\pm$ 252,4	<0,001
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW Persantili	4,24 $\pm$ 2,46	4,8 $\pm$ 1,73	0,183
IUGG Tanısı ile Birlikte Anormal Doppler Bulguları			0,339
Yok	5	12	
Var	12	13	
IUGG Tanısı Konulduktan Sonra Doğuma Kalan Süre (Gün)	41 $\pm$ 25,54	23,2 $\pm$ 12,85	0,026
Doğum Anındaki Ortalama Gestasyonel Hafta	34,59 $\pm$ 3,96	37,27 $\pm$ 1,74	0,021
Doğum Ağırlığı	1823,24 $\pm$ 911,36	2273,12 $\pm$ 399,27	0,07
Doğum Persantili	8,12 $\pm$ 21,05	4,2 $\pm$ 7,51	0,85
Doğum Şekli			
NVY	2	3	
C/S	15	22	
APGAR Skoru 1. Dakika	7,65 $\pm$ 1,9	8,64 $\pm$ 1,6	0,012
APGAR Skoru 5. Dakika	8,82 $\pm$ 1,59	9,8 $\pm$ 0,82	0,01
Yeni Doğan Ünitesinde Yatış			0,027
Yok	6	18	
Var	11	7	
Fetal Matürasyon İçin Kortikosteroid Kullanımı			
Yok	8	23	
Var	9	2	
Fetal Nöroprotektif Etki İçin Magnezyum Sülfat Kullanımı			
Yok	13	25	
Var	4	0	
Maternal Hipertansif Komplikasyon			0,202
Yok	13	23	
Var	4	2	
1. sFlt-1 (pg/mL)	4155,29 $\pm$ 3936,9	2694,36 $\pm$ 1552,61	0,233
2. sFlt-1 (pg/mL)	4326,76 $\pm$ 4141,2	3009,96 $\pm$ 2102,08	0,505
1. ve 2. Kan sFlt-1 Ortalaması (pg/mL)	4241,03 $\pm$ 4011,5	2852,16 $\pm$ 1767,18	0,377
1. PlGF (pg/mL)	279,47 $\pm$ 258,78	441,04 $\pm$ 417,54	0,196
2. PlGF (pg/mL)	255,41 $\pm$ 234,44	401,68 $\pm$ 434,67	0,233
1. ve 2. Kan PlGF Ortalaması (pg/mL)	267,44 $\pm$ 243,56	421,36 $\pm$ 418,74	0,196
1. sFlt-1/PlGF	124,08 $\pm$ 285,39	20,36 $\pm$ 31,71	0,179
2. sFlt-1/PlGF	117,78 $\pm$ 263,08	24,9 $\pm$ 43,94	0,299
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Ortalaması	120,93 $\pm$ 274,1	22,63 $\pm$ 37	0,214
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Fark Ortalaması	13,41 $\pm$ 37,7	29,82 $\pm$ 55,71	0,405

A



B



Şekil 4.15. A Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının erken ve geç IUGG gruplarındaki 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki değerini açıklamaktadır. **B** Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının erken ve geç IUGG gruplarındaki 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki logaritmik dağılımını açıklamaktadır.

Yenidoğan ünitesinde yatış olan grupta IUGG tanısı konulan gestasyonel hafta, tanı konulduğundaki tahmini fetal ağırlık yenidoğan ünitesinde yatışı olmayan gruba göre düşüktü. Doğum anındaki gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru yenidoğan ünitesinde yatış olan grupta yenidoğan ünitesinde yatış olmayan gruba göre daha düşüktü. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı yenidoğan ünitesinde yatış olan grupta 121,74, yenidoğan ünitesinde yatış olmayan grupta 13,36 saptanmıştır ($P=0,057$). 1. ve 2. kan örneklerindeki ortalama sFlt-1/PlGF oranları farkı 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,186$). Yenidoğan ünitesinde yatış olan ve olmayan grupların maternal karakteristik özellikleri Tablo 4.11.'de, maternal ve fetal sonuçları Tablo 4.12.'de gösterilmiştir.

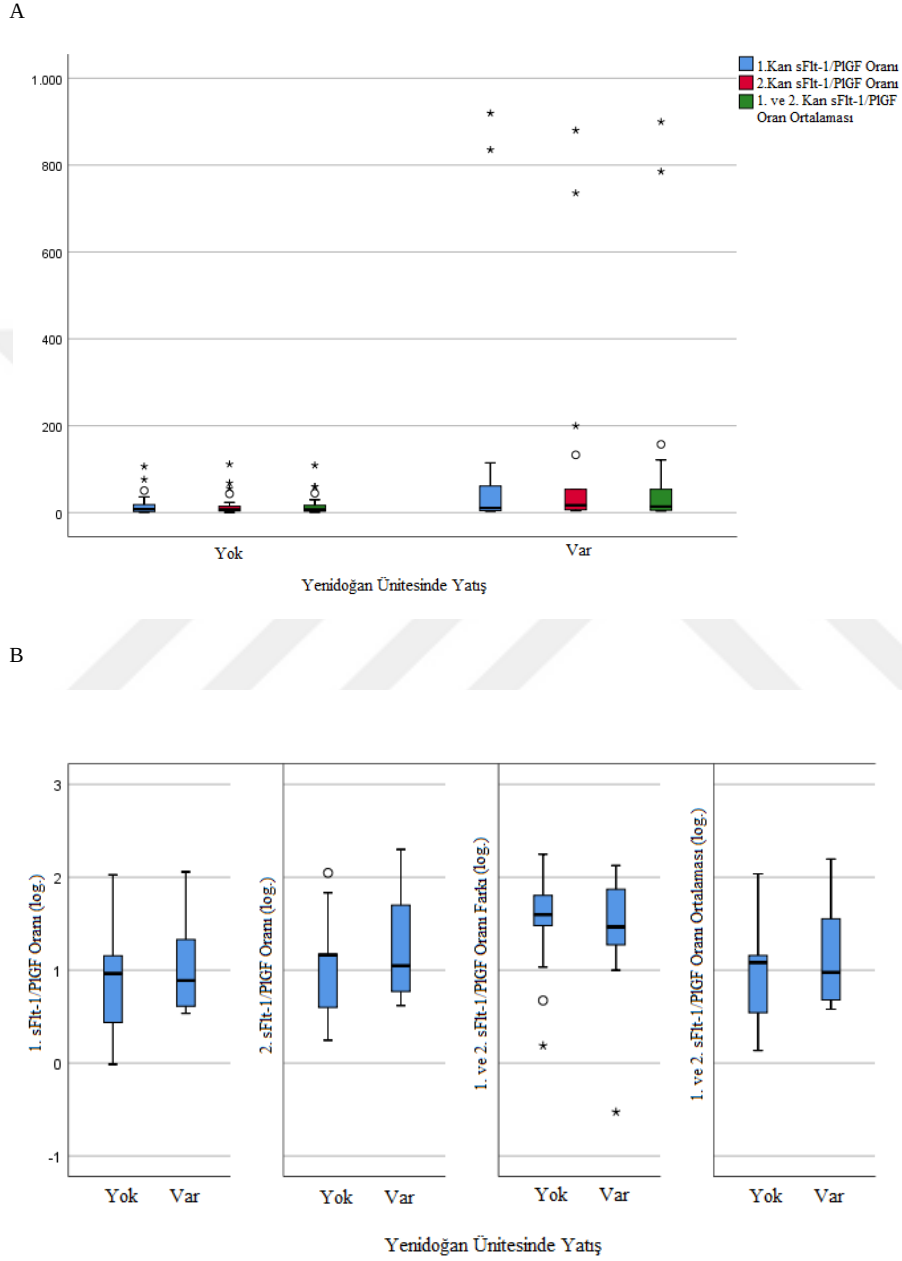
Tablo 4.11. Yenidoğan ünitesinde yatışı olan ve olmayan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri (Ortalama $\pm$ SD)

Karakteristikler	Yenidoğan Ünitesinde Yatış Yok (n=24)	Yenidoğan Ünitesinde Yatış Var (n=18)	P
Maternal Yaş	27,29 $\pm$ 5,86	29,28 $\pm$ 6,57	
Boy	160,83 $\pm$ 6,75	160,78 $\pm$ 5,13	
Kilo	66,38 $\pm$ 10,93	66,39 $\pm$ 10,69	
BMI	25,71 $\pm$ 4,29	25,76 $\pm$ 4,57	
Sigara			
Yok	23	17	
Var	1	1	
Alkol			
Yok	24	18	
Var	0	0	
Preeklampsi Öyküsü			
Yok	23	18	
Var	1	0	
IUGG Öyküsü			
Yok	23	16	
Var	1	2	
Trombofili			
Yok	22	17	
Var	2	1	
Düşük Doz Aspirin Kullanımı			
Yok	20	14	
Var	4	4	
Düşük Doz Heparin Kullanımı			
Yok	22	16	
Var	2	2	
Ortalama Sistolik Tansiyon	103,96 $\pm$ 10,53	112,61 $\pm$ 26,34	0,427
Ortalama Diyastolik Tansiyon	68,13 $\pm$ 9,19	73,06 $\pm$ 13,52	0,34

