T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPTİK GEBELERDEKİ MATERNAL SERUM ÜRİK ASİT VE KALSİYUM DEĞERLERİNİN PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yeşim Akgün

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2021

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPTİK GEBELERDEKİ MATERNAL SERUM ÜRİK ASİT VE KALSİYUM DEĞERLERİNİN PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yeşim Akgün

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli Mihmanlı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecimde mesleki bilgi ve birikimlerini paylaşarak eğitimime büyük katkı sağlayan, her zaman yanımızda olduğunu hissettiğim hocam Prof. Dr. Veli Mihmanlı'ya;

Sadece mesleki anlamda değil, hayat hakkındaki engin bilgilerini de bizimle paylaşan sayın uzmanımız Op. Dr. Ahmet Kılıçkaya'ya; birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bize yalnızca mesleki bilgi ve becerilerini aktarmakla kalmayıp aynı zamanda bir abla ve ağabey gibi desteklerini esirgemeyen uzmanlarımız Op. Dr. Başak Cıngıllıoğlu, Op. Dr. Erhan Aktürk, Op. Dr. Hicran Şirinoğlu ve Op. Dr. Dilasa Köse'ye; cerrahi anlamda gelişmemize katkıda bulunan ve kendilerinden önemli tecrübeler edindiğimiz uzmanlarımız Op. Dr. Emine Paşmakoğlu, Op. Dr. Fatma Nur Çetinkaya, Op. Dr. Nedim Tokgözoğlu, Op. Dr. Betül Büyükkaya, Op. Dr. Nazire Eraslan, Op. Dr. Turhan Özkan, Op. Dr. Simten Genç, Op. Dr. Arman Yeramyan, Op. Dr. Aydın Kılınç, Op. Dr. Neslihan Bademler, Op. Dr. Orhan Şahin, Op. Dr. Burak Arslan'a; kısa süreli çalışma fırsatı bulduğumuz ancak bu süreçte tecrübelerinden yararlandığımız Prof. Dr. Özgür Akbayır, Doç. Dr. Tolga Taşçı, Op. Dr. Tansel Çakır, Op. Dr. Yelda Zindar, Op. Dr. Bora Taşpınar ve Op. Dr. Helin Bağcı'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, kliniğimizden uzmanlığını almış ve halen asistanlık eğitimine devam etmekte olan arkadaşlarım Tuğba, Nazlı, Hamit, Mustafa, Damla, Murat, Buse, Esra, Ayça, Ferhat, Yağmur, Mehmet Ali, Neçirvan, Hale, Melike, Çağdaş, Burcu, Ali, Burak, Enes, Emine ve Sibel'e;

Her türlü zorluğu birlikte aştığımız ve her zaman hatırlayacağım sevgili kıdemlilerim Emre ve Ömer ile sevgili eşkıdemlerim Beste ve Aybek'e;

Bu dönem içinde birlikte çalıştığım tüm ebe, hemşire ve sağlık personeline;

Beni bugünlere hazırlayan ve her daim varlıklarını ve desteklerini yanımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşime;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yeşim Akgün

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...iii

İÇİNDEKİLER……..…iv

ÖZET…….…….……....vi

ABSTRACT…….…….……viii

KISALTMALAR…..……...……..….x

TABLOLAR DİZİNİ……..…….xii

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….……..……..……...1

2.GENEL BİLGİLER…..…….……..…….……...2

2.1. Tanımlama ve Tanı Kriterleri..……..……2

2.2. İnsidans ve Risk Faktörleri……..…...4

2.3. Patogenez……..……..…..6

2.3.1. Anormal Plasenta Gelişimi…….…….….6

2.3.2. İmmünolojik Faktörler…….....7

2.3.3. Genetik Faktörler……..8

2.3.4. Çevresel Faktörler…….8

2.3.5. Klinik Bulgularda Sistemik EndotelDisfonksiyonunun Rolü……...9

2.4. Klinik Prezantasyon……...10

2.4.1. Preeklampsi ve Kardiyovasküler Sistem……..10

2.4.2. Preeklampsi ve Hematopoietik Sistem……..11

2.4.3. Preeklampsi ve Böbrek……...11

2.4.4. Preeklampsi ve Karaciğer……..12

2.4.5. Preeklampsi ve Nörolojik Semptomlar…….....12

2.5. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar……12

2.6. Tarama ve Öngörme……..13

2.7. Önleme……15

2.8. Hasta Değerlendirme……16

2.9. Ürik Asit……...……...17

2.10. Kalsiyum……...…….……...18

3. MATERYAL VE METOD……...…19

4. BULGULAR……..……....20

5. TARTIŞMA…….……..……27

6. SONUÇ……..……...……...31

7. KAYNAKLAR..……32

ÖZET

Giriş: Preeklampsi, anne ve fetüs sağlığı açısından önemli bir gebelik komplikasyonudur. Maternal ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Etiyolojisi ve patogenezi tam bilinmemektedir. Ciddi maternal ve fetal sonuçlara neden olabilmektedir.

Amaç: Preeklampsiyi öngörebilmek, önleyebilmek ve yönetebilmek klinisyenler için önemlidir. Bu çalışmanın amacı, preeklamptik gebelerde serum ürik asit ve kalsiyum seviyelerinin maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Preklampsi tanısı alan 34-40. gebelik haftası arasında doğum yapan 189 kadın çalışmaya dahil edildi. Aynı gebelik haftaları arasında doğum yapan ve hipertansiyonu olmayan 205 kadın kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan kadınlara ait bilgiler retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Preeklampsi tanısı olan gebelerin yaş ortalaması 30,9±6,3, kontrol grubunda ise yaş ortalaması 27,9±6,2 olarak bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0,05$). Her iki grup arasında gravida, parite, GDM veya hipotiroidi varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$). Çalışma grubunda doğum haftası 37±1,7, kontrol grubunda ise 38,0±1,4 hafta olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0,05$). Çalışma grubunda acil sezaryen oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanırken($p<0,05$), kontrol grubunda normal doğum oranları yüksek saptandı($p<0,05$). Her iki grupta elektif sezaryen oranlarında bir farklılık bulunmadı. Çalışma grubunda hastanede yatış süresi, maternal yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, IUGR varlığı ve IUMF varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0,05$). Çalışma grubunda ürik asit ve kalsiyum seviyeleri daha yüksek saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonucuna göre serum ürik asit seviyeleri preeklampsi tanısı alan hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum ürik asit yüksekliği; preeklampsi grubunda eklampsi gelişimi ve HELLP

sendromu gibi maternal komplikasyonlarla ilişkili bulundu, yenidoğanla ilgili olarak ise yoğun bakımda kalış süresi ile ilişkili idi. Serum kalsiyum düzeylerinin maternal ve fetal komplikasyonlarla bir ilişkisi saptanmadı.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a pregnancy complication that plays an important role in maternal and fetal health. It is one of the most common causes of maternal deaths. Its etiology and pathogenesis are not fully known. It can cause serious maternal and fetal complications.

Aim: Being able to predict, prevent and manage preeclampsia is important for clinicians. With this study, it was aimed to predict the maternal and fetal complication rates, the length of stay in the hospital and intensive care unit according to serum uric acid and calcium levels.

Materials and Methods: 189 women who gave birth between 34 and 40 weeks and were diagnosed with preeclampsia were included in the study. 205 women who gave birth between the same weeks of gestation and did not have hypertension formed the control group. Information on women participating in the study was obtained retrospectively from hospital records.

Results: The mean age of pregnant women diagnosed with preeclampsia was found to be 30.9 ± 6.3, while the mean age in the control group is 27.9 ± 6.2. This difference is statistically significant ($p < 0.05$). There is no statistically significant difference between the two groups in terms of gravida, parity, gestational diabetes or presence of hypothyroidism ($p > 0.05$). Delivery time is 37 ± 1.7 weeks in the study group and 38.0 ± 1.4 weeks in the control group. This difference is statistically significant ($p < 0.05$). While the rate of emergency cesarean section was found to be significantly higher in the study group ($p < 0.05$), normal birth rates were found to be higher in the control group ($p < 0.05$). There is no difference in elective cesarean rates in both groups. Hospitalization duration, maternal intensive care unit need, neonatal intensive care unit need, presence of IUGR and presence of IUMF were found to be significantly higher in the study group ($p < 0.05$). Uric acid and calcium levels were found to be higher in the study group. This difference is statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the results of this study, serum uric acid levels were found to be significantly higher in the patient group diagnosed with

preeclampsia compared to the control group. Elevated serum uric asid levels was found to be associated with maternal complications such as the development of eclampsia and HELLP syndrome in the preeclampsia group. Regarding the newborn, it was related to the length of stay in the intensive care unit. No relationship was found between serum calcium levels and maternal and fetal complications.

