

# İdiopatik İntrauterin Gelişme Geriliği İle Komplike Gebeliklerde Mikroalbuminüri Düzeyinin Araştırılması

## Investigation of Microalbuminuria Level in Complex Pregnancies with Idiopathic Intrauterine Growth Retardation

Ahmet Berkız TURP

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Geliş Tarihi: 19.06.2019 Kabul Tarihi: 26.01.2020 DOI: 10.17517/ksutfd.580043

### Özet

**Amaç:** Düşük doğum ağırlığı (<2500 g), perinatal mortaliteye, kısa ve uzun dönemde çocukluk çağı morbidite ve mortaliteye ve daha sonraki hayatta ise bir takım kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara neden olur. Eğer mümkünse Fetal Büyüme sınırlılığı (Fetal Growth Restriction FGR) nin ve düşük doğum ağırlığının önlenmesi klinik ve ekonomik açıdan çok önemlidir. Korunmanın ilk basamağı ise etiyolojiyi anlamaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu bağlamda etiopatogeneze yönelik endotel disfonksiyonu ve bunun getirdiği sonuçlarda yetersiz trofoblastik invazyonu anlamak için Ekim 2002 ile Temmuz 2004 tarihleri arasındaki Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı Obstetrik polikliniğinde antenatal takiplerinde FGR saptanan 38 gebe, risk faktörünü bulundurmayıp kontrol grubunu oluşturan rastgele seçilmiş 50 normal gebe olmak üzere toplam 88 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalarda gerek olgu gerekse kontrol grubunda 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyleri karşılaştırıldı. Bu olguların aynı zamanda perinatal sonuçları da mikroalbuminüri düzeyleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmanın sonunda her iki grup karşılaştırıldığında antenatal dönemlerinde mikroalbuminüri açısından gruplar arasında istatistiksel bir anlam farkı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her grupta mikroalbuminüri ile yenidoğan ağırlıkları ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Sonuç: Sonuç olarak FGR etiopatogenezinden yetersiz trofoblastik invazyonun değişik mekanizmaların sorumlu olabileceği nedeniyle daha geniş ve kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İdiopatik İntrauterin Gelişme Geriliği, mikroalbuminuria,

### Abstract

**Purpose:** Individuals who are small at birth are at increased risk of ischemic heart disease and metabolic diseases in their future life. If possible, for clinical and economical point of view, prevention of FGR and low birth weight is crucial. The first step of prevention is the understanding the etiology.

**Material and Methods:** To understand the etiology of endothelial dysfunction and the results of poor trophoblastic invasion, 88 pregnant women were recruited in this study at Gazi University Hospital Obstetrics and Gynecology Department during October 2002- July 2004. The patients were divided into two groups. These groups were idiopathic fetal growth restriction (FGR) group (n=38) and control group (n=50).

**Results:** Twenty four hour urine specimen were collected to evaluate the microalbuminuria levels of FGR and control groups. Microalbuminuria levels were both compared between FGR and control groups. In addition to that, the perinatal outcomes are also correlated with the microalbuminuria levels both in the study and the control group. At the end of the study there was no statistical significance between FGR and control groups microalbuminuria during antenatal period ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** As a result, different mechanisms might have been responsible for etiology of FGR, further studies and investigations will be necessary.

**Keywords:** Idiopathic intrauterine growth retardation, microalbuminuria

**Yazışma Adresi:** Ahmet Berkız TURP Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Türkiye **Mail:** bekizus@yahoo.com Tlf: 0530313 0127

**ORCID No:** 0000-0003-2981-1096

## GİRİŞ

Normal fetal büyüme embriyodaki hücre proliferasyon, organizasyon ve differansiasyonunun kritik regülasyonu sayesinde gelişir. Bu süreç embriyonun genetik profiline, maternal-plasental-fetal üniteye, gelişen fetusa yeterli besin ve oksijen karşılanması ve fetal ve de maternal hormonal ortam sayesinde olur.