Tablo 4.12. Yenidoğan ünitesinde yatışı olan ve olmayan intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerin maternal karakteristikleri (Ortalama $\pm$ SD)

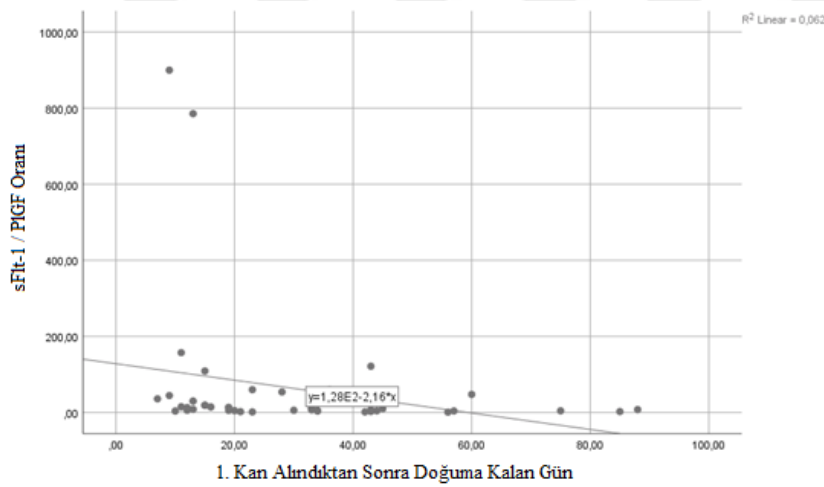
Maternal ve Fetal Sonuçlar	Yenidoğan Ünitesinde Yatış Yok (n=24)	Yenidoğan Ünitesinde Yatış Var (n=18)	P
IUGG Tanısı Konulan Ortalama Gestasyonel Hafta	32,92 $\pm$ 2,45	30,15 $\pm$ 3,38	0,006
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW	1689,21 $\pm$ 382,96	1151,17 $\pm$ 492,04	<0,001
IUGG Tanısı Konulduğundaki EFW Persantili	5,33 $\pm$ 1,93	3,56 $\pm$ 1,79	0,003
IUGG Tanısı ile Birlikte Anormal Doppler Bulguları			0,208
Yok	12	5	
Var	12	13	
IUGG Tanısı Konulduktan Sonra Doğuma Kalan Süre (Gün)	33,25 $\pm$ 20,76	26,61 $\pm$ 20,63	0,118
Doğum Anındaki Ortalama Gestasyonel Hafta	37,84 $\pm$ 1,16	33,99 $\pm$ 3,53	<0,001
Doğum Ağırlığı	2474,71 $\pm$ 340,43	1579,44 $\pm$ 696,79	<0,001
Doğum Persantili	8,54 $\pm$ 18,76	2,11 $\pm$ 2,14	0,008
Doğum Şekli			0,06
NVY	5	0	
C/S	19	18	
APGAR Skoru 1. Dakika	9 $\pm$ 0	7,22 $\pm$ 2,39	<0,001
APGAR Skoru 5. Dakika	10 $\pm$ 0	8,61 $\pm$ 1,65	<0,001
Fetal Matürasyon İçin Kortikosteroid Kullanımı			
Yok	24	7	
Var	0	11	
Fetal Nöroprotektif Etki İçin Magnezyum Sülfat Kullanımı			
Yok	24	14	
Var	0	4	
Maternal Hipertansif Komplikasyon			0,068
Yok	23	13	
Var	1	5	
1. sFlt-1 (pg/mL)	2696,13 $\pm$ 1463,79	4071,78 $\pm$ 3901	0,477
2. sFlt-1 (pg/mL)	2823,46 $\pm$ 1510,62	4502,28 $\pm$ 4314,97	0,461
1. ve 2. Kan sFlt-1 Ortalaması (pg/mL)	2759,79 $\pm$ 1457,7	4287,03 $\pm$ 4051,76	0,477
1. PlGF (pg/mL)	468,42 $\pm$ 418,8	251,94 $\pm$ 243	0,037
2. PlGF (pg/mL)	449,67 $\pm$ 436,66	199,56 $\pm$ 188,13	0,011
1. ve 2. Kan PlGF Ortalaması (pg/mL)	459,04 $\pm$ 419,82	225,75 $\pm$ 214,72	0,021
1. sFlt-1/PlGF	17,82 $\pm$ 26,33	121,71 $\pm$ 277,51	0,079
2. sFlt-1/PlGF	18,04 $\pm$ 26,56	121,77 $\pm$ 256	0,042
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Ortalaması	17,93 $\pm$ 25,97	121,74 $\pm$ 266,39	0,057
1. ve 2. Kan sFlt-1/PlGF Fark Ortalaması	15,8 $\pm$ 51,35	33,02 $\pm$ 46,17	0,186

Yenidoğan ünitesine yatışı olan ve olmayan gruplarının 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneğinin ortalaması alınarak hesaplanan sFlt-1/PlGF oranları ile 1. ve 2. kan örneği arasındaki sFlt-1/PlGF oranı farkı lineer ve logaritmik grafik ile Şekil 4.16.'da gösterilmiştir.

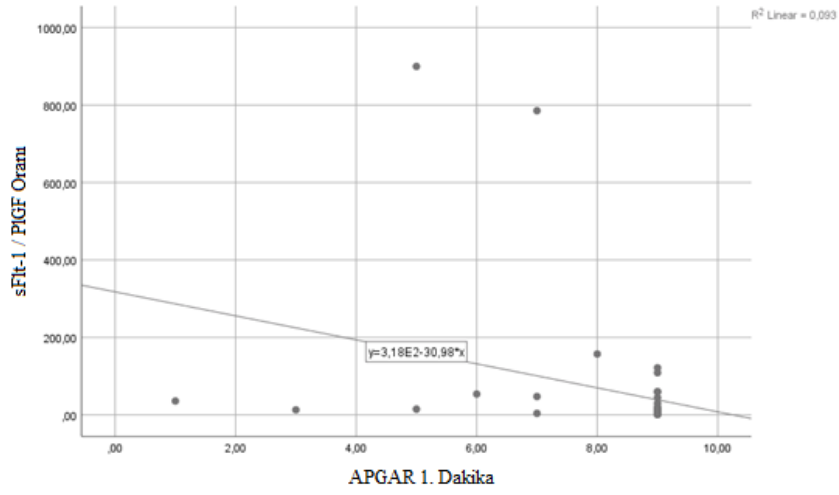


Şekil 4.16. A Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının yenidoğan ünitesine yatışı olan ve olmayan gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneğinin ortalamasındaki değerini açıklamaktadır. **B** Box-and-whisker-plots, sFlt-1/PlGF oranının yenidoğan ünitesine yatışı olan ve olmayan gruplarda 1. kan örneğindeki, 2. kan örneğindeki, 1. ve 2. kan örneği ortalamasındaki logaritmik dağılımını açıklamaktadır.

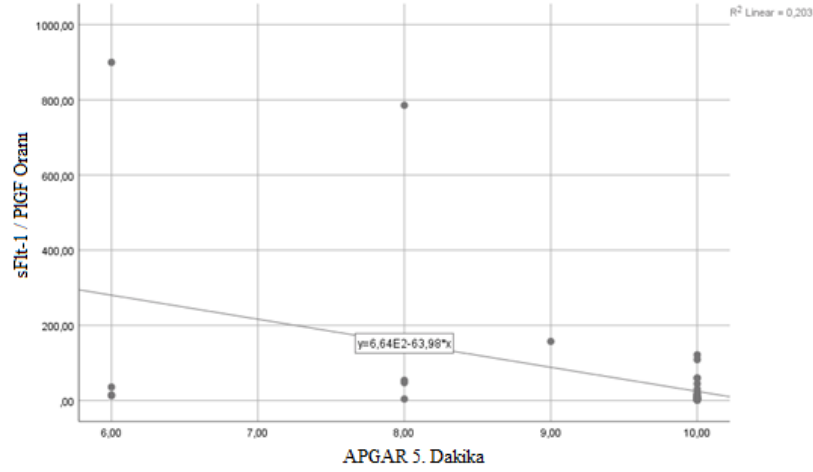
Çalışmamızda ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra doğuma kalan gün sayısı arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. ($r = -0,467$, $P=0,002$) (Şekil 4.17.) Ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile APGAR 1. dakika skorlaması arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. ($r = -0,439$, $P=0,004$) (Şekil 4.18.) Ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile APGAR 5. dakika skorlaması arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. ($r = -0,439$, $P=0,004$) (Şekil 4.19.) Ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile doğum ağırlığı arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. ($r = -0,573$, $P=0$) (Şekil 4.20.) Ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile doğum haftası arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. ($r = -0,687$, $P=0$) (Şekil 4.21.) Ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile sistolik tansiyon arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır. ($r = 0,444$, $P=0,003$) (Şekil 4.22.) Ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile diyastolik tansiyon arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır. ($r = 0,424$, $P=0,005$) (Şekil 4.23.)