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACOG : American Collage of Obstetricians and Gynecologists

ALT : Alanin aminotransferaz

APGAR : Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration

APS: Anti phospholipid syndrome

AST : Aspartat aminotransferaz

AT-1 : Anjitensin-1 reseptörü

DIC : Disseminated intravascular coagulation

dL : Desilitre

DNA : Deoksiribonükleik asit

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

HELLP : Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

HIFs : Hypoxia-inducible factors

HLA : Human leukocyte antigen

Hg : Hemoglobin

IUGR : Intra-uterine growth retardation

IUMF : In-utero mort fetalis

LDH : Laktat dehidrogenaz

NEC : Necrotising enterocolitis

NK : Natural killer cells

PAPP-A : Pregnancy assosiated plasma protein A

PIGF : Plasental growth factor

RDS : Respiratuar distres sendromu

RNA : Ribonükleik asit

sEng : Soluble endoglin

sFlt-1 : Soluble fms-like tyrosine kinase-1

SGA : Small for gestational age

VEGF : Vascular endothelial growth factor

YBÜ : Yoğun bakım ünitesi

YDYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR

Tablo 1. Preeklampsi Tanı Kriterleri..... 4

Tablo 2. Preeklampsi Risk Faktörleri……..…….……..5

Tablo 3. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları..... 13

Tablo 4. Toplam Örneklem Verileri……..…….…….. 20

Tablo 5. Vaka ve kontrol grubu yaş, gravida, parite, ek hastalık karşılaştırılması.. 21

Tablo 6. Vaka ve kontrol grubunun karşılaştırılması..... 22

Tablo 7. Vaka ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması... 23

Tablo 8. Ürik asit ve düzeltilmiş kalsiyum için oluşturulan ROC eğrileri ve belirlenen cut-off değerleri..... 24

Tablo 9. Ürik asit cut-off değerine göre maternal hastanede yatış süresi(gün) ve yenidoğan yoğun bakımda yatış süresi(gün) karşılaştırılması..... 25

Tablo 10. Ürik asit cut-off değerine göre IUGR gelişimi, komplikasyon gelişimi, doğum şekli karşılaştırılması……..…. 25

Tablo 11. Düzeltilmiş kalsiyum cut-off değerine göre hastanede kalış süresi(gün) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süresi(gün) karşılaştırılması.. 26

Tablo 12. Düzeltilmiş kalsiyum cut-off değerine göre IUGR gelişimi, komplikasyon gelişimi, doğum şekli karşılaştırılması..... 26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5-10'unda görülmekte ve maternal ölümlerin büyük kısmından sorumlu tutulmaktadır (1). Ülkemizde 2014 yılında yapılan bir araştırmada maternal ölümlerin %14'ü gebeliğin hipertansif hastalıklarına bağlıdır (2).

Preeklampsi maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. Antenatal vizitlerde preeklampsi gelişimi açısından ayrıntılı değerlendirme yapılmasına rağmen halen anne ve bebek için mortalite ve morbiditenin en önemli sebebini oluşturmaktadır. Fetal mortalite ve morbidite preeklampsi sendromunun kendisine bağlı olabileceği gibi, doğumun erken başlatılmasına sekonder prematürite sorunlarına bağlı oluşabilir (3).

Preeklampsinin erken tanınması, komplikasyonlarının bilinmesi, bu komplikasyonlara karşı önlem alınması ile maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en aza indirilmesi mümkündür.

Bu çalışmada preeklamptik gebelerde serum ürik asit ve kalsiyum düzeyleri ve gebelik sonuçlarına etkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Preeklampsi; gebeliğin ikinci yarısında veya postpartum dönemde ortaya çıkan, yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri veya proteinüri olmaksızın yeni başlangıçlı hipertansiyon ve anlamlı end-organ disfonksiyonu ile seyreden bir progresif multisistem hastalığıdır. Plasental ve maternal vasküler disfonksiyon nedeniyle ortaya çıkar ve doğumdan sonrasında ortadan kaybolur. Vakaların yaklaşık %90'ı geç preterm, term veya postterm dönemde ortaya çıkmasına ve iyi maternal, fetal ve neonatal sonuçlara sahiptir. Vakaların kalan %10'u ise erken dönemde (<34 hafta) ortaya çıkar ve hastalığın neden olduğu mortalite ve morbiditeye ek olarak preterm doğumun getirdiği risklere de sahiptir (4).

2.1. TANIMLAMA VE TANI KRİTERLERİ

Hastaya doğru bir tanı konulması; mevcut gebeliğin yönetiminde, bir sonraki gebelikte gelişebilecek riskleri öngörmede ve uzun dönem maternal sonuçları doğru değerlendirmede yol göstericidir. Bu nedenle, gebelikte hipertansif bir durumun ayrıntılı değerlendirilmesi ve tanının doğru konulması önem taşımaktadır (4).

Gebelikte hipertansiyon sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması olarak tanımlanır. Şiddetli hipertansiyon ise; sistolik kan basıncının ≥160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥110 mmHg olmasıdır (4). Amerikan Kardiyoloji Birliği ve Amerikan Kalp Derneği, gebe olmayan hastalarda hipertansiyon için daha düşük bir cut-off değeri belirlemişlerdir, buna göre hipertansiyon cut-off değeri sistolik kan basıncının 130 ila 139 mmHg arasında, diyastolik kan basıncının 80 ila 89 mmHg arasında olması olarak belirlenmiştir. Bazı dernekler bu değerlerin gebe kadınlar için de kabul edilebilir olduğunu savunmaktadır (5). Ancak bu konuda geniş çalışmalar olmamasına rağmen, bu değerleri kabul etmenin gebelikte hipertansiyon insidansını arttıracağı, gereksiz testleri ve hospitalizasyonu arttıracağı düşünülmektedir (6).

Gebelikte hipertansif hastalıklar 4 kategoride incelenir (4).

Gestasyonel Hipertansiyon: 20. gebelik haftasından sonra gelişen, proteinüri ve/veya preeklampsi ile ilişkili end-organ hasarı olmaksızın oluşan hipertansiyondur. %15-20'sinde preeklampsiye progresyon görülür. Proteinüri gelişirse preeklampsi olarak tanımlanır. Proteinüri olmaksızın sistolik kan basıncının ≥160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥110 mmHg olması veya end-organ hasarı gelişmesi durumunda şiddetli özellikler gösteren preeklampsi gibi yönetilmelidir. Gestasyonel hipertansiyon genellikle postpartum 12 hafta içinde geriler. Postpartum 12 haftadan sonra devam eden hipertansiyon durumunda tanı kronik hipertansiyon olarak revize edilir.

Kronik Hipertansiyon: Gebelik öncesinde var olan veya gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan veya postpartum 12 haftadan sonrasına persiste eden hipertansiyon durumu kronik hipertansiyon olarak tanımlanır. Kronik böbrek hastalıklarına, adrenal tümörlere veya renovasküler hastalıklara sekonder olarak gelişebilir.

Kronik Hipertansiyon Zemininde Süperempoze Preeklampsi: Kronik hipertansiyonu olan gebede 20. gebelik haftasından sonra kötüleşen veya dirençli hipertansiyon varlığı, yeni gelişen veya progrese olan proteinüri varlığı ve/veya end-organ hasarı varlığı ile karakterizedir.

Preeklampsi: Öncesinde normotansif olduğu bilinen gebede, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ile birlikte proteinüri ve/veya end-organ hasarı varlığı olarak tanımlanır. Postpartum olarak da gelişebilir. Şiddetli hipertansiyon ve/veya şiddetli organ disfonksiyonu hastalığın kötü gidişatının göstergesidir.