Intrauterin gelişme geriliği (IGG) ile komplike gebeliklerde fetal, maternal ve plasental nedenlerin dışında, olguların yaklaşık %60'ında altta yatan etiyopatogenez tam olarak açığa kavuşturulmamıştır. Etiyopatogenezi açığa kavuşturulmayan bu gruba idiopatik IUGG denir (1). İdiopatik IUGG'inde trofoblastik hücre disfonksiyonu, buna bağlı olarak plasental yetmezlik ve sonuçta fetal büyüme geriliği oluşmaktadır.

Plasenta, fetal ve maternal dolaşimleri arasında bir ara yüzeyi oluşturmakla birlikte maternal-fetal madde alışverişinde de her trimesterde görevi olan bir organdır. Birçok hastalığın plasenta fonksiyonlarını nasıl etkilediği halen çalışmalar yürütülmektedir. Hipertansiyon, obezite, diyabet, otoimmün hastalıklar plasental yetmezliğe neden olabilecek plasental vasküler patolojileri oluştururlar. Plasental yetmezlikte plasental kan akımı ve madde transportunda plasenta düzeyinde yani selüler homeostasis bozulmuştur.

1972 yılında Brosens ve ark. trofoblast invazyonundaki azalma ve plasental yataktaki uteroplasental arterlerdeki gebeliğe spesifik değişikliklerin yokluğunda fetal büyüme geriliğinin ortaya çıktığını göstermişlerdi (2). O zamandan beri endovasküler trofoblastik invazyon plasental araştırmaların en önemli unsuru olmuştur.

Gebelik süresince uteroplasental arterlerde bir takım gebeliğe spesifik değişiklikler meydana gelir (3). Bunlar; düz kas endotel ve media tabakasının invaziv trofoblastlar tarafından değiştirilmesi, elastisite kaybı, kontraktil olmayan geniş tübüller olması, vazomotor kontrol kaybıdır. Genel olarak spiral arter biçiminin değişmesi fetusa yeterli kan akımını sağlamak amacıyla maternal kan akım rezistansında azalmaya ve uteroplasental perfüzyon artışına sebep olur. Plasental yetmezliğin histolojik temeli endotel orijinli olup vazospazmlar ve mikroanjyopati gibi patolojiler eşlik etmektedir (4).

Endotel tabakası vasküler ve renal fonksiyonların kontrolünde önemli bir role sahiptir. Vasküler tonusu ve permeabiliteyi regüle etmekle beraber koagülasyon ve fibrinoliz dengesini ve de subendotelial matriks bileşimini lökosit ekstravazasyonunu, vasküler düz kas hücre çoğalmasını regüle eder. Bu fonksiyonların devam edebilmesi için bir takım regülatuar mediatörler mesela nitrik oksid, prostanozoidler, endotelin, angiotensin II, doku tip plazminojen aktivatör (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), von Willebrand faktör (vWF), adezyon molekülleri ve sitokinler salar.

Normalde endotel tabakası aktif olarak vasküler tonu azaltır. Besinlere, hormonlara ve makromoleküllere ve lökositlere vasküler permeabiliteyi sağlar (5-6). Buna ek olarak endotel hücreleri trombosit adezyon ve agregasyonunu prostasiklin, nitrik oksit ve koagülasyon kaskadında oluşan

trombomodülin- protein C, heparan sülfat- antitrombin III etkileşimi ve t-PA ve onun inhibitörü olan PAI-1 üreterek fibrinolizi regüle eder (7).

İnsanlarda endotel disfonksiyonunu direk olarak ölçen bir metod yoktur. Ancak birtakım medyatörlerin ve regülatuar proteinlerin ölçümü ile endotel disfonksiyonu ortaya çıkarabilir. Bu indirek ölçümler arasında radyoaktif işaretli albuminin transkapiller kaçak hızının hesaplanması, endotelin, von Willebrand faktör, trombomodülin, doku-tip plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitör-1'in, soluble E-selektin, soluble VCAM-1 (soluble vasküler hücre adezyon molekülünün) ve selüler fibronektin, tip IV kollajen fragmanların artışı sayılabilir (8-16).