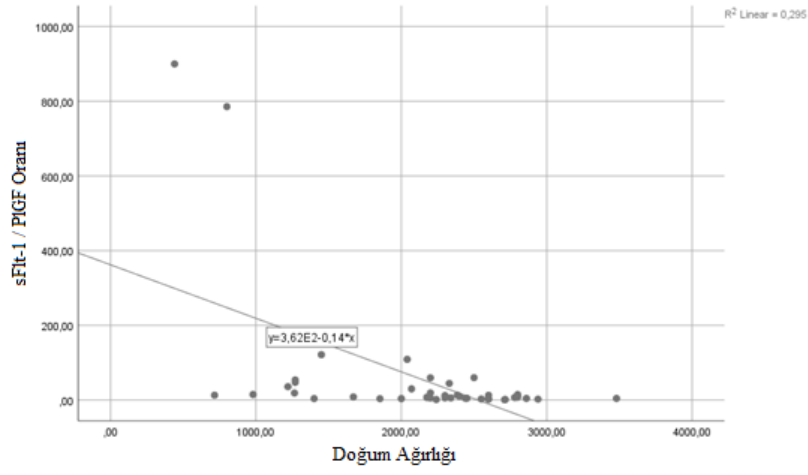
Şekil 4.17. Line and scatter plots ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra doğuma kalan gün sayısı arasındaki korelasyonu göstermektedir.



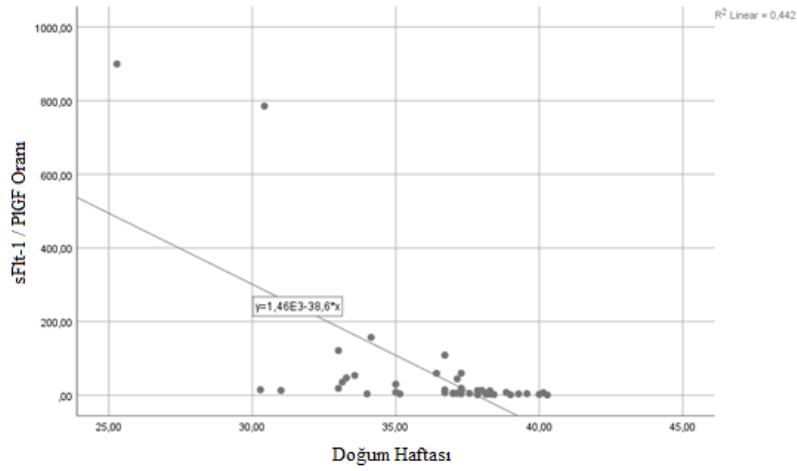
Şekil 4.18. Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile APGAR 1. dakika skoru arasındaki korelasyonu göstermektedir.



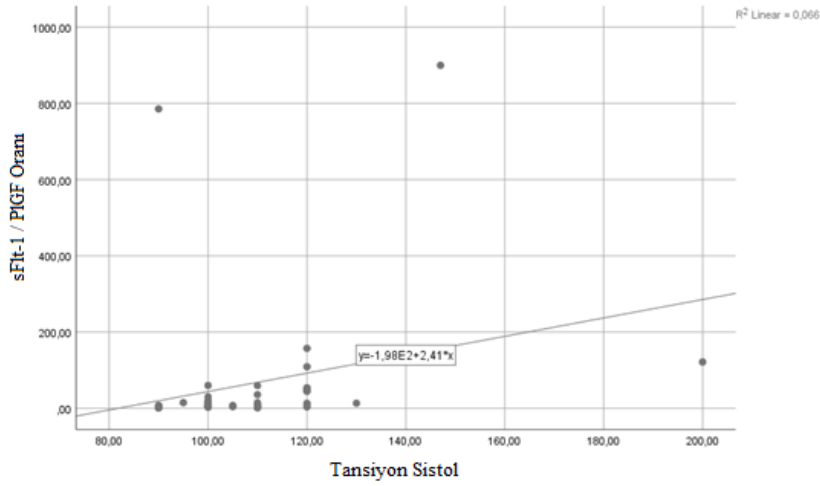
Şekil 4.19. Line and scatter plots ortalama sFIt-1/PlGF oranı ile APGAR 5. dakika skoru arasındaki korelasyonu göstermektedir.



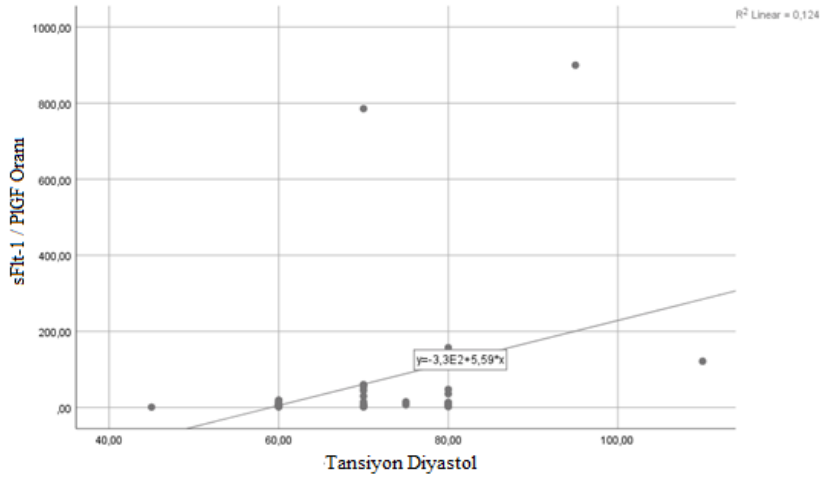
Şekil 4.20. Line and scatter plots ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyonu göstermektedir.



Şekil 4.21. Line and scatter plots ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile doğum haftası arasındaki korelasyonu göstermektedir.



Şekil 4.22. Line and scatter plots ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile sistolik tansiyon arasındaki korelasyonu göstermektedir.



Şekil 4.23. Line and scatter plots ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile diyastolik tansiyon arasındaki korelasyonu göstermektedir.

Çalışmamızda fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra yaklaşan doğumu öngörmek için Kaplan-Meier analizini kullandık. sFlt-1/PlGF oranı 12,075 olarak alındığında sFlt-1/PlGF oranı >12,075 olan grubun %50'si 15. günde, ≤12,075 olan grubun %50'si 34. günde doğum yapmıştır. 1. kan örneği alındıktan sonraki 43. günde sFlt-1/PlGF oranı ≤12,075 olan grubun %69'u; >12,075 olan grubun %95'i doğum yapmıştır (P=0,001) (Şekil 4.24.).



Şekil 4.24.Kaplan-Meier grafiği ve log-rank testi fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra doğuma kalan gün sayısını göstermektedir. sFlt-1/PlGF oranı 12,075 alınmıştır.

5. TARTIŞMA

İntrauterin gelişme geriliği bulunan fetüslere sahip gebelerdeki sFlt-1, PlGF düzeyleri ile sFlt-1 / PlGF oranları ve bu değerlerdeki değişikliklerin doğum zamanı, maternal-fetal komplikasyonlar üzerindeki prognostik değerinin araştırılmasını amaçlayan çalışmamızın sonucunda ortalama sFlt-1/PlGF oranının; fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğu anda alınan 1. kan örneğinden sonra 4 hafta, 3 hafta ve 2 hafta içerisinde doğum yapan gebelerde doğum yapmayan gebelere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızda ortalama sFlt-1/PlGF oranının preeklampsi ile birliktelik gösteren intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde preeklampsi ile birliktelik göstermeyen gebelere göre, anormal Doppler bulguları ile birliktelik gösteren intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde anormal Doppler bulguları ile birliktelik göstermeyen gebelere göre, doğumdan sonra yenidoğan yoğun bakım gereksinimi olan gebelerde doğumdan sonra yenidoğan gereksinimi olmayan gebelere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı arttıkça doğuma kalan gün sayısının, doğum haftasının, doğum ağırlığının ve APGAR skorlarının azaldığını; sistolik ve diastolik tansiyon değerlerinin arttığını saptadık.