Eklampsi: Nöbete neden olabilecek nörolojik bir durum olmaksızın preeklamptik gebede grand-mal nöbet gelişmesidir.

HELLP Sendromu: Şiddetli preeklampsinin bir alt grubu olarak kabul edilir. Şiddetli preeklampsideki gibi hipertansiyon, renal disfonksiyon veya nörolojik bulgular yerine hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni ile seyreden bir sendromdur. Hastaların %82-88'inde hipertansiyon, %86-100'ünde proteinüri vardır (7).

Tablo.1 Preeklampsi tanı kriterleri

Öncesinde normotansif olduğu bilinen gebede; 20. gebelik haftasından sonra, 4 saat ara ile yapılan en az 2 ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg veya diyasyolik kan basıncının ≥90 mmHg olması VE aşağıdakilerden en az birinin yeni başlaması
• Proteinüri: 24 saatlik idrarda ≥0,3 g veya spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥0,3 (mg/mg) (30 mg/mmol) veya kantitatif ölçüm mümkün değilse spot idrar dipstick testinde ≥2+ protein varlığı
• Platelet sayımı <100.000/microL
• Serum kreatinin>1,1 mg/dL (97,2 micromol/L) veya kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
• Karaciğer transaminazlarının üst limitin en az iki katına çıkması
• Pulmoner ödem
• Analjeziye yanıt vermeyen ve başka patoloji ile açıklanamayan yeni başlangıçlı ve dirençli baş ağrısı
• Görme bozuklukları (görme bulanıklığı, flashing, skotomata)

2.2. İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dünyada gebeliklerin %4,6'sı preeklampsi ile komplikedir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran %5'tir (6). Toplumdaki maternal yaş dağılımına, nullipar kadınların çokluğuna göre preeklampsi insidansı değişiklik gösterir (9).

Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü olan gebelerde preeklampsi gelişme olasılığı, öyküsü bulunmayanlara göre 8 kat artmış olarak bulunmuştur (10). Önceki gebelikte geçirilen preeklampsinin şiddeti, sonraki gebelikte preeklampsi gelişme riskini arttırmada daha etkilidir, bu gebelerde rekürrens %25-65 olarak saptanmıştır (11-13).

Pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritamatosus, antifosfolipid sendrom vb) ve pregestasyonel obezite preeklampsi gelişim riskini arttırmaktadır (14).

Üç büyük çalışma göstermiştir ki tekil gebeliklerde preeklampsi riski %5 iken, bu oran ikizlerde %8-13, üçüzlerde %11 olarak saptanmıştır. Bu da çoğul gebeliklerin preeklampsi gelişme riskini arttırdığını göstermektedir (15-18). İleri anne yaşı preeklampsi gelişme riskini arttırmaktadır. Preeklampsi riski 35 yaşından büyük gebelerde 1,2 kat, 40 yaşından büyük gebelerde ise 1,5 kat fazladır (10).

Tablo.2 Preeklampsi risk faktörleri

Nulliparite
Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü
>40 yaş / < 18 yaş
Preeklampsi için aile öyküsü
Kronik hipertansiyon
Kronik böbrek hastalığı
Otoimmun hastalıklar
Vasküler hastalıklar
Diabetes mellitus (pregestasyonel veya gestasyonel)
Çoğul gebelikler
Obezite
Siyah ırk
Hidrops fetalis
Kontrolsüz hipertiroidi
Önceki gebelikte fetal büyüme kısıtlılığı, plasenta dekolmanı öyküsü
Partner-ilişkili faktörleri (yeni partner, kısıtlı sperm miktarı vs)
Yardımcı üreme teknikleri
Obstruktif uyku apnesi
Posttravmatik stres bozukluğu

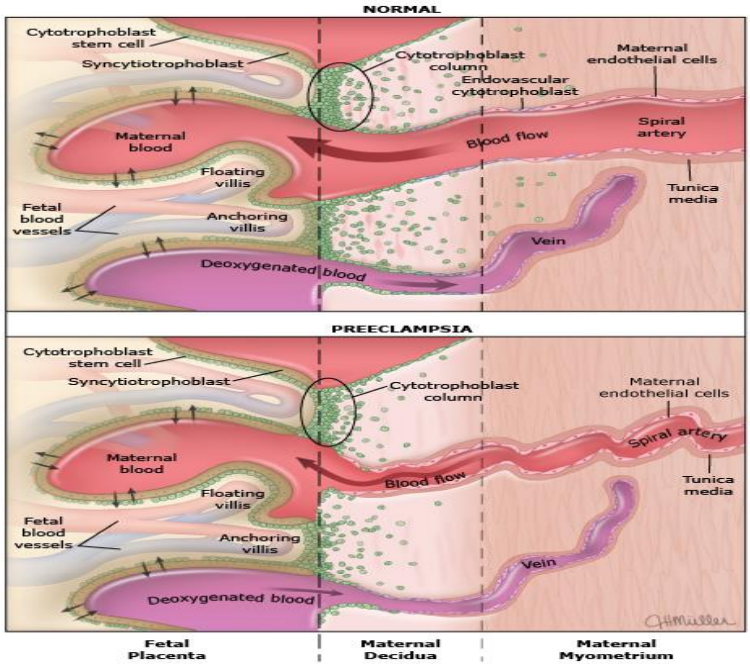
2.3. PATOGENEZ

2.3.1. Anormal Plasenta Gelişimi

Preeklampsi patofizyolojisinde, özellikle erken başlangıçlı preeklampside, plasenta önemli bir yere sahiptir. Preeklampsi gelişmesi için fetüs gerekli değilken, plasental doku varlığı zorunludur (19).

Normal gebelerde farklı gestasyonel haftalarda plasentanın incelenmesi ile normal plasental gelişim morfolojisi anlaşılmış, bu sayede preeklamptik gebe plasentasındaki farklılıklar belirlenmiştir. Preeklamptik plasentada spiral arterlerin oluşumunda ve trofoblast invazyonunda defekt olduğu izlenmiştir. Bu durum iki farklı sonuca yol açmaktadır: gebeliğin hipertansif hastalıkları ve fetal büyüme kısıtlılığı. (20).

Spiral Arterlerin Anormal Gelişimi: Normal gebeliklerde; plasenta oluşumunda sitotrofoblastlar desiduaya göç eder ve myometriuma gelince maternal spiral arterlerin endotel ve muscularis tunica media tabakalarına invaze olur. Bunun sonucu olarak, küçük muscular arterioller transformasyona uğrayarak düşük dirençli damarlara dönüşür ve bunun sonucunda plasentaya ulaşan kan akımı artmış olur (21, 22).



Şekil 1: Normal ve anormal plasentasyon

Preeklampside ise, sitotrofoblastlar desiduaya göç eder ancak spiral arterlerin muskuler tabakasına penetrasyonunda defekt vardır (23). Spiral arterlerin genişlemesi ve kıvrımlı yapıya ulaşması hatalıdır ve bu da plasental hipoperfüzyon ile sonuçlanır. Hatalı plasentasyon ilerleyen dönemde ikinci trimester fetal ölüm, fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi, dekolman plasenta, preterm erken membran rüptürü ve preterm eylem gibi birçok istenmeyen gebelik sonucuna neden olabilir (24).

Hatalı Trofoblast Diferansiyonu: Endotelyal invazyon esnasında trofoblast diferansiyonu; sitokinler, adezyon molekülleri, ekstraselüler matriks molekülleri, metalloproteinler ve HLA-G gibi birçok molekülden etkilenir (25, 26). Normal diferansiyon sırasında; karakteristik epitel hücrelerinden salgılanan adezyon molekülleri endotel hücrelerinde artış sağlayarak pseudovaskülarizasyon oluşumunu arttırır. Preeklampside ise adezyon moleküllerinde artış gözlenemez ve vaskülarizasyon tamamlanamaz (21).

Plasental Hipoperfüzyon, Hipoksi, İskemi: Hipoperfüzyon anormal plasenta gelişiminin hem nedeni hem sonucudur. Zayıf plasental akım, anormal plasentasyon ve preeklampsi gelişimi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Vasküler yetmezlik ile seyreden medikal durumlarda anormal plasenta gelişimi ve preeklampsi görülme sıklığı artmaktadır. Plasental kan akımının artmadığı ancak plasental kitlenin arttığı durumlar (mol hidatiform, hidrops fetalis vs), iskemi ve preeklampsi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (27). Ayrıca yüksek rakımda(>3100m) yaşayan kadınlarda preeklampsi görülme sıklığı daha fazladır (28).