Mikroalbuminüri endotel disfonksiyonunu gösteren bir markırdır (17). Literatürde endotelial disfonksiyon aterosklerozis ve diabetes mellitus gibi kardiyovasküler hastalıkların etyopatogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (18).

Bu araştırmanın amacı; idiopatik intrauterin gelişme geriliği ile komplike gebeliklerin etyopatogenezininin direk göstergesi olan mikroalbuminüri ile endotelial disfonksiyon ve buna bağıntılı olarak plasental yetmezlikte bir rolü olup olmadığının araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Olgu kontrol nitelikte olan çalışma Ankara ilinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı obstetri polikliniğinde Ekim 2002 ile Temmuz 2004 tarihleri arasında tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın evrenini, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı obstetrik polikliniğinde antenatal takiplerinde intrauterin gelişme geriliği (IUGR) saptanan 50 gebe, risk faktörünü bulundurmayıp kontrol grubunu oluşturan rastgele seçilmiş 50 normal gebe olmak üzere toplam 100 olgu oluşturmuştur. Çalışmaya alınan tüm gebelerin boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi (BMI) hesaplanarak, son adet tarihleri ve USG ölçümleri (BPD, FL, AC, AFI) alınarak gebelik haftaları kesin olarak tespit edilmiştir. Menstrüel siklusları düzensiz olan ve/veya son adet tarihini bilmeyen hastalar için ultrasonografik ölçümler ile belirlenen gestasyonel yaş dikkate alınmıştır. Antenatal takiplerinde riskli gebe polikliniğinde IUGR saptanan (USG ölçümüne göre USG ve diğer ölçüm parametrelerin %10 persentilin altında olduğu hasta grubu) hastalar seri USG ölçümlerine tabi tutulup umbilikal arter Doppler ölçümleri yapılarak umbilikal arter S/D oranı 3 üzeri patolojik kabul edilip, amnion sıvı miktarı değerlendirilmesinde 50 mm altında AFI oligohidroamnios olarak değerlendirilmiştir. Hikayesinde renal hastalık öyküsü bulunanlar, proteinüri olanlar (24 saatlik idrarda 300 mg/gün ve üzeri), mikroalbuminüri düzeyini etkileyebilecek kalp hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu veya hematüri olanlar, maternal sistemik hastalık, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, çoğul gebelikler, major fetal anomalisi, kromozomal anomalisi

olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca gebelerin antenatal takibi sırasında 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin düzeyine bakılarak mikro albuminüri düzeyi 28 ile 36 haftalar arasında sabah saat 8'den ertesi gün sabah saat 8'e kadar 24 saat idrar örneklerinde değerlendirilmiştir. Ölçüm 24 saat içerisinde toplanan idrar hacminin ölçülmesini takiben 10cc kadar idrar örneği alınarak Gazi Üniversitesi İmmunoloji Anabilim Dalı tarafından üretilen Monoklonal bazlı House-Elisa yöntemi ile çalışıldı.

Verilerin bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 paket programı kullanılarak, frekans, ortalama, Ki - kare testi ( $\chi^2$ ) testleri ile analiz edilmiştir. Veriler %95 güven aralığında anlamlılıklar  $p < 0.05$  düzeyinde olacak şekilde değerlendirilmiştir. Araştırma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden yazılı izin alınmış ve izin yazısı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruluna başvurulmuştur. Gerekli etik kurul izni alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilmiş, formdan elde edilen bilgilerinin ismen deşifre edilmeyeceği belirtilerek, aydınlanmış onam formu imzalatılmıştır.

## BULGULAR

Olgular materyal ve metot bölümünde belirtilen özelliklere göre FGR %43.2 (38 kişi), ve kontrol grubu %56.8 (50 kişi) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Antenatal takibi süresince herhangi bir gebelik komplikasyonu saptanmayan olgular kontrol grubu olarak alınmıştır. **Tablo 1'de** görüldüğü gibi; maternal yaş dağılımı 21-36, maternal ağırlık dağılımı 44-80 kg, maternal BMI dağılımı 19.31-28.93 kg/m<sub>2</sub>, yenidoğan ağırlık dağılımı 1518-4080 gr, doğum haftası dağılımı 33-41 hafta 6 gün, 1.dk APGAR dağılımı 5-10, 5.dk APGAR dağılımı 8-10 olarak saptanmıştır.