Herraiz ve arkadaşları (4) tarafından yapılan çalışmada doğum zamanına kalan süre kısaldıkça sFlt-1/PlGF oranının arttığı saptanmıştır. Doğum zamanına 8-14 gün kala preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında sFlt-1/PlGF oranı ortalama değeri 342,3 iken; izole IUGG vakalarında 80,8 saptanmıştır. Doğum zamanına 3-7 gün kala preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında sFlt-1/PlGF oranı ortalama değeri 566,7 iken; izole IUGG vakalarında 199,8 saptanmıştır. Doğum zamanına 2 günden az süre kalan preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında ortalama sFlt-1/PlGF oranı 822,9 iken; izole IUGG vakalarında 194,1 saptanmıştır. Preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarının %65'inde, izole IUGG vakalarının %8'inde doğumdan 48 saat öncesinde sFlt-1/PlGF oranı ≥ 655 saptanmıştır. Seri sFlt-1/PlGF oranı ölçümünün yalnız preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında sFlt-1/PlGF oranı 655'e ulaştığında yaklaşan doğumu öngörmede yararlı olduğu belirtilmiştir.

Biz çalışmamızda 1. ve 2. kan örneklerindeki sFlt-1, PlGF düzeylerinin ve sFlt-1/PlGF oranlarının ortalamasını alarak longitudinal bir değerlendirme yaptık. Maternal kan örnekleri alındıktan sonra 2, 3 ve 4 hafta içerisinde doğum yapanların ortalama sFlt-1/PlGF oranını doğum yapmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Maternal kan örnekleri alındıktan sonra 4 hafta içerisinde doğum yapanların ortalama sFlt-1/PlGF oranı 100,53, doğum yapmayanların ortalama sFlt-1/PlGF oranı 16,28 idi ($P=0,008$). Maternal kan örnekleri alındıktan sonra 3 hafta içerisinde doğum yapanların ortalama sFlt-1/PlGF oranı 109,86, doğum yapmayanların ortalama sFlt-1/PlGF oranı 19,3 idi ($P=0,018$). Maternal kan örnekleri alındıktan sonra 2 hafta içerisinde doğum yapanların ortalama sFlt-1/PlGF oranı 181,61, doğum yapmayanlarda 20,12 idi ($P=0,02$). Çalışmamızda 1. ve 2. kan örnekleri arasındaki sFlt-1/PlGF oranı farkını 2, 3 ve 4 hafta içerisinde doğum yapanlarda; doğum yapmayanlara göre daha yüksek saptadık fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bizim çalışmamızda ROC analizine göre 1. ve 2. kan örnekleri ortalaması alınarak saptanan ortalama sFlt-1/PlGF oranı için sınır değer 12,075 alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 4 hafta içinde doğum yapanları %69,57 sensitivite, %73,68 spesifite ile öngörmüştür. ROC analizine göre 1. ve 2. kan örnekleri ortalaması alınarak saptanan ortalama sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 12,075 alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 3 hafta içinde doğum yapanları %70,0 sensitivite, %77,27 spesifite ile öngörmüştür. ROC analizine göre 1. ve 2. kan örnekleri ortalaması alınarak saptanan ortalama sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 12,75 alındığı zaman fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 2 hafta içinde doğum yapanları %72,73 sensitivite, %67,74 spesifite ile öngörmüştür.

Japonya'da 2012-2016 yılları arasında Shinohara ve arkadaşları (147) tarafından yapılan çalışmada 34 intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebede maternal plazmadan sFlt-1/PlGF oranları bakılmıştır, sınır değer 86,2 olarak alınmıştır. sFlt-1/PlGF oranı 86,2 den yüksek olan IUGG'li gebelerin yarısından fazlası 1 hafta içerisinde doğum yapmıştır.

İspanya’da 2014-2016 yılları arasında Herraiz ve arkadaşları (4) tarafından erken intrauterin gelişme geriliği bulunan (32. gebelik haftası öncesi) fetüse sahip gebelerde yapılan çalışmada maternal serum örneği alındıktan sonra 4 hafta içerisinde doğum yapan IUGG grubunun %73’ünde, IUGG ve preeklampsi grubunun %100’ünde sFlt-1/PlGF oranı 38’in üzerinde saptanmıştır. Maternal serum örneği alındıktan sonra 4 hafta içerisinde doğum yapan IUGG grubunun %33’ünde, IUGG ve preeklampsi grubunun %83’ünde sFlt-1/PlGF oranı 85’in üzerinde saptanmıştır.

Biz çalışmamızda yaklaşan doğumu öngörmek için Kaplan-Meier analizini kullandık. Bizim çalışmamızda sFlt-1/PlGF oranı 12,075 olarak alındığında sFlt-1/PlGF oranı >12,075 olan grubun %50’si 15. günde, ≤12,075 olan grubun %50’si 34. günde doğum yapmıştı (P=0,001).

Literatürdeki daha önce yayınlanan çalışmalarda preeklampsiyi öngörmeye önerilen sFlt-1/PlGF sınır değeri 38’dir (4, 146, 148, 153).

Çok merkezli olarak 2010-2014 yılları arasında Zeisler ve arkadaşları (146) tarafından yapılan çalışmada preeklampsi şüphesi bulunan 24-37. gebelik haftaları arasında olan 1273 gebeden plazma sFlt-1 ve PlGF düzeyleri bakılmıştır. sFlt-1/PlGF oranının sınır değeri 38 olarak alınmıştır. sFlt-1/PlGF oranı sınır değerinin altındaki gebelerde, 1 hafta içerisinde preeklampsi gelişmesi %99 negatif prediktif değer, %80 sensitivite, %78 spesifite ile dışlanmıştır. Sınır değerinin üzerindeki gebelerde 4 hafta içerisinde preeklampsi gelişmesi %36 pozitif prediktif değer, %66 sensitivite, %83 spesifite ile öngörülmüştür.

Dragan ve arkadaşları (153), 30-37. gebelik haftaları arasında 12 305 tekil gebeyi çalışmaya almıştır. Preeklampsi gebelerde sFlt-1/PlGF sınır değeri 38 olarak alındığında 1 haftadan az zaman içinde doğumu saptama oranı %78.6, negatif prediktif değeri %99.97 olarak bulunmuştur. Preeklampsi gebelerde sFlt-1/PlGF sınır değeri 38 olarak alındığında 1-4 hafta arasında doğumu saptama oranı %76.6, negatif prediktif değeri %99.85 olarak bulunmuştur. Preeklampsi gebelerde sFlt-1/PlGF sınır değeri 38 olarak alındığında 4 haftadan sonra doğumu saptama oranı %20.7, negatif prediktif değeri %98.47 olarak bulunmuştur.

Vatish ve arkadaşları (148) yaptığı çalışmada 24-36 hafta 6 gün arası preeklampsi şüphesi gebeleri çalışmaya almıştır. Bu gebeleri sFlt-1/PlGF oranı dahil edilerek ve dahil edilmeden yalnız şu anki yönetim prosedürleri kullanılarak 2 grupta yönetmiştir. Bu çalışmada sFlt-1/PlGF oranının 38 den az olması preeklampsiyi 1 hafta içinde dışlamıştır ve bu hastalar gereksiz hospitalize edilmemiştir. Bu test preeklampsi şüphesi olan ve hospitalize edilen hastaları %36'dan %16'ya indirmiştir ve kişi başı 344 Euro kar sağlamıştır.

Stepan ve arkadaşları (159) tarafından sFlt-1/PlGF oranının preeklampitik gebeleri öngörmeye, preeklampsi tanısında ve preeklampitik gebelerin yönetilmesindeki klinik uygulamalarda etkileri adlı yazıda; sFlt-1/PlGF oranı 38'den küçük ise gestasyonel haftaya bakılmaksızın preeklampsiyi en az 1 hafta için dışladığı belirtilmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda bu sınır değerinin sadece preeklampsi için patognomik olmadığını; plasental disfonksiyon ile ilişkili diğer hastalıklar için de kullanılabileceği belirtilmiştir (4).