Hipoksi ve iskemi varlığı preeklampsi gelişimi için kritik önem taşımaktadır, çünkü hipoksik plasenta çeşitli faktörlerin salınımına neden olarak maternal endotelyal hücrelerin etkilenmesine ve uzun dönemde preeklampsinin karakteristik sistemik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur (29).

2.3.2. İmmünolojik Faktörler

Paternal/fetal antijenlerin plasentaya karşı koruyucu etkisi gösterildikten sonra immünolojik faktörlerin anormal plasenta gelişiminde rol oynayabileceği

üzerine yoğunlaşılmıştır (30). Bazı çalışmalar göstermektedir ki, nullipar kadınlar, gebelikler arasında uzun zaman olan ve/veya partner değiştiren kadınlar, bariyer kontrasepsiyon yöntemlerin kullanılması, yardımcı üreme teknikleri kullanılması paternal antijen maruziyetini azaltır ve bu kadınlarda preeklampsi gelişme riski artar. Bu da preeklampsi gelişimde anne ile fetüs arasındaki intoleransın arttığını göstermektedir (31).

Preeklamptik kadınlarda, organ reddine benzer immünolojik anormallikler gözlenir. Ekstravillöz trofoblastlar anormal HLA salınımına neden olur. Çeşitli reseptörler barındıran doğal öldürücü hücreler, ekstravillöz trofoblastlar ile birlikte maternal desiduaya sızar. Bu iki hücre grubunun, plasental invazyonu kontrol ettiği düşünülmektedir. Preeklampside maternal ve paternal gen farklılıkları nedeniyle doğal öldürücü hücrelerde artış gözlenir ve anormal plasental gelişim söz konusudur (32).

Preeklamptik hastalar, anjiyotensin AT-1 reseptörüne karşı artmış agonistik antikorlara sahiptir. Bu antikorlar; intraselüler serbest kalsiyumu arttırır, plazminojen aktivitesinin artmasına neden olur ve preeklampside görülen düşük trafoblast invazyonuna neden olur. Ayrıca anjiyotensin AT-1 reseptör antikoru sFlt-1 sekresyonunu uyarır (33, 34).

2.3.3. Genetik Faktörler

Genetik yatkınlık preeklampsi gelişimi için predispozan bir etki oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde ikizlerin her ikisinde preeklampsi gelişme oranı dizigotik ikizlerden daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca annede, kız kardeşte preeklampsi öyküsü olanlarda preeklampsi gelişme riski daha fazladır (35, 36).

2.3.4. Çevresel Faktörler

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri preeklampsi gelişiminde etkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda; diyetle düşük kalsiyum alımının preeklampsi

gelişimini arttırdığı ve yüksek riskli kadınlarda kalsiyum desteğinin preeklampsi gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bu ilişkinin mekanizması net olarak kanıtlanamamıştır ancak kalsiyumun hormonal mekanizmasında etkili olan faktörlerin preeklampsi gelişimini de etkilediği düşünülmektedir (37).

Prospektif bir çalışma yüksek vücut kitle indeksi ile preeklampsi gelişimi arasında doğru orantı olduğunu göstermiştir (38). Yine başka bir kohort çalışmasında, obezitenin kronik inflamasyon ve endotel hasarı üzerinden preeklampsiyi etkilediği belirtilmiştir (39).

2.3.5. Klinik Bulgularda Sistemik Endotel Disfonksiyonunun Rolü

Preeklampsinin tüm klinik bulguları, sistemik endotel disfonksiyonu ile açıklanabilir Örneğin; hipertansiyon, vasküler tonusu kontrol eden endotelin disfonksiyonu ile oluşur. Aynı şekilde, proteinüri ve ödem artmış vasküler geçirgenlik nedeniyledir, koagulopati ise prokoagulanların anormal endotelyal salınımı ile oluşur. Baş ağrısı, nöbet, epigastrik ağrı gibi semptomlar hedef organda gerçekleşen vasküler endotelyal disfonksiyon ile ortaya çıkar(40).

Önceden var olan vasküler hastalık ile preeklampsi gelişimi arasındaki ilişki, muhtemelen önceden var olan endotel hasarına bağlıdır (41). Bu durum ayrıca; preeklamptik gebenin uzun dönemde kardiyovasküler ve renal hastalık riskini de açıklar (42).

Proanjiyogenik (VEGF, PIGF) ve antianjiyogenik (sFlt-1) faktörlerin dengesi normal plasenta oluşumu için önemlidir. Antianjiyogenik faktörlerin artması bu dengeyi değiştirir ve preeklampsideki karakteristik endotel disfonksiyonunun oluşmasına neden olur. sFlt-1 ve ilişkili anjiyogenik faktörlerin preeklampsi patogenezinde önemli bir rolü vardır. Bununla birlikte plasenta tarafından artmış sFlt-1 üretimi için tetikleyici bilinmemektedir. Muhtemel tetikleyicinin plasental iskemi olduğu düşünülmektedi. Preeklamptik plasentadan Hipoksi-indüklenmiş transkripsiyon faktörlerinin (HIFs) artmış salınımı bu hipotezi destekler niteliktedir (43).

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki; sFlt-1 vasküler oksidatif strese neden olur ve anjiotensin-II gibi vazopressörlere duyarlılığı attırır (44).

2.4. KLİNİK PREZENTASYON

Preeklampsi tanısı alan hastaların yaklaşık %85'i 34. gebelik haftasından sonra, bazen doğum esnasında yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile gelir. %10 hastada 34. gebelik haftasından önce başlayan bulgular mevcuttur. Nadiren 20-22. gebelik haftaları arasında görülür. %5 hastada ise postpartum dönemde, özellikle postpartum ilk 48 saat içinde bulgu verir. Yaklaşık %25 hastada şiddetli hipertansiyon ve/veya nonspesifik semptomlar meydana gelir. Bu semptomlardan bazıları : dirençli ve/veya şiddetli baş ağrısı, vizüel semptomlar (görme bulanıklığı, skrotomalar vs), bilinç bulanıklığı, epigastrik ağrı, yeni gelişen dispne/ortopne'dir. 20. gebelik haftasından önce gelişen preeklampsi nadirdir ve sıklıkla molar gebelik, antifosfolipid sendrom ile birliktedir. Hipertansiyon olmadan şiddetli özellik gösteren preeklampsi nadirdir. Ancak preeklampsi, %15 hastada HELLP sendromu ve bazı hastalarda eklampsi olarak kendini gösterebilir(45-47).

2.4.1. Preeklampsi ve Kardiyovasküler Sistem

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların kardiyovasküler sistem üzerine etkisi; hipertansiyonun şiddeti, altta yatan kronik hastalık varlığı, preeklampsi sendromu varlığı gibi etkenlere bağlı olarak değişmektedir. Seri ekokardiyografik çalışmalarda preeklamptik gebelerin %40'ında diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (48). Öncesinde sağlıklı olduğu bilinen gebede bu durum sorun oluşturmaz ancak ventriküler hipertrofi gibi ek bir hastalığı olanlarda diyastolik disfonksiyon olması akciğer ödemine neden olmaktadır. Bazı gebelerde ise, ventrikül fonksiyonu normal olmasına rağmen hipoalbuminemiye bağlı olarak endotel kaçağı olur ve akciğer ödemi gelişir (49).

Preeklampsi ve eklampside önemli bir diğer değişiklik hemokonsantrasyondur. Normal gebede olması beklenen hipervolemik durum preeklamptik gebe için tam tersidir. Buna bağlı olarak preeklamptik gebe yapılan

agresif sıvı tedavisine aşırı duyarlı ve normotansif gebede normal olduğu düşünülen kanama miktarlarına aşırı duyarlıdır (50).

2.4.2. Preeklampsi ve Hematopoetik Sistem

Preeklampside en sık görülen hematopoetik değişiklik trombositopenidir. Belirgin trombositopeni trombosit sayısının 100.000/mm^3 nin altında olması olarak tanımlanır. Trombosit sayısı maternal ve fetal mortalite ve morbidite ile ters orantılıdır. Trombosit sayıları genellikle doğum sonrası 3-5 gün arasında normale döner. Koagulasyon sistemindeki değişiklikler net olarak belli olmasa da antitrombin III, protein-S ve protein-C aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (51).