**Tablo 1. FGR ve kontrol gruplarının özellikleri (ortalama±standart sapma)**

	FGR N=38	Kontrol N=50	P
Maternal yaş (yıl)	28.5±3.6	28.3±4.1	0.760
Maternal ağırlık (kg)	67.5±7.0	69.3±4.9	0.144
Maternal BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9±1.8	24.7±1.7	0.042*
Yenidoğan ağırlığı (g)	2277.8±238.7	3327±356.6	0.144
Doğum haftası	36.9±1.2	39.1±1.0	0.001*
APGAR 1.Dk	7.76±1.7	9.74±0.56	0.001*
APGAR 5.Dk	9.57±0.82	10.0±8.8	0.001*
Kreatinin klerensi (ml/dk)	98.1±10.59	100.5±8.87	0.247

\*Independent t-testi,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı farklılık.

Hastaların 48'i (%54.5) nullipar ve 40'i (%45.5) multipar olarak saptanmıştır. FGR grubunda doğumların 13'ü

(%34.21) normal spontan vajinal yolla, 25'i (%65.79) sezaryenle gerçekleşirken, kontrol grubunda ise gebelerin 35'i (%70) normal spontan vajinal yolla, 15'i (%30) sezaryenle doğum yapmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları FGR grubunda 28.5±3.6, kontrol grubunda ise 28.3±4.1 olarak saptanmıştır ( $p > 0.05$ ). FGR olan grupta doğumda tahmini gebelik haftası 36.9±1.2, kontrol grubunda 39.1±1.0 hafta idi. Çalışma ve kontrol gruplarında ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0.001$ ).

FGR grubunun maternal ortalama ağırlıkları 67.5±7.0 kg, kontrol grubunun maternal ortalama ağırlıkları 69.3±4.9 kg olarak saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grubunun maternal ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p > 0.05$ ).

FGR grubunun ortalama maternal BMI değerleri 23.9±1.8 kg/m<sub>2</sub>, kontrol grubunun ortalama maternal BMI değerleri 24.7±1.7 kg/m<sub>2</sub> olarak saptanmıştır. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama maternal BMI değerleri arasında istatistiksel olarak sınırdan anlamlı çıkmıştır ( $p = 0.042$ ). Bu fark çalışmamızı etkileyecek kadar anlamlı bulunmamıştır.

FGR olgularındaki bebeklerinin 1.dk ortalama APGAR skorları 7.76±1.7, kontrol grubunun ise olarak 9.74±0.56 olarak bulunmuştur. Çalışma gruplarının APGAR skorları kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

FGR olan olguların bebeklerinin 5.dk ortalama APGAR skorları 9.57±0.82, kontrol grubunun ise olarak 10.0±8.8 olarak bulunmuştur. Çalışma gruplarının APGAR skorları kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