Bizim çalışmamızda, daha önceki yayınlarda preeklampsiyi öngörmeye önerilen sFlt-1/PlGF sınır değeri 38 alındığında; fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 4 hafta içinde doğum yapanlar % 30,43 sensitivite, % 84,21 spesifite ile öngörülmüştür. ROC analizine göre sFlt-1/PlGF oranı için hesapladığımız sınır değer olan 12,075 alındığında; fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 4 hafta içinde doğum yapanlar %69,57 sensitivite, % 84,21 spesifite ile öngörülmüştür. Bizim çalışmamızda sFlt-1/PlGF oranı için sınır değer 12,075 alındığında IUGG vakalarında 1. kan örneğinden sonra 4 hafta içinde doğum yapanları daha yüksek sensitivite ile öngörmüştür. sFlt-1/PlGF oranı için sınır değer 38'i aldığımızda; fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 3 hafta içinde doğum yapanları % 25 sensitivite, % 77 spesifite ile öngörmüştür. ROC analizine göre sFlt-1/PlGF oranı için hesapladığımız sınır değer olan 12,075 alındığında; fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 3 hafta içinde doğum yapanları %70,0 sensitivite, %77,27 spesifite, ile öngörmüştür. Bizim

çalışmamızda sFlt-1/PlGF oranı için sınır değeri 12,075 alındığında IUGG vakalarında 1. kan örneğinden sonra 3 hafta içinde doğum yapanları daha yüksek sensitivite ile öngörmüştür. sFlt-1/PlGF oranı için sınır değeri 38'i aldığımızda; fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 2 hafta içinde doğum yapanları % 36 sensitivite, % 81 spesifite ile öngörmüştür. ROC analizine göre sFlt-1/PlGF oranı için hesapladığımız sınır değeri olan 12,75 alındığında, fetüse intrauterin gelişme geriliği tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 2 hafta içinde doğum yapanları %72,73 sensitivite, %67,74 spesifite ile öngörmüştür. Bizim çalışmamızda sFlt-1/PlGF oranı için sınır değeri 12,75 alındığında IUGG vakalarında 1. kan örneğinden sonra 2 hafta içinde doğum yapanları daha yüksek sensitivite ile öngörmüştür.

İspanya'da 2014-2016 yılları arasında Herraiz ve arkadaşları (4) tarafından erken intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde yapılan çalışmada preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG grubunda sFlt-1/PlGF oranının, izole IUGG grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Doğum zamanına 8-14 gün kala preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG vakalarında sFlt-1/PlGF oranı ortalama değeri 342,3 iken; izole IUGG vakalarında 80,8 saptanmıştır. Benzer olarak bizim çalışmamızda da ortalama sFlt-1/PlGF oranı preeklampsi ile birliktelik gösteren IUGG grubunda, izole IUGG grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı preeklampsi ile birliktelik gösteren intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde 354,41; preeklampsi ile birliktelik göstermeyen intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde ortalama 13,75 saptanmıştır ($P<0,001$).

Yine Japonya'da 2011-2015 yılları arasında Nanjo ve arkadaşları (150) tarafından 165 tekil gebede yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde sFlt-1/PlGF oranı yüksek saptanmıştır.

Benzer şekilde çok merkezli olarak 2007-2011 yılları arasında Herraiz ve arkadaşları (5) tarafından yapılan çalışmada sFlt-1/PlGF oranı preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. sFlt-1/PlGF oranı 34. gestasyonel hafta öncesinde

preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde 514,6 iken kontrol grubunda 2,8 saptanmıştır. sFlt-1/PlGF oranı 34. gestasyonel hafta sonrasında preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerde 165,4 iken kontrol grubunda 11,0 saptanmıştır.

Chang ve arkadaşlarının (157) yaptığı çalışmada 16-36. gestasyonel haftalar arasında IUGG ya da preeklampsi bulunan 25 gebe çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada sFlt-1/PlGF oranının gebelik sonuçlarına, neonatal morbiditeye ve kısa dönemde postnatal büyümeye olan etkisi incelenmiştir. sFlt-1/PlGF oranı için sınır değeri 85 olarak alınmıştır. Sınır değerinin üzerinde sFlt-1/PlGF oranına sahip grupta intrauterin fetal kayıp, erken terminasyon kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. sFlt-1/PlGF oranı sınır değerden yüksek olan grupta 2 intrauterin ölüm, 1 erken terminasyon meydana gelirken, sFlt-1/PlGF oranı sınır değerinin altında olan grupta bu vakalar izlenmemiştir. sFlt-1/PlGF oranı sınır değerden yüksek olan grupta preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi daha fazla görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yüksek sFlt-1/PlGF oranı olumsuz neonatal sonuçları ile ilişkiliydi. Doğumdan sonra yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı olan yenidoğanlara sahip gebelerde ortalama sFlt-1/PlGF oranı, doğumdan sonra yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı olmayan yenidoğanlara sahip gebelere göre daha yüksekti. Çalışmamızda ortalama sFlt-1/PlGF oranı ile doğuma kalan gün sayısı, APGAR 1. ve 5. dakika skoru, doğum haftası, doğum ağırlığı arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanırken; ortalama sistolik ve diyastolik tansiyon arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çok merkezli olarak 2007-2011 yılları arasında Herraiz ve arkadaşları (5) tarafından yapılan çalışmada gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen preeklampsi, HELLP, IUGG durumlarında sFlt-1/PlGF oranının daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da erken IUGG grubunda, geç IUGG grubuna göre ortalama sFlt-1/PlGF oranı daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

İntrauterin gelişme geriliği, erken doğum ve ilişkili komplikasyonlardan sonra perinatal ölümlerin ikinci en sık nedenidir (2). İntrauterin gelişme geriliğine sahip fetüsler artmış perinatal morbidite ve mortalite riski ile birlikte. İntrauterin

gelişme geriliği olan fetüslerde perinatal mortalite normal gelişim gösteren fetüslere göre 8-10 kat daha fazla artmıştır ve intrapartum fetal distress, neonatal hipoglisemi, hipotermi ve polisitemi gibi ciddi morbiditeye %50-75 oranında rastlanmaktadır (3). Literatürdeki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda intrauterin gelişme geriliği bulunan fetüse sahip gebelerden plazma sFlt-1/PlGF oranı belirlenen sınır değerin üzerinde olanlarda gerçekleşecek doğum zamanına kalan sürenin kısaldığı, maternal ve fetal komplikasyonların arttığını gözlemlenmiştir. sFlt-1/PlGF oranı sınır değerin üzerindeki gebeler daha yakın takip edilmeli, gerekli durumlarda hospitalizasyon ile maternal ve fetal komplikasyonların tanısı erken konulabilmeli ve bu komplikasyonlar engellenmeye çalışılmalıdır. Sınır değerin altındaki gebelerde gereksiz hospitalizasyondan kaçınılmalıdır.

Maternal kandan sFlt-1, PlGF düzeylerinin ölçülmesi ve sFlt-1/PlGF oranının hesaplanması preeklampsi ve IUGG gibi plasental disfonksiyon ile ilişkili hastalıkların tanısı ve yönetimine çok önemli katkı sağlamaktadır. Preeklampsi ve IUGG gibi plasental disfonksiyon ile ilişkili hastalıkların tanısı ve yönetiminde kullanılacak daha yüksek sensitivite ve spesifite sağlayan sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri için daha fazla hastanın dahil edildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Plasental disfonksiyon ile ilişkili PE, IUGG gibi hastalıklarda maternal kandan alınan örnekteki sFlt-1 ve PlGF düzeyleri saptanarak hesaplanan sFlt-1/PlGF oranı; plasental disfonksiyon ile ilişkili hastalıkların tanısı ve yönetimine önemli katkı sağlamaktadır. Gebelerdeki yüksek sFlt-1/PlGF oranı yaklaşan doğum, artmış maternal ve fetal olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir. Yüksek sFlt-1/PlGF oranına sahip gebelerde erken doğum riski, maternal hipertansif komplikasyonlar, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi artmaktadır. Bu nedenle yüksek sFlt-1/PlGF oranına sahip gebeler yakın takip edilmeli ve gerektiğinde hospitalize edilerek; maternal ve fetal olumsuz sonuçlar önlenmeye çalışılmalıdır.