Şiddetli bulgular gösteren preeklampside ve eklampside klinik tabloya hemoliz bulguları eşlik eder. Bunlar artmış laktat dehidrogenaz ve azalmış haptoglobulin düzeyleri olarak sayılabilir. Periferik yaymada şistositler, sferositler görülebilir.

2.4.3. Preeklampsi ve Böbrekler

Endotel hasarına bağlı olarak çoklu organ hipoperfüzyonunun en çok etkilediği organlardan biri de böbreklerdir. Preeklampside böbreklerde glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek perfüzyonu önemli derecede azalır. Filtrasyon hızının azalmasıyla kreatinin değerleri normal değerlerin üzerine çıkabilir, ancak bu durum doğumdan sonraki 10 gün içerisinde normale döner. Preeklamptik gebelerin büyük bir kısmında idrar osmolaritesi ve idrarda sodyum konsantrasyonu artar, oligüri gelişir. İronik olarak oligürisi olan gebeye yoğun intravenöz sıvı replasmanı yapılması sol ventrikül basıncını arttırarak akciğer ödemine neden olabilir. Bu nedenle kanama, kusma veya ateş yüksekliğine bağlı gelişen oligüriler dışında intravenöz sıvı replasmanından kaçınılmalıdır. Preeklampside serum ürik asit seviyesi tipik olarak yükselir. Bunun nedeni azalmış glomerüler filtrasyona ve artmış tübüler reabsorbsiyona bağlıdır. Ayrıca artmış oksidatif strese bağlı olarak plasentada üretilen ürik asit miktarının artması da diğer bir neden olarak sayılabilir (52, 53).

2.4.4. Preeklampsi ve Karaciğer

Serumda karaciğer enzimlerinin semptomatik yükselmesi preeklampsinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Karaciğer lobüllerindeki periportal mikronekrozlar karaciğer enzimlerinin yükselmesine ve kanın ekstravaze olarak karaciğer hematomu oluşmasına neden olabilir. Hematomun boyutları karaciğer kapsülünü rüptüre ederek hayati risk teşkil edecek kadar büyüyebilir. Karaciğer hematomuna ya da karaciğerin şişmesine bağlı olarak karaciğer kapsülü gerilir ve preeklampsinin klasik semptomları olarak bilinen epigastrik ağrı, bulantı ve kusmaya sebep olabilir. Karaciğer enzimlerindeki yükseklik postpartum 10 gün içerisinde normal düzeye geriler (54).

2.4.5. Preeklampsi ve Nörolojik Semptomlar

Serebrovasküler vazokonstrüksiyona bağlı olarak beyinde hipoperfüzyon gelişir. Bu durum özellikle oksipital lobu etkileyerek, bu bölgede şiddetli baş ağrısı oluşmasına neden olur ve bu ağrı genellikle analjezikler ile gerilemez. Yine oksipital bölgenin etkilenmesine bağlı olarak görmede bulanıklık ortaya çıkabilir. Vasküler endotel hasarına bağlı ekstravazasyon sonucu beyin ödemi gerçekleşebilir. Bu durum klinik olarak bilinç bulanıklığı, letarji, ağrılı uyarana yanıtsız koma olarak kendini gösterebilir. Şiddetli bulgular gösteren preeklampside körlük görülebilir. Preeklampside daha nadir olmakla birlikte eklampside %15 oranında görülür (55).

2.5. MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR

Tüm gebeliklerin %5-8'ini etkileyen preeklampsi maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin büyük bir kısmından sorumludur. Preeklampsinin kesin tedavisinin doğum olması nedeniyle 34 haftadan büyük gebeliklerde şiddetli bulgular gösteren preeklampsi varlığında doğum kararı alınması ile hem maternal hem fetal mortaliteyi azaltmak amaçlanmaktadır (56).

Son yıllarda maternal ve fetal ölüm oranları azalsa da prematüre doğumlar fetal komplikasyonların gelişmesine neden olur. Fetal komplikasyonların bir kısmı şunlardır; prematürite, nekrotizan enterekolit, bronkopnömoni, respiratuar distres

sendromu, fetal asfiksi. Fetal mortalite ise hastalığın şiddeti ile, özellikle annenin hipertansiyonu, proteinürisi ve serum ürik asit seviyeleri ile doğru orantılıdır. Preeklamptik anne bebeklerinin sezaryen ile doğurtulma oranları daha fazladır (57).

Antenatal kontrollerin eksikliği maternal mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Preeklampside mortaliteden sorumlu tıbbi durum ise serebrovasküler atak ve kardiyopulmoner embolidir. Maternal morbiditeye neden olan durumlar arasında derin ven trombozu, kanama, böbrek yetmezliği, HELLP sendromu, DIC, konvülziyon, plasenta dekolmanı sayılabilir (57).

Tablo-3: Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları

MATERNAL KOMPLİKASYONLAR	**FETAL KOMPLİKASYONLAR**
Akut pulmoner ödem Karaciğer subkapsüler hematomu HELLP sendromu DIC Akut/kronik renal yetmezlik Konvulzyonlar/nörolojik sekeller Körlük Retina dekolmanı Plasenta dekolmanı Akut karaciğer yetmezliği Ölüm	Prematurite Fetal asfiksi RDS Bronkopulmoner displazi NEC Fetal büyüme kısıtlılığı Ölüm

2.6. TARAMA VE ÖNGÖRME

İlk prenatal vizitte rutin olarak preeklampsiye yönelik risk faktörlerini sorgulamak gerekir. Çünkü, yüksek riskli kadınları tanımlamak ve bu kadınları gebelik boyunca düşük doz aspirin ile tedavi etmek preeklampsi gelişme riskini

büyük ölçüde azaltır. Yüksek riskli kadınların belirlenmesi; ileri bakım gerektiren merkezlere erken sevki, doğumun ileri bakım merkezlerinde planlanması açısından önemlidir. Hastanın anamnezi ile risk faktörlerini belirlemek preeklampsi gelişimini tahmin etmede yalnızca %30 yarar sağlar. Bu nedenle anamnez ile birlikte laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kombine olarak değerlendirilmelidir (58).

İlerleyen vizitlerde, preeklampsi gelişme riskini saptamak için kan basıncı ölçümü önerilmektedir. Her ne kadar 20. gebelik haftasından önce preeklampsi tanısı konulmasa da bazal kan basıncı değeri oluşturmak için önemlidir. Preeklampsi gelişimi için yüksek riskli olan kadınlarda, erken gebelik haftasında yapılan vizitlerde bazal kan basıncı değeri, bazal trombosit, karaciğer enzimleri, kreatinin değerlerini belirlemek önemlidir. Bu değerler altta yatan preeklampsi benzeri hastalıklar ile ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği gibi, ilerleyen haftalarda preeklampsi gelişimini tahmin etmede ve yönetmede fayda sağlayacaktır (59).

Genel obstetrik popülasyonda preeklampsi görülme sıklığı göreceli olarak düşük olması nedeniyle tüm gebelere preeklampsi tanı testleri yapılması önerilmemektedir. Çünkü bu testlerin pozitif prediktif değerleri düşük saptanmıştır (60). Bu nedenle ACOG, yalnızca öyküsünde yüksek riskli olan kadınlara ek laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri yapılmasını önermektedir (4).

Preeklampsiyi öngörmek için yapılan testlerin sistematik bir incelemesinde bu testlerin bazı limitasyonları olduğu gösterilmiştir. Bunlardan bazıları şöyledir: preeklampsinin tanımlanmasındaki farklılıklar ve dahil etme/dışlama kriterlerindeki farklılıklar preeklamptik hastalar arasında bir heterojenite oluşturmaktadır. Ayrıca testlerin yapılma zamanı, yapılan test kombinasyonları farklılık göstermektedir (61, 62).