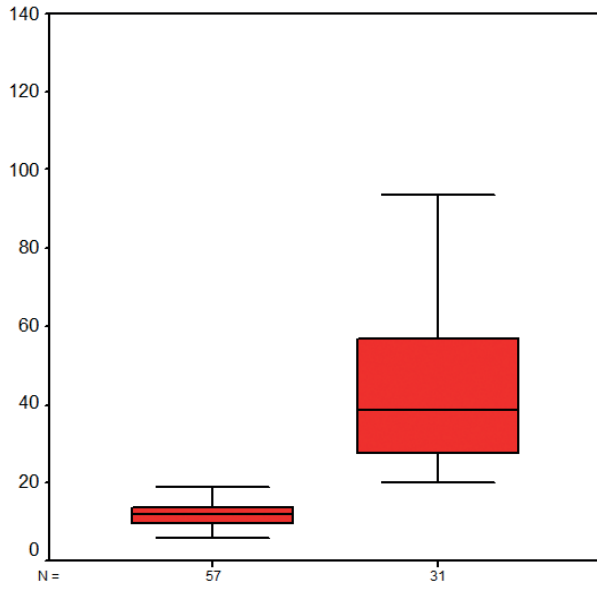
Doğum ağırlıkları incelendiğinde FGR olan olguların ortalama doğum ağırlığı 2277.8±238.7 g iken, kontrol grubunda ortalama doğum ağırlığı ise 3327±356.6 g olarak bulunmuştur. FGR grubunun ortalama doğum ağırlığı kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). FGR grubunda olan hastaların ortalama kreatinin klerensi 98.1±10.59 ml/dk iken, kontrol grubunun ortalama kreatinin klerensi 100.5±8.87 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 2. Kontrol ve FGR gruplarının proteinüri miktarları**

	FGR N=38	Kontrol N=50	p
Mikroalbuminüri hızları ( $\mu\text{g}/\text{dk}$ )	28.4±30.7	21.2±18.8	0.180
Yirmidört saatlik idrarda protein miktarı (mg/gün)	41.0± 7.2	30.7± 3.8	0.180

**Tablo 2’de** görüldüğü gibi; FGR ve kontrol gruplarının 24 saatlik idrar örneklerinde protein atılım miktarları verilmiştir. FGR grubunda albümin atılım hızı  $28.4 \pm 30.7$  iken kontrol grubunda ise  $21.2 \pm 18.8$  olarak bulunmuştur. Albümin atılım hızı için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). FGR ve kontrol gruplarını 24 saatlik idrar örneklerinde protein miktarları verilmiştir. FGR grubunda 24 saatlik idrarda protein miktarı  $41.0 \pm 7.2$  mg/gün iken kontrol grubunda ise  $30.7 \pm 3.8$  mg/gün olarak bulunmuştur. 24 saatlik idrarda protein miktarı için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Tüm grupta normal albümin atılımı olan olgu sayısı 57 (%64,8) iken mikroalbüminüri seviyesinde olan olgu sayısı 31 (%35,2) olarak saptanmıştır. Bu tablonun şematik bir şekli ise **Şekil 1’de** belirtilmiştir.



**Şekil 1.** FGR ve kontrol grubunda mikroalbüminüri saptanan olguların dağılımı

## TARTIŞMA

Farklı klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal testlerle gebelikte istenmeyen sonuçları öngörmeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. FGR obstetrikte önemli perinatal morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu ve neonatal hipoglisemi ve bunların sonucunda da anormal nörolojik gelişim prevalansı artmaktadır (19). Bu fenomen aynı zamanda term ve preterm yenidoğanlar için de geçerlidir (20). Eğer büyüme geriliği plasental yetmezliğe bağlı ise genellikle büyüme potansiyellerini yakalamaktadırlar. Benzer olarak büyüme geriliği saptanan fetüslerin nörolojik gelişimi prenatal ve postnatal çevreye bağlıdır. İyi sosyoekonomik statüye sahip ailelerin yeni doğanlarında bu bağlamda daha az gelişme problemleri görülmektedir.

FGR’nin patofizyolojisi; maternal besin deposunun yeterliliğine, fetoplazental etkileşime ve fetomaternal adaptasyona dayanır. Bir çalışmada term doğru gidildikçe uterin kan akımının arttığı ve vasküler rezistansın azaldığı ortaya konulmuştur (21). Yeterli plasantasyon varlığında, plasental kan akımı tüm fetal ihtiyaçları karşılarken, plasantasyonda bir defekt var ise veya plasental kan akımı yeterli değilse, FGR veya intrauterin fetal ölüm meydana gelebilmektedir (22). Fetal büyümede birçok faktör rol oynasa da günümüzde fetal büyümenin tam olarak selüler ve moleküler mekanizmaları açığa kavuşturulamamıştır. Erken fetal dönemde büyümeyi belirleyen ana faktör fetal genlerdir. İleri haftalarda çevresel, beslenme ve hormonal faktörler önem kazanır (23).