7. ÖZET

Bu çalışmada intrauterin gelişme geriliği (IUGG) bulunan fetüslere sahip gebelerdeki çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1), plasental büyüme faktörü (PlGF) düzeyleri ile sFlt-1 / PlGF oranları ve bu değerlerdeki değişikliklerin doğum zamanı, maternal-fetal komplikasyonlar üzerindeki prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 24-36. gestasyonel haftalar arasındaki 42 IUGG bulunan fetüse sahip gebe dahil edildi. Çalışmadan çoğul gebelikler ve majör konjenital anomalisi olan fetüse sahip gebeler dışlandı. Maternal kandan alınan ilk plazma örneği, fetüse IUGG tanısı konulduğunda, ikinci plazma örneği ise tanı konulduktan 1 hafta sonra alındı. Alınan 1. kan ve 2. kan örneklerinde sFlt-1, PlGF düzeyleri araştırıldı ve sFlt-1/PlGF oranı saptandı. 1. ve 2. kan örneklerinin ortalaması alınarak ortalama sFlt-1, PlGF düzeyi ve sFlt-1/PlGF oranı saptandı. Kan basıncı ölçümü yapıldı. Ultrasonografi ile fetal biyometri, umbilikal arter Doppler parametresine, orta serebral arter (MCA) Doppler parametresine ve uterin arter Doppler parametresine bakıldı. IUGG tanısı konulduktan 1 hafta sonra testler tekrarlandı.

Çalışmaya alınan 42 IUGG bulunan fetüse sahip gebenin 23 tanesi (%54) fetüse IUGG tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 4 hafta içerisinde doğum yaptı. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı; fetüse IUGG tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 4 hafta içinde doğum yapanlarda, doğum yapmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ortalama sFlt-1/PlGF oranı; fetüse IUGG tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 4 hafta içinde doğum yapanlarda 100,53; fetüse IUGG tanısı konulduğunda alınan 1. kan örneğinden sonra 4 hafta içinde doğum yapmayanlarda 16,28 saptanmıştır ($P=0,008$). ROC analizine göre ortalama sFlt-1/PlGF oranı sınır değeri 12,075 (AUC 0,739) alındığı zaman fetüse IUGG tanısı konulduktan sonra 4 hafta içinde doğum yapanları %69,57 sensitivite, %84,21 spesifite, %84,2 pozitif prediktif değer, %69,6 negatif prediktif değer ile öngörmüştür.

Maternal ve fetal komplikasyon gelişen IUGG bulunan fetüse sahip gebelerde 1. ve 2. kanın sFlt-1/PlGF oranı ortalaması gelişmeyen gruba göre daha yüksek saptanmıştır. 1. ve 2. kanın sFlt-1/PlGF oranı ortalaması preeklampsi gelişen

IUGG grubunda 354,41; preeklampsi gelişmeyen IUGG grubunda 13,75 saptanmıştır ($P<0,001$). 1. ve 2. kanın sFlt-1/PlGF oranı ortalaması yenidoğan ünitesinde yatış olan grupta 121,74, yenidoğan ünitesinde yatış olmayan grupta 13,36 saptanmıştır ($P=0,057$).

Yüksek sFlt-1/PlGF oranı saptanan IUGG bulunan fetüse sahip gebelerde doğuma kalan gün sayısı azalmıştır. Yüksek sFlt-1/PlGF oranına sahip gebeler artmış maternal ve fetal komplikasyon riskine sahiptir. Yüksek sFlt-1/PlGF oranına sahip gebeler daha yakın takip edilmeli, gerekli durumlarda hospitalize edilerek maternal ve fetal komplikasyonların tanısı erken konulabilmeli ve bu komplikasyonlar engellenmeye çalışılmalıdır.

Anahtar kelimeler: intrauterin gelişme geriliği (IUGG), çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1), plasental büyüme faktörü (PlGF)

8. ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the prognostic value of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), sFlt-1/PlGF ratio, and alterations in these parameters on time of delivery and maternal-fetal complications in pregnant women with fetal intrauterine growth restriction (IUGG).

A total of 42 pregnant women with fetal IUGG between 24 and 36 gestational weeks were included. Women with multiple pregnancies and major fetal congenital abnormalities were excluded. Plasma samples from maternal blood were first collected when fetal IUGG was first diagnosed (first measurement) and, then, one week after the diagnosis (second measurement). The sFlt-1 and PlGF levels and sFlt-1/PlGF ratio of the samples (first and second measurements) were measured. The average of the first and second measurements was calculated, and the mean sFlt-1 and PlGF levels and sFlt-1/PlGF ratio were estimated. Blood pressure measurement was performed. Fetal biometry, umbilical artery, middle cerebral artery (MCA), and uterine artery Doppler indices were measured using ultrasonography. All measurements were repeated one week after the diagnosis of fetal IUGG.

Of a total of 42 pregnancies with fetal IUGG, 23 (54%) had delivery within four weeks of the first measurement. The mean sFlt-1/PlGF ratio in the first blood samples collected at the time of the diagnosis of fetal IUGG was statistically significantly higher among women with delivery within four weeks of the first measurement than those without. The mean sFlt-1/PlGF ratios were 100.53 and 16.28 in the women with and without delivery within four weeks of the first measurement, respectively ($P=0.008$). According to the receiver operating characteristic (ROC) curve, a threshold of 12.075 (AUC: 0.739) for the sFlt-1/PlGF was used and sensitivity, specificity, PPV, and NPV were calculated as 69.57%, 84.21%, 84.2%, and 69.6%, respectively in women who had delivery within four weeks of the first measurement. The mean sFlt-1/PlGF ratio of the first and second measurement samples was significantly higher in women with maternal-fetal complications compared to those without any complication. In addition, the mean sFlt-1/PlGF ratio of the first and second measurement samples

was 354.41 in the women with preeclampsia and 13.75 in the women without preeclampsia, indicating a statistically significant difference ($P<0.001$). The mean sFlt-1/PlGF ratio of the first and second measurement samples was 121.74 and 13.36 in the women with infants requiring and not requiring neonatal intensive care ($P=0.057$).

In conclusion, our study results show that time to delivery is reduced in women with fetal IUGG having a higher sFlt-1/PlGF ratio. Similarly, these women are at an increased risk for maternal-fetal complications. Based on these findings, we suggest that pregnant women with a high sFlt-1/PlGF ratio should be closely followed and hospitalized, if necessary, to diagnose and prevent maternal-fetal complications earlier.

Keywords: intrauterine growth restriction (IUGG), soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF)

9. KAYNAKLAR

- 1) Gulczynska E, Peterson E, Radzik T, Zylinska L. Biomarkers of intrauterine growth restriction. *Wiad Lek* 2019; 72 (3): 436-441.
- 2) Wolfe HM, Gross TL, Sokol RJ. Recurrent small for gestational age birth: perinatal risks and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 288.
- 3) Tanrıverdi HA, Kandemir Ö. Asimetrik intrauterin gelişme geriliği nedeni olarak insertio velamentosa ve plasental faktörler (olgu sunumu). *Perinatoloji Dergisi* 1997; 5: 3-4.
- 4) Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gomez-Montes E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal changing values of the sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancies with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obst Gyn* 2017; 52(5): 631-638.
- 5) Herraiz I, Dröge LA, Gomez-Montes E, Wolfgang H, Galindo A, Verloren S. Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 265-73.
- 6) Wallner W, Sengenberger R, Strick R, Strissel PL, Meurer B, Beckmann MW, et al. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clin Sci* 2006; 112 (1): 51-57.
- 7) Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern-Fetal Neo M* 2008; 21(1): 9–23.
- 8) Athanassiades A, Lala PK. Role of placental growth factor (PlGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness. *Placenta* 1998; 19(7): 465-73.
- 9) Jardim LL, Rios DR, Perucci LO, de Sousa LP, Gomes KB, Dusse LM. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin Chim Acta* 2015; 447: 34–38.

- 10)**Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction—results of the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (290): e1-6.
- 11)**Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live-born birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
- 12)**Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71(2): 159-63.
- 13)**Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 303-10.
- 14)**Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969; 74(6): 901-10.
- 15)**American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin no: 12, 2000. Washington DC. Accessed 25 Dec 2012.
- 16)**Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Womens health investigation and management small gestational age fetus, Green top 31. Published November 1, 2002. Londra UK. Accessed 25 Dec 2012.
- 17)**Seravalli V, Baschat AA. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gyn Clin N Am* 2015; 42(2): 275-88.
- 18)**Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obst Gyn* 2016; 48(3): 333-339.
- 19)**Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146: 4211-4216.
- 20)**LeRoith D, McGuinness M, Shemer J, Stannard B, Lanau F, Faria TN et al. Insulin-like growth factors. *Biol Signals* 1992; 1(4): 173-81.