Preeklampside karakteristik olarak bulunan iskemik trofoblastlar, antianjiyogenik moleküllerin (sEng, sFlt-1) artışına ve anjiyogenik moleküllerin (VEGF, PIGF) azalmasına neden olur. Bu moleküllerin maternal serum veya idrarda ölçülmesinin preeklampsi gelişimini ve klinik seyrini öngörmede etkili olabileceği öne sürülmüştür (63). Ancak yapılan çalışmaların limitasyonları fazladır ve

preeklampsi gelişimini öngörmedeki pozitif prediktif değeri net değildir. Bu nedenlerle anjiyogenik moleküller, pratik kullanımda henüz yer alamamıştır.

Birinci trimesterde Down Sendromu taramasının yaygınlaşması ile maternal kan örneği incelemeleri de yaygınlaşmıştır. Maternal kandaki plasenta ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ve serbest DNA miktarlarının; preeklampsi gibi istenmeyen gebelik sonuçlara etkisi olduğu doğrulanmıştır (64).

Yapılan meta-analizlerde uterin arter Doppler incelemesinin preeklampsi gelişme riskini öngörmede yararlı olduğu belirtilmiştir (65, 66). Ancak genellikle ilk trimesterde rutin tarama önerilmemektedir. Taramanın yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğu ve bu yanlış pozitifliğin gereksiz anksiyeteye neden olabileceği bildirilmiştir (67).

Preeklampsili gebelerde hiperürisemi olduğu bilinmesine rağmen, 5 çalışmanın alındığı bir meta-analizde 25 haftadan önce ölçülen ürik asit seviyesinin hastalığı öngörmede bir yararı olmadığı gösterilmiştir (68). Benzer şekilde, yapılan başka bir sistematik derlemede serum ürik asit seviyesinin preeklampside komplikasyon gelişimini öngöremediği gösterilmiştir (69).

Antifosfolipid antikor sendromu (APS), şiddetli erken preeklampsi gelişimi ile ilişkilidir. APS olan gebelerde, birinci trimester bitiminde başlanan ve gebelik boyunca devam edilen düşük doz aspirin ve heparin profilaksisinin gebeliğin istenmeyen sonuçlarını azalttığı gösterilmiştir.

Gebelerde rutin olarak antifosfolipit antikorları bakılması önerilmez. Ancak açıklanamayan veya preeklampsi ile ilişkilendirilen in-utero mort fetüs öyküsü olan kadınlarda antikorlara bakılabilir (70).

2.7. ÖNLEME

Preeklampsi açısından yüksek riskli kadınlara düşük doz aspirin verilmesinin preeklampsi gelişimini ve istenmeyen gebelik sonuçlarını yaklaşık %10-20 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yüksek doz aspirin tedavisinin aksine, düşük doz (60-150 mg/gün) aspirin kullanımı; vasküler duvarda prostasiklin sentezini korur ve platelet

tromboksan sentezini azaltır (71). Preeklampsi açısından risk faktörü taşıyan kadınlarda düşük doz aspirin profilaksisi önerilmektedir. Ayrıca pregestasyonel diyabeti olan ve evre-1 hipertansiyonu (sistolik kan basıncı 130-139 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 80-89 mmHg) olan kadınlarda düşük doz aspirinin, plaseboya göre, preeklampsi gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir (sırasıyla %24 ve %39) (72).

Düşük doz aspirinin 12. gebelik haftasından sonra, ideal olarak 16. haftadan önce başlanması önerilmektedir. Aspirin için profilaksi dozu tartışmalıdır. Ancak birçok komite günlük 81 mg aspirin kullanımını önermektedir (73).

Aspirin kullanımı; 36. gebelik haftasında veya 5-10 gün içerisinde doğum bekleniyorsa bırakılmalıdır (74).

Diyetle kalsiyum alımının yetersiz olduğu ülkelerde günlük 1,5-2 gr kalsiyum desteğinin preeklampsi gelişimini azalttığı gösterilmiştir (37).

Obezitenin preeklampsi gelişme riskini arttığı bilinmektedir. Bu nedenle kilo kontrolü gebeliğin istenmeyen sonuçları üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır. Bariatrik cerrahi geçiren kadınlar üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında preeklampsi gelişme riskinin anlamlı oranda azaldığı izlenmiştir (75).

Vitamin C, vitamin D, folik asit, balık yağı desteği ile preeklampsi gelişme riskleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (76-79).

2.8. DEĞERLENDİRME

20. gebelik haftasından sonra yeni başlangıçlı veya ilerleyici hipertansiyonu olan tüm gebeler preeklampsi açısından incelenmelidir. Şiddetli hipertansiyonu ve/veya şiddetli hastalık semptomu olan kadınlar maternal ve fetal iyilik hali değerlendirmesi için hastaneye yatırılmalıdır. Şiddetli hipertansiyonu olmayan ve semptom göstermeyen kadınlar ayaktan takip edilebilir. Hastaneye yatış ve ayaktan takip kararı hastaya göre verilmelidir.

Preeklampsiden şüphelenildiğinde aşağıdaki laboratuvar testlerinin yapılması önerilmektedir:

- Tam kan sayımı
- Karaciğer enzimleri (ALT ve AST)
- Serum kreatinin düzeyi
- Üriner protein sayımı (spot idrarda protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda protein miktarı)

Koagulasyon parametrelerinin incelenmesi rutin olarak önerilmez. Ancak plasenta dekolmanı, şiddetli kanama varlığı, trombositopeni veya ciddi karaciğer disfonksiyonu varsa bakılabilir.

Fetal durumun değerlendirilmesi için gebelik haftasına göre non-stres test veya biyofizik profili tercih edilebilir. Amniyotik sıvı volümü ölçümü ve fetal büyüme kısıtlılığı taraması için ultrason kullanılabilir (4).

2.9. ÜRİK ASİT

Ürik asit, insan vücudunda pürin katabolizmasının bir son ürünüdür. Oluşan ürik asit RNA ve DNA yapımı için önem taşımaktadır. Endojen olarak karaciğer, böbrekler ve kaslarda üretilirken, ekzojen olarak hayvansal gıdalar ile alınabilir. Pürin metabolizmasının sonucu olarak oluşan ürik asit insanda ürikaz enzimi olmaması nedeniyle daha fazla yıkıma uğrayamaz ve böbrekler aracılığı ile atılmaya çalışır. Böbrek tübüllerinde geriemilim mekanizmasının bozulması sonucu hiperürisemi oluşabilir. Ürik asidin böbreklerden atılımının azalması yanısıra üretiminin artması nedeniyle de hiperürisemi oluşabilir. Malignitelerde kullanılan tedaviler ürik asit oluşumunu arttırmakta, tümör lizis sendromuna neden olarak böbrek hasarı oluşturmaktadır. Bazı genetik metabolik hastalıklarda da hiperürisemi görülebilmektedir. Herhangi bir dokudaki hipoksi, iskemi gibi durumlarda nükleik asitlerin yıkıma uğraması sonucu ürik asit düzeyleri artar. Ürik asidin ortaya çıkması ile prooksidan moleküller devreye girer ve serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini engellemeye çalışır. Bu nedenle ürik asit güçlü bir antioksidan olarak kabul edilir (80).

Gebe kadınlarda plasenta ve fetüs gelişiminde pürin metabolizmasının artmasına rağmen, ilk 20 haftadaki ürik asit düzeyleri gebe olmayan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur (81).

Preeklampside ürik asit düzeyinde yükseklik saptanmasının birden fazla nedeni vardır. İlk olarak, anjiotensin-II gibi vazokonstruktor ajanların artması renal ürik asit salınımına neden olur. Preeklampsi patogenezinde etkili olan kötü trofoblast invazyonu hipoksiye, oksidatif strese ve nihayetinde ürik asit oluşumuna neden olur (82).

2.10. KALSİYUM

İnsan vücut ağırlığının %1,5-2'sini oluşturan kalsiyum insan vücudunda en fazla bulunan mineraldir. Büyük kısmı kemiklerde, az miktarlarda ise dişlerde, plazmada, ekstraselüler matriste bulunur (83).