Gebeliğin ilk yarısında uteroplazental arterler bir takım gebeliğe spesifik değişikliklere uğrarlar. Bunlar endotel-media tabakasındaki düz kas hücrelerinin yerini invaziv trofoblastların alması, elastisite kaybı, geniş kontraktıl olmayan tübüllere dönüşüm ve vazomotor kontrol kaybıdır (10). Bu çalışmaların sonunda endovasküler trofoblastik invazyon yetersizliği FGR’nin son yıllarda kabul görmüş olan etiyolojik faktörüdür. Endotel hücre aktivasyonu yetersiz trofoblastik invazyon ve bunu sonucunda da plasental yetmezliğin bir sonucu olan fetal büyüme geriliğine yol açar (24). Johnson ve ark.’nın yaptığı çalışmada endotel hücre aktivasyonuna bağlı VCAM, ICAM ve e-selektin gibi adezyon moleküllerinin artışı preeklamps ve FGR gibi yetersiz plasantasyonda göstermişlerdir (24). İşte FGR patofizyolojisinde bu uteroplazental arterlerdeki ”remodelling”deki yetersizliğe bağlıdır.

Fetal büyüme geriliği bağlamında erişkin hipertansiyon ve ateroskleroz riskinin artışı suboptimal fetal beslenme ile ilişkisi ile ilgili tezler savunulmuştur. Literatürdeki son yayınlar ise bu hipotezleri desteklemektedir. Günümüzde ateroskleroz ve metabolik sendrom ismiyle adlandırılan sistemik hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturmaktadır. Bu dönemde yapılan en büyük çalışmalar bu hastalıkların biyolojisini ve eşlik eden risk faktörlerini ortaya çıkarmaktadır.

Mikroalbüminüri ve gebelik ile yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalar mikroalbüminin prevalansı ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Genelde mikroalbüminüri, bir belirteç ve tarama aracı olarak gebeliğe bağlı hipertansiyonu araştırmak, onu önceden saptamak ve mikroalbüminüri saptanan bu hastaları dikkatlice değerlendirmek amacıyla araştırılmıştır.

Literatürdeki farklı bir çalışma olan Singh H ve ark.’nın çalışmasında fetal komplikasyonların mikroalbüminüri gebelerin bebekleri ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (25).

Ekbom ve ark.’nın yaptığı diğer bir çalışmada mikroalbüminürinin Tip 1 Diabetes ile komplike olan gebelerde gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemediği tartışılmıştır (26). Çalışmada mikroalbüminürik düzeyde albümin atılımı olan gebelerde preterm eylem ve preeklampsinin daha sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Aynı zamanda diabetik nefropatili ka-

dınlarda intrauterin büyüme geriliği artarken mikroalbüminüri düzeyinde albümin atılım hızı olan gebelerde FGR insidansında bir artış saptanmamıştır. Bu sonuç idiopatik FGR ile komplike gebelerin etiopatogenezinde mikroalbüminüri olmadığı; çalışmamızın sonuçları ile paralel olduğu şeklindedir. Sonuç olarak mikroalbüminüri gebelerde prematür doğum prevalansında artış saptandığı ve bunun da preeklampsiye sekonder olduğu yorumuna varılmıştır (26).

Schröder ve ark.'nın yaptığı çalışmada insülin ile tedavi edilen diabetik gebelerde mikroalbüminüri önceden saptanabilen bir risk faktörü olarak saptanmıştır (27). Çalışmada tüm hasta grubunda, mikroalbüminüri saptananlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon insidansında artış olduğu saptanmıştır. Fakat yapılan diğer çalışmalarla beraber yazarlar hipergliseminin glomerüler kapiller bazal membranında ve mezangial matriksin içeriğinde ve endotelial disfonksiyon sonucunda değişiklikler yaparak bu hadisenin oluşmasında rol oynadığını belirtmişlerdir (27).