- 21)**Lockwood CJ, Weiner S. Assessment of fetal growth. Clin Perinatol 1986; 13: 3-35.
- 22)**Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Fetal Büyüme Bozuklukları. Williams Doğum Bilgisi Cilt 1. Akman AC, çeviri editörü. 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005; 29: 744 -764.
- 23)**Kurtoğlu S. Büyüme ve büyüme bozuklukları. Erciyes Med J 1992; Ek1: 73-92.
- 24)**Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 1966; 37: 403-8.
- 25)**Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A Standart of fetal growth for the United States of America. Am J Obstet Gynecol 1976; 126: 555-64.
- 26)**Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996; 87(2): p. 163-8.
- 27)**Acunaş B, Baş AY, Uslu S, Dilli D, Özbaş S, Tezel B, et al. Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018; (1): 13-15.
- 28)**Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2013; 121: 1122–33.
- 29)**Cunningham FG, Lenevo KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hofman BL, et al. Fetal Büyüme Bozuklukları. Yıldırım G, çeviri editörü. Williams 24. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2015.p. 872-890.
- 30)**Campbell S, Thomas A. Ultrasound measurement of the fetal head-to-abdomen circumference ratio in the assesment of growth retardation. BJOG 1977; 84: 165-74.
- 31)**Deepak Sharma, Sweta Shastri, Pradeep Sharma. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. Clin Med Insights Pediatr 2016; 10: 67–83.
- 32)**Groom KM, North RA, Stone PR, Chan EH, Taylor RS, Dekker GA, et al. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2009; 113(2 pt 1): 332.

- 33)**Backes CH, Markham K, Moorehead P, Leandro Cordero, Craig A. Nankervis, et al. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011; 21: 43-65.
- 34)**Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Stein JJ, Thhilen U, Webb GD, Niwa K et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 657-665.
- 35)**Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *New Engl J Med* 2002; 346(10): 752.
- 36)**Rodger MA, Paidas M, Claire M, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008; 12: 320.
- 37)**Pasternak Y, Weintraub AY, Shoham Vardi I, Sergienko R, Guez J, Wiznitzer A. Obstetric and perinatal outcomes in women with eating disorders. *J Womens Health* 2012; 21(1): 61.
- 38)**Liu JM, Mei Z, Ye R, Serdula MK, Ren A, Cogswell ME. Micronutrient supplementation and pregnancy outcomes: double-blind randomized controlled trial in China. *JAMA Intern Med* 2013; 173(4): 276.
- 39)**Branham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci* 2011; 18(7): 623.
- 40)**Akın MA, Güneş T, Kurtoğlu S. Neonatal lupus syndrome: gestational, fetal and neonatal follow-up; review. *J Clin Obstet Gynecol* 2009; 19(5): 293-300.
- 41)**Haeri S, Khoury J, Kovilom O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with tip 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3): 278.
- 42)**Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938–941.
- 43)**Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6): 1044-55.

- 44)**Van Vugt JM, Kardorp VH, van Zalen-sprock RM, van Gejin HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 79-83.
- 45)**Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-55.
- 46)**Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82(1): 83–90.
- 47)**Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA. Polyhydramnios and fetal growth restriction. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 609-14.
- 48)**Puccio G, Giuffré M, Piccione M, Piro E, Rinaudo G, Corsello G. Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. *Ital J Pediatr* 2013; 11: 23-39.
- 49)**Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev* 2014; 90S1: 42-44.
- 50)**Divon MY, Ferber A. Overview of causes and risk factors for fetal growth restriction In: Lockwood CJ, Barss VA (eds) *UpToDate* <http://www.uptodate.com> accessed Dec 2012.
- 51)**Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital Cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 481-486.
- 52)**Eskild A, Jenum PA, Bruu AL. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gyn Scan* 2005; 84 (11): 1035-41.
- 53)**Barton LL. Case 25-2003: Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2003; 349 (16): 1575-6.
- 54)**Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for TORCH infections. *Am J Perinat* 2000; 17 (3): 131-5.
- 55)**Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 99.

- 56)**Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child* 1972; 47: 571-577.
- 57)**Figuerola-Damian R, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-Garcia JL, Ahued-Ahued JR. The outcome of pregnancies complicated by rubella, 1990-1997 *Salud Publica Mex* 1999; 41 (4): 271-7.
- 58)**Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia. Saunders. 1995, p 1.
- 59)**Kalanda BF, van Buuren S, Verhoeff FH, Brabin BJ. Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90 (2): F161-5.
- 60)**Baboonian C, Smith DA, Shapland D, Arno G, Zal B, Akiyu J, et al. Placental infection with *Chlamydia pneumoniae* and intrauterine growth restriction. *Cardiovasc Res* 2003; 60 (1): 165-9.
- 61)**Van Dongen AJ, Verboon-Maciolek MA, Weersink AJ, Schuurman R, Stoutenbeeck P. Fetal growth restriction and viral infection. *Prenat Diag* 2004; 24 (7): 576-7.
- 62)**Cot M, Deloron P. Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives. *Med Trop (Mars)*. 2003; 63 (4-5): 369-80.
- 63)**Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and High-Order Multifetal Pregnancies. ACOG Practice bulletin No 144. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1118-28.
- 64)**Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 613–623.
- 65)**Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (3): 700-789.
- 66)**Audibert F, Saloman LJ, Frydman R. Selective fetocide reverses preeclampsia in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191 (2): 477-80.
- 67)**Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 467–474.

- 68)**Robertson WB, Brosens I, Pijnenborg R, De Wolf F. The making of placental bed. *Eur J Obstet Gyn R B* 1984; 18: 255–266.
- 69)**Kingdom JCP, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997; 18: 613–621.
- 70)**Nardoza LM, Araujo Junior E, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction : current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286 (1): 1-13.
- 71)**Baschat AA, Galan HL, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Neibyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics normal and problem pregnancies*. Philadelphia: Elsevier; 2012: p.706–41.
- 72)**Cappelletti M, Giannelli S, Martinelli A, Cetin I, Colombo E, Calcaterra F, et al. Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2013; 34(1): 35–41.
- 73)**Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32(3): 161–165.
- 74)**Sato Y, Benirschke, Marutsuka K, Yano Y, Hatakeyama K, Iwakiri T, et al. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. *Histol Histopathol* 2013; 28(1): 127–32.
- 75)**Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *BJOG* 1977; 84: 656.
- 76)**Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *BJOG* 1994; 101: 669.
- 77)**Sebire NJ, Talbert D. The role of intraplacental vascular smooth muscle in the dynamic placenta: a conceptual frame work for understanding uteroplacental disease. *Med Hypotheses* 2002; 58: 347.
- 78)**Jones CT, Ritchie JW, Walker D. The effects of hypoxia on glucose turnover in the fetal sheep. *J Dev Physiol* 1983; 5: 223.
- 79)**Nicolini U, Hubinont C, Santoloya J, Fisk NM. Maternal-fetal glucose gradient in normal pregnancies and in pregnancies complicated by alloimmunization and fetal growht retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 161: 924.

- 80)**Cetin I, Marconi AM, Corbetta C, Lanfranchi A, Baggiani AM, Battaglia FC, et al. Fetal amino acids in normal pregnancies and in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1992; 29: 183.
- 81)**Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S, Di Noio M, Fennessey PV, Pardi G, et al. Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine and proline in intrauterine growth restricted pregnancies. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 5427.
- 82)**Fant ME, Weisoly D. Insulin and insulin-like growth factors in human development: implications for the perinatal period. *Semin Perinatol* 2001; 25: 426.
- 83)**Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 834-838.
- 84)**Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5): 1347-1358.
- 85)**Rizzo G, Capponi A, Chaoui R, Taddei F, Arduini D, Romanini C. Blood flow velocity wave forms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obst Gyn* 1996; 8(2): 87-92.
- 86)**Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation*. 1995; 91(1): 129-138.
- 87)**Rizzo G, Capponi A, Pietropolli A, Bufalino LM, Arduini D, Romanini C. Fetal cardiac and extracardiac flows preceding intrauterine death. *Ultrasound Obstet Gyn* 1994; 4(2): 139-142.
- 88)**Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, et al. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gyn R B* 2000; 89(1): 27-33.
- 89)**Pillai M, James D. Continuation of normal neurobehavioural development in fetuses with absent umbilical arterial end-diastolic velocities. *BJOG-Int J Obstet Gy* 1991; 98(3): 277-281.

- 90)**Weiner CP, Williamson RA. Evaluation of severe growth retardation using cordocentesis-hematologic and metabolic alterations by etiology. *Obstet Gynecol* 1989; 73(2): 225-229.
- 91)**Maier RF, Günther A, Vogel M, Dudenhausen JW, Obladen M. Umbilical venous erythropoietin and umbilical arterial pH in relation to morphologic placental abnormalities. *Obstet Gynecol* 1994; 84(1): 81-87.
- 92)**Snijders RJM, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(2): 615-619.
- 93)**Doubilet PM, Benson CB. Improved prediction of gestational age in the late third trimester. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 647-53.
- 94)**Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2007; 110(4): 904.
- 95)**Jimenez JM, Tyson JE, Reisch J. Clinical measurements of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 438.
- 96)**Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a usefull screening tool for fetal growth? *J Matern-Fetal Neo M* 2011; 24(5): 708.
- 97)**Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1534-42.
- 98)**Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obst Gyn* 2013; 41 (2): 240.
- 99)**Harding K, Evans S, Newnham J. Screening for the small fetus: A study of the relative efficacies of ultrasound biometry and symphysiofundal height. *Aust N Z J Obstet Gyneacol* 1995; 35: 160-4.
- 100)**Hadlock FB, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: Computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984; 152: 497-501.