İskelet kemiklerinin uçlarında kristalize halde bulunan kalsiyum, serum kalsiyum dengesinin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca beslenme şekli, stres, paratiroid bez bozuklukları, genetik hastalıklara bağlı olarak kalsiyum düzeylerinde bozulmalar oluşabilir. Gebelik sırasında fetusa geçen kalsiyum miktarı toplamda 25-30 gramdır. Anne beslenmesi ile hem kendi günlük ihtiyacını hem de fetusun ihtiyacını sağlamak zorundadır. Bu nedenle gebelikte günlük kalsiyum ihtiyacı artmaktadır. ABD Besin ve Beslenme Komitesi gebelerdeki D-vitamini düzeyinin yeterli olduğunu, bu nedenle kalsiyum emiliminin yeterli olduğu görüşüne varmış, gebelerde kalsiyum takviyesini önermemiştir. Ancak yeterli güneş ışığı alınamayan ülkeler için günlük 300 mg kalsiyum takviyesi önerilmektedir (84).

Yapılan bir çalışmada, bir grup gebeye günlük 2 gr kalsiyum verilirken bir grup gebe takviye verilmeden takip edilmiştir. Kalsiyum takviyesi almayan grupta preeklampsi gelişme oranı daha fazla saptanırken doğum haftası ve doğum kilosu daha az saptanmıştır (85).

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2017-Ocak 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde preeklampsi tanısı alan ve 34-40 gebelik haftası arasında doğum yapan 189 kadın çalışma grubunu, hipertansiyonu olmayan 34-40 gebelik haftası arasında doğum yapan sağlıklı 205 kadın kontrol grubunu oluşturdu.

Hastanemiz etik kurulundan 30.06.2020 tarihli 283 sayılı onay alındı.

Hastalara ait veriler hasta dosyalarının ve hastane elektronik bilgi sisteminin retrospektif olarak taranması ile elde edildi. Prematürite ve postmatüritenin getireceği fetal sonuçların verileri etkilememesi için 34 hafta altındaki ve 40 hafta üzerindeki gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Her hasta için yaş, gravida, parite, doğum haftası, doğum şekli, gelişen komplikasyon, hospitalizasyon süresi ve yoğun bakım ihtiyacı incelendi. Perinatal sonuçların değerlendirilmesi için doğum ağırlıkları, IUGR varlığı ve yenidoğan yoğun bakımda yatış süreleri incelendi. Hastaların tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer transaminaz enzim testleri, serum ürik asit ve kalsiyum değerleri incelendi. Uygulanan tedavilerin verileri değiştirmemesi amacıyla hastaneye yatış esnasındaki laboratuvar değerleri çalışmaya alındı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cutoff değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Toplam hasta popülasyonunun(n=394) verileri alındığında, ortalama yaş 27,3±6,4(ort±ss) olarak saptanmıştır. Ortalama gravida 2,9±1,7, ortalama parite 1,6±1,5 olarak bulunmuştur. Toplam hasta popülasyonunun %18,8'inde(n=74) gestasyonel diyabet ve/veya hipotiroidi saptanmıştır. Ortalama doğum haftası 37,6±1,6 haftadır. 156 hasta(%39,6) normal vajinal doğum, 119 hasta(%30,2) elektif sezaryen doğum, 119 hasta(%30,2) acil sezaryen doğum yapmıştır. Ortalama doğum kilosu 3054,4±544,3 gram olarak bulunmuştur. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi 3,8±7,1 gün olarak bulunmuştur. Yenidoğanların %20,6'sında(n=81) IUGR saptanmış, %2'sinde(n=8) IUMF gözlenmiş, %0,3'ü(n=1) yenidoğan döneminde ex olmuştur. 8 hastada(%2) maternal yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir. Maternal hastanede kalış süresi ortalama 2,3±1,3 gün olarak bulunmuştur.

Bu bilgiler tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Toplam Örneklem Verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Yaş		16.0 - 44.0	30.0	29.3 ± 6.4
Gravida		1.0 - 10.0	3.0	2.9 ± 1.7
Parite		0.0 - 9.0	1.0	1.6 ± 1.5
Ek Hastalık	(-)			320 81.2%
	(+)			74 18.8%
	GDM			*53 71.6%*
	Hipotroidi			*21 28.4%*
Gestasyon Haftası		34.0 - 40.0	38.0	37.6 ± 1.6
Doğum Şekli	NSD			156 39.6%
	CSE			119 30.2%
	CSA			119 30.2%
Cinsiyet	Erkek			196 49.7%
	Kız			198 50.3%
Kilo		1345.0 - 4785.0	3102.5	3054.4 ± 544.3
Apgar				
1. Dakika		0.0 - 9.0	7.0	7.1 ± 1.3
5. Dakika		0.0 - 10.0	9.0	8.7 ± 1.4
Komplikasyon	(-)			353 89.6%
	(+)			41 10.4%
	HELLP			15 36.6%
	Diğer			15 36.6%
	DIC			7 17.1%
	Eklampsi			4 9.8%
YDYBU (Gün)		0.0 - 54.0	0.0	3.8 ± 7.1
IUGR	(+)			81 20.6%
	(-)			313 79.4%
IUMF	(+)			8 2.0%
	(-)			386 98.0%
YBÜ Yatış	(+)			8 2.0%
	(-)			386 98.0%
Yeni Doğan Ex	(+)			1 0.3%
	(-)			393 99.7%
Hastanede Kalış Süresi		1.0 - 10.0	2.0	2.3 ± 1.3

Çalışma grubunda hastaların yaşı kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Çalışma ve kontrol grubunda hastaların gravida sayısı, parite sayısı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Çalışma grubunda ek hastalık oranı kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Çalışma ve kontrol grubunda GDM ve hipotiroidi oranları anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Bu bilgiler tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-5: Çalışma ve kontrol grubu yaş, gravida, parite, ek hastalık karşılaştırılması *(GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus)*

		Kontrol Grubu			Vaka Grubu			p
		Ort.±s.s /n-%		Medyan	Ort.±s.s /n-%		Medyan	
Yaş		27.9 ± 6.2		29.0	30.9 ± 6.3		31.0	***0.000*** [m]
Gravida		2.8 ± 1.6		3.0	3.1 ± 1.9		3.0	0.264 [m]
Parite		1.5 ± 1.4		1.0	1.6 ± 1.6		1.0	0.861 [m]
Hastalık	(-)	183	89.3%		137	72.5%		***0.000*** [X²]
	(+)	22	10.7%		52	27.5%		
GDM		14	63.6%		39	75.0%		0.322 [X²]
Hipotroidi		8	36.4%		13	25.0%		0.322 [X²]

[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

Çalışma grubunda gestasyon haftası kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü.

Çalışma grubunda normal vajinal doğum oranı kontrol grubundan anlamlı(p<0.05) olarak daha düşük, acil sezaryen oranı kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Çalışma ve kontrol grubunda elektif sezaryen oranları arasında anlamlı (p>0.05) farklılık yoktu.

Çalışma ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Çalışma grubunda doğum kilosu kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Çalışma grubunda 1. dakika APGAR

skoru ve 5. dakika APGAR skoru kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü.

Çalışma grubunda maternal komplikasyon oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Çalışma grubunda 13 hastada HELLP sendromu(%6,8), 7 hastada DIC(%3,7) ve 4 hastada eklampsi(%2,1) gelişti. Çalışma grubunda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış süresi kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Çalışma grubunda IUGR oranı, IUMF oranı, maternal yoğun bakım ihtiyacı ve maternal hastanede yatış süresi kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Çalışma ve kontrol grubu arasında yenidoğan ex oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tüm bu veriler Tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo-6: Çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılması *(NSD: normal spontan doğum, CSE: sezaryen-elektif, CSA: sezaryen-acil, HELLP: hemoliz, elevated liver ensymes, low platelets, DIC: disseminated intravascular coagulation, YDYBU: yenidoğan yoğun bakım ünitesi, IUGR: intrauterine growth restriction, IUMF: in-utero mort fetalis, YBÜ: yoğun bakım ünitesi)*