Preterm doğumların geniş etiolojisini düşünecek olursak sistemik hasarın bir göstergesi olan mikroalbüminüri preterm doğum için bir belirteç olarak literatürde araştırılmıştır. Masse ve ark.'nın yaptığı 1442 gebeyi kapsayan bir kohort çalışmasında preterm doğumlarda mikroalbüminüri için iyi bir belirteç olmadığı saptanmıştır (28).

Tüm literatür mikroalbüminüri ile yapılan çalışmalar için özetlenecek olursa gebeliğe bağlı hipertansiyonun tahmin etmede mikroalbüminüri düzeyi araştırılması yararlı olduğu söylenebilir. Özellikle diabetik gebelerde düşük ve yüksek riskli olan hastaları kategorize etmede ve antenatal takiplerinin hangi sıklıkta yapılacağı açısından mikroalbüminüri düzeyi araştırılması yararlı olduğu gösterilmiştir (27).

Literatürdeki çalışmalardan biri de Smith ve ark.'nın düşük doğum ağırlığı ile doğum yapmış annelerin daha sonraki hayatlarında iskemik kalp hastalığı riskinin artmış olduğu saptanmasıdır (29). Burada düşük doğum ağırlığı ve kalp hastalığı riski anne ve gelişen fetus için bir genetik risk oluşturacağını savunmuşlardır. Çalışmada 2500g ve altında doğum ağırlığında doğum yapanlarda, 3500g ve üstü doğum ağırlığında doğum yapanlara göre iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm riski 11 kat daha fazla bulunduğu ortaya çıkmıştır (29).

Bu bilgilerden yola çıkarak kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artışı gerek fetus gerekse maternal iskemik kalp hastalıklarından korunmada erken göstergesi olabileceği bir belirteç olan mikroalbüminüriyi araştırmak bundan sonraki çalışmalara ışık tutacaktır.

Çalışmamızda savunduğumuz hipotezde FGR ile komplike olan gebelerin etiopatogenezinde maternal endotelial disfonksiyon ile gelişen sekonder yetersiz trofoblastik invazyona ve bunun sonucunda da anormal plasantasyon olabileceğini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızın eksik yönlerinden birisi de bu anormal plasantasyonu patolojik olarak saptayamadık.

Endotelial disfonksiyonun erken ve önemli göstergelerinden biri olan mikroalbüminüri düzeyinde albümin atılım hızını ölçtük. Olgu grupları ve kontrol grupları karşılaştırıldığında mikroalbüminüri düzeyleri bakımından istatistiksel bir farkın olmadığını saptadık ( $p>0.05$ ). Bu da idiopatik FGR'nin etiopatogenezinde yaygın sistemik bir hasarın ilk göstergelerinden mikroalbüminüri seviyesinin yeterli bir belirteç olmadığını gösterdi. Asıl sorun böyle bir belirtecin yaygın olarak komplike gebeliklerde kullanılıp kullanılmamasıdır. Literatürde mikroalbüminüri ile yapılan çelişkili birçok araştırma vardır. Bir kısım yazar mikroalbüminüri için preterm eylem için önemli bir belirteç olmasından (26) bahsederken, diğer yazarlar bu tür komplike gebeliklerde mikroalbüminüri taramasının hiçbir faydası olmadığından söz etmektedirler (28). Bizim sonuçlarımız FGR ile komplike gebeliklerde literatür ile paraleldir. Daha önceden belirtildiği gibi Schroder ve ark. preeklampsinin mikroalbüminüri ile birlikteliğinden söz ederken FGR ile hiçbir korelasyon bulamamıştır (27).