- 101)** Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell R. Routine ultrasound screen for antenatal detection of intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 33-9.
- 102)** Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14–40 weeks gestation. *Ultrasound Obst Gyn* 1994; 4: 34–48.
- 103)** Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1030–1038.
- 104)** Carrera JM, Figueras F, Meler E. Ultrasound and Doppler management of intrauterine growth restriction. *DSJUOG* 2010; 4(3): 259-274.
- 105)** Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M. Predictive value of the femur length to abdominal circumference ratio in diagnosis of intrauterine growth retardation. *Isr J Med* 1991; 27: 131–133.
- 106)** Benson CB, Doubilet PM, Saltzman DH. Intrauterine growth retardation: predictive value of ultrasound criteria for antenatal diagnosis. *Radiology* 1986; 160: 415-7.
- 107)** Queenan JT. Management of high-risk pregnancy. 3d ed. Boston: Blackwell Scientific; 1994, p: 402–412.
- 108)** Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A, Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4): 300-8.
- 109)** Cosmi E, Ambrosini G, D’Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1240-5.
- 110)** Lin CC, Sheikh Z, Lopata R. The association between oligohydramnios and intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1990; 76(6): 1100-4.
- 111)** Şen C, Mutlu H. Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. *Perinataloji Dergisi* 1994; 2: 10-62.
- 112)** Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obst Gyn* 2001; 18: 564-70

- 113)** Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1473-8.
- 114)** Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh < 1000 g. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3): 264-e1.
- 115)** Evertson LR, Gauthier RJ, Schiffrin BS, Paul RH. Antepartum fetal heart rate testing: I. Evolution of the nonstress test. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 29-33.
- 116)** Ott WJ. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultras Med* 2000; 19: 661-5.
- 117)** Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth restricted fetus. *Ultrasound Obst Gyn.* 2002; 19: 140-6.
- 118)** Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obst Gyn* 2008; 32: 160–167.
- 119)** Mureşan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *J Med Ultrason* 2016; 18(1): 103-9.
- 120)** Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81: 877–887.
- 121)** Lecarpentier E, Cordier AG, Proulx F, Fouron JC, Gitz L, Grange G, et al. Hemodynamic impact of absent or reverse end-diastolic flow in the two umbilical arteries in growth-restricted fetuses. *PLoS One* 2013; 8(11): e81160
- 122)** Deniz A , Ülker K. Umbilikal arter Doppler flowmetrisinde ters akım ya da diyastol sonu akım kaybıyla birlikte intrauterin gelişme geriliği ve/veya preeklampsi olan gebeliklerin perinatal sonuçları. *Kafkas J Med Sci* 2012; 2(3): 99–104.
- 123)** Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler wave form analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obst Gyn* 2003; 22: 240-5.

- 124)**Spinillo A, Montarani L, Gaia G, Chiara A, Fazzi E. Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2005; 105.3: 613-620.
- 125)**Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4): 288-300.
- 126)**Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33.1: 44-50.
- 127)**Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32: 194–200.
- 128)**Nawathe A, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2017; 38: 24-37.
- 129)**Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very low birth weight infants with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 198.
- 130)**Simschen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviatan N, Dulitzky M, Kuint J, Maschiach S, et al. Neonatal outcome and growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinat* 2000; 17: 187-92.
- 131)**Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS. Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr* 2001; 138: 87-91.
- 132)**Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy. I. Association with birth weight for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 229.
- 133)**Wienerroither H, Steinder H, Tomaselli J, Lobendanz M, Thun-Hohenstein L. Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 449-53.
- 134)**Vossbeck S, deCamargo OK, Grab D, Bode H, Pohlandt F. Neonatal neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 128-34.

- 135)**Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New Engl J Med* 2008; 359(1): 61-73.
- 136)**Shankar AH, Sebayang SK, Jahari AB, Aditiawarman AM, Harefa B, Su Muadz H, et al. Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial (SUMMIT) Study Group: Effect of maternal mutiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomized trial. *Lancet* 2008; 371(9608): 215.
- 137)**American College of Obstetricians and Gynecologists. Nutrition during pregnancy. [Online], Womens Healt Care Physicians, Frequently asked questions pregnancy. Washington DC. 26 November 2018, posting date. <http://www.acog.org>.
- 138)**Maynard SE, Min JY, Mechan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-658.
- 139)**Huckle WR, Roche RI. Post-transcriptional control of expression of sFlt-1, an endogenous inhibitor of vascular endothelial growth factor. *J Cell Biochem* 2004; 93: 120-132.
- 140)**Roberts JM, Rajakumar A. Preeclampsia and soluble fms-like tyrosine kinase 1. *J Clin Endocr Metab* 2009 Jul; 94(7): 2252-2254.
- 141)**Tsiakkas A, Duvdevanı N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristis and medical history. *Ultrasound Obst Gyn* 2015; 45: 584-590.
- 142)**Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2121-2131.
- 143)** Dröge LA, Höller A, Ehrlich L, Verlohren S, Henrich W, Perschel FH. Diagnosis of preeclampsia and fetal growth restriction with the sFlt-1/PlGF ratio: Diagnostic accuracy of the automated immunoassay Kryptor. *Hypertens Pregnancy* 2017; 8: 31-36.

- 144)**Hoeller A, Ehrlich L, Golic M, Herse F, Perschel FH, Siwetz M, et al. Placental expression of sFlt-1 and PlGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2017; 36(2): 151-160.
- 145)**Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl M G, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 161.e1-11.
- 146)**Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *NEJM* 2016; 374(1): 13-22.
- 147)**Shinohara S, Uchida Y, Kasai M, Sunami R. Association between the high soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio and adverse outcomes in asymptomatic women with early onset fetal growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2017; 36(3): 269-275.
- 148)**Vatish M, Strunz-Mckendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smares C. sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia an economic assesment for the UK. *Ultrasound Obst Gyn* 2016; 48: 765-771.
- 149)**Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zesler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 58e1-e8.
- 150)**Nanjo S, Minami S, Mizoguchi M, Yamamoto M, Yahata T, Toujima S, et al. Levels of serum-circulating angiogenic factors within 1 week prior to delivery are closely related to conditions of pregnant women with pre-eclampsia, gestational hypertension, and/or fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol* 2017; 43(12): 1805-1814.
- 151)**Birdir C, Droste L, Fox L, Fryze J, Schmidt B, Frank M, et al. Prospective analysis of sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A in late-onset preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy*. 2018; 12: 124-128.
- 152)**Zamarian AC, Junior EA, Daher S, Rolo LC, Moron AF, Nardoza LM. Evaluation of biochemical markers combined with uterine artery Doppler parameters in fetuses with growth restriction: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294(4): 715-723.

- 153)** Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolades KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PlGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks gestation. *Ultrasound Obst Gyn* 2017; 49: 73-77.
- 154)** Perales A, Delgado JL, de la Calle M, Garcia-Hernandez JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obst Gyn* 2017; 50: 373-382.
- 155)** Schoofs K, Engels T, Pape J, Henric W, Stepan H, Verlohren S. Prediction of preeclampsia with the sFlt-1/PlGF ratio: impact of the slope of repeated measurements. *Hypertens Pregnancy* 2012; 2(3): 269.
- 156)** Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of sFlt-1 and PlGF reflects different progression patterns in early-versus late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2012; 2(3): 269.
- 157)** Chang YS, Chen CN, Jeng SF, Su YN, Chen CY, Chou HC, et al. The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr Neonatol* 2017; 58(6): 529-533.
- 158)** Arriaga GPI, Herraiz I, Lopez-Jimenez EA, Gomez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obst Gyn* 2013, 41: 530-537.
- 159)** Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practise. *Ultrasound Obst Gyn* 2015; 45(3): 241-246.
- 160)** Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125: 911-919.
- 161)** Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi. İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeleri. 64. DTB Genel Kurulu, Fortaleza, Brezilya. Ekim 2013. <http://www.ttb.org.tr/images/stories/file/2013/helsinki.pdf>
- 162)** Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 2013; 122:1122-1131.

163)Salomon LJ, AlfIREVIC Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. ISUOG Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obst Gyn* 2011; 37(1): 116-26.