Yapılan tüm çalışmalarda mikroalbüminüri ile FGR ile direkt ilişki olmayıp bunun özellikle gebeliğin bir komplikasyonu olan preeklampsiye sekonder bir bulgu olduğudur. Literatürdeki albümin atılım hızı ile FGR arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmada aşikar proteinüriye sahip olan diabetik nefropatili gebelerde FGR saptanmasıdır. FGR ve kontrol grubunda bakılan 24 saatlik albümin atılım hızı bakımından gerek FGR gerekse kontrol grubunda normal albümin atılım hızı ile mikroalbüminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Tüm olgularda mikroalbüminüri seviyede albümin atılım hızı olan olguların yenidoğan özelliklerinden doğum ağırlığı, 1. dakika APGAR ve 5. dakika APGAR seviyeleri normal albümin atılım hızı olan olgularla da karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda aşikar proteinüri atılımına sahip olan hastalar çalışma kapsamının dışında olduğu için ilişkiyi bu açıdan gösteremedik.

Komplike olmayan hamilelik sırasında proteinüri gelişmesi kötü prognostik işaret olarak kabul edilir ve maternal, perinatal morbidite ve mortaliteyi artırır. Kötü obstetrik hikaye belirlenirken mikroalbüminüri ölçümünün önemi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur.

Sonuç olarak; Hızlı, ucuz ve basit olan mikroalbüminüri ölçümünün yararı ve iyi kanıtlar bulmak için idiopatik gelişme geriliği tanısı almış olan hastalarda daha fazla araştırma yapılması gerekir, bu sayede riskli kadınlarda tanımlanabiliriz ve buna göre yönetilebiliriz.

**Çıkar çatışması ve finansman beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Ghidini A. Idiopathic fetal growth restriction: a pathophysiological approach. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51(6):376-382
2. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177-191
3. Kaufman P, Black S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia *Biology of Reproduction* 2003;69:1-7
4. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:214-227
5. Renkin EM. Capillary transport of macromolecules: pores and other endothelial pathways. *J Appl Physiol* 1985;58:315-325
6. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 1990;70:427-451
7. van Hinsbergh VWM, ed. *Vascular Control of Hemostasis. Advances in Vascular Biology* Vadas MA, Harlan J, series eds., Vol1. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1996
8. Stehouwer CDA. Von Willebrand factor, dysfunction of the vascular endothelium, and the development of renal and vascular complications in diabetes. In: Mogensen CE, ed. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, 3rd edn. Boston: Kluwer, 1997:155-163
9. Stehouwer CDA, Donker AJM. Urinary albumin excretion and cardiovascular disease risk in diabetes mellitus: Is endothelial dysfunction the missing link? *J Nephrol* 1993;6:72-92
10. Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Mechanisms of disease: regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
11. Hamsten A. Hemostatic function and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:677-678
12. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991;66:351-355
13. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1165-1168
14. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1573-1579
15. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:635-641
16. Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial dysfunction: does it exist? *Br J Haematol* 1995;90:244-248
17. Waldron JS, Baoku Y, Hartland AJ, Anderson NR, Horton R, Gama R. Urine microalbumin excretion in relation to exercise-induced electrocardiographic myocardial ischaemia. *Med Sci Monit*, 2002;8(11):725-727
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809
19. Stehouwer CDA, Donker AJM. Clinical usefulness of measurement of urinary albumin excretion in diabetes mellitus. *Neth J Med* 1993;42:175-186
20. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultra Obstet Gynecol* 2002;19:225-228
21. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69:1-7
22. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 1990;70:427-451
23. Lapillonne A, Peretti N, Ho PS, Claris O, Salle BL. Aetiology, morphology and body composition of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1997;423:173-173
24. Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Microalbumin as a marker of premature delivery. *Obstet Gynecol* 1996;87:661-663
25. Singh H, Samal S, Mahapatro A, Ghose S. Comparison of obstetric outcome in pregnant women with and without microalbuminuria. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(1):120-4
26. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Molvig J, Mathiesen ER. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-1744
27. Schroder W, Heyl W, Hill-Grasshoff B, Rath W. Clinical value of detecting microalbuminuria as a risk factor for pregnancy-induced hypertension in insulin-treated diabetic pregnancies *Euro Jour Obstet Gynecol Reprod Bio* 2000;91:155-158
28. Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Microalbumin as a marker of premature delivery. *Obstet Gynecol* 1996;87:661-663
29. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001;357: 2002-2006