		Kontrol Grubu			Vaka Grubu			p	
		Ort.±s.s /n-%		Medyan	Ort.±s.s /n-%		Medyan		
Gestasyon Haftası		38.0 ± 1.4		38.0	37.0 ± 1.7		37.0	***0.000***	m
Doğum Şekli	NSD	118	57.6%		38	20.1%		***0.000***	X^2
	CSE	68	33.2%		51	27.0%		0.181	X^2
	CSA	19	9.3%		100	52.9%		***0.000***	X^2
Cinsiyet	Erkek	106	51.7%		90	47.6%		0.417	X^2
	Kız	99	48.3%		99	52.4%			
Kilo		3161.9 ± 467.5		3180.0	2937.7 ± 596.6		2990.0	***0.000***	t
Apgar									
1. Dakika		7.4 ± 0.8		7.0	6.9 ± 1.7		7.0	***0.000***	m
5. Dakika		9.0 ± 0.6		9.0	8.4 ± 1.9		9.0	***0.001***	m
Komplikasyon	(-)	198	96.6%		155	82.0%		***0.000***	X^2
	(+)	7	3.4%		34	18.0%			
	HELLP	2	28.6%		13	38.2%		0.629	X^2
	DIC	0	0.0%		7	20.6%		0.321	X^2
	Eklampsi	0	0.0%		4	11.8%		1.000	X^2
	Diğer	5	71.4%		10	29.4%		***0.036***	X^2
YDYBU (Gün)		2.0 ± 3.9		0.0	5.8 ± 9.0		0.0	***0.000***	m
IUGR	(+)	33	16.1%		48	25.4%		***0.022***	X^2
	(-)	172	83.9%		141	74.6%			
IUMF	(+)	0	0.0%		8	4.2%		***0.003***	X^2
	(-)	205	100.0%		181	95.8%			
YBÜ Yatış	(+)	0	0.0%		8	4.2%		***0.003***	X^2
	(-)	205	100.0%		181	95.8%			
Yeni Doğan Ex	(+)	0	0.0%		1	0.5%		0.480	X^2
	(-)	205	100.0%		188	99.5%			
Hastanede Kalış Süresi		1.7 ± 0.7		2.0	2.9 ± 1.5		3.0	***0.000***	m

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

Çalışma ve kontrol grubunda hemoglobin değeri, platelet değeri, AST değeri, LDH değeri, kalsiyum değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Çalışma grubunda Ph değeri, magnezyum değeri, albümin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Çalışma grubunda ALT değeri, üre değeri, ürik asit değeri, kreatinin değeri, düzeltilmiş kalsiyum değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Veriler tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo-7: Vaka ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p	
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan		
PH	7.3 ± 0.1	7.3	7.0 ± 1.5	7.3	***0.004***	m
HB	11.7 ± 1.4	11.9	11.6 ± 1.5	11.6	0.560	m
PLT ($X10^3$)	238.3 ± 65.8	234.0	232.0 ± 80.0	228.0	0.350	m
AST	22.1 ± 15.8	20.0	28.1 ± 26.4	20.0	0.214	m
ALT	12.7 ± 18.7	10.0	19.8 ± 28.2	12.0	***0.000***	m
LDH	249.3 ± 90.1	226.0	270.8 ± 119.0	242.0	0.113	m
ÜRE	17.1 ± 5.1	17.0	19.9 ± 6.9	19.0	***0.000***	m
Ürik Asit	4.01 ± 1.05	3.96	5.15 ± 1.47	4.92	***0.000***	m
Kreatin	0.56 ± 0.90	0.47	0.58 ± 0.14	0.56	***0.000***	m
MG	1.97 ± 0.20	1.95	1.90 ± 0.22	1.86	***0.000***	m
CA	8.81 ± 0.38	8.82	8.85 ± 0.54	8.92	0.101	m
Albumin	3.46 ± 0.27	3.46	3.23 ± 0.37	3.21	***0.000***	t
Düzeltilmiş CA	9.24 ± 0.33	9.23	9.46 ± 0.40	9.52	***0.000***	t

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

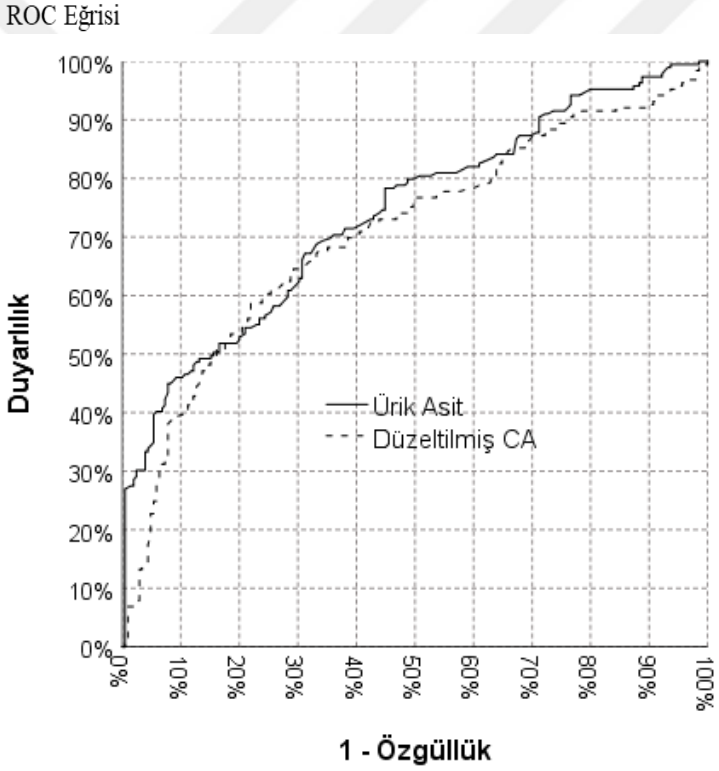
Çalışma ve kontrol grubu hastaların ayrımında ürik asit değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,739(0,690-0,788)] etkinliği gözlenmiştir. Ürik asit 4,34 cut-off değerinin duyarlılığı %66,1, pozitif kestirimi %66,5, özgüllüğü %69,3, negatif kestirimi %69,3'tü.

Çalışma ve kontrol grubu hastaların ayrımında düzeltilmiş kalsiyum değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,706(0,654-0,758)] etkinliği gözlenmiştir.

Düzeltilmiş kalsiyum 9,46 cut-off değerinin duyarlılığı %57,1, pozitif kestirimi %70,6, özgüllüğü %78,0, negatif kestirimi %66,4'tü. Bu bilgilerin özeti ve ürik asit ve düzeltilmiş kalsiyum için oluşturulan ROC eğrileri tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-8: Ürik asit ve düzeltilmiş kalsiyum için oluşturulan ROC eğrileri ve belirlenen cut-off değerleri

	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
Ürik Asit	0.739	0.690 - 0.788	***0.000***
Düzeltilmiş CA	0.706	0.654 - 0.758	***0.000***



Ürik asit değeri >4,34 mg/dl olan grupta hastanede kalış süresi anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ürik asit değeri >4,34 mg/dl olan grupta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresi(gün) anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ürik asit değeri ≤4,34 mg/dl ve >4,34 mg/dl olan grupta IUGR

oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Ürik asit değeri >4,34 mg/dl olan grupta komplikasyon oranı anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti.

Ürik asit değeri ile normal spontan doğum oranı arasında anlamlı (p>0.05) ilişki gösterilmemiştir. Ürik asit değeri >4,34 mg/dl olan grupta elektif sezaryen oranı anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Ürik asit değeri >4,34 mg/dl olan grupta acil sezaryen oranı anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti.

Bilgilerin özeti tablo-9 ve tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Ürik asit cut-off değerine göre maternal hastanede yatış süresi(gün) ve yenidoğan yoğun bakımda yatış süresi(gün) karşılaştırılması *(YDYBU:yenidoğan yoğun bakım ünitesi)*

	Ürik Asit ≤4.34		Ürik Asit >4.34		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Hastanede Kalış Süresi (G)	1.93 ± 0.88	2.00	2.73 ± 1.51	2.00	***0.000*** [m]
YDYBU (G)	2.30 ± 4.94	0.00	5.47 ± 8.62	0.00	***0.000*** [m]

[m] Mann-whitney u test

Tablo-10: Ürik asit cut-off değerine göre IUGR gelişimi, komplikasyon gelişimi, doğum şekli karşılaştırılması *(IUGR:intrauterin growth restriction, NSD:normal spontan doğum, CSE:elektif sezayen, CSA:acil sezaryen)*

		Ürik Asit ≤4.34		Ürik Asit >4.34		p
		n	%	n	%	
IUGR	(+)	40	19.4%	41	21.8%	0.557 [X²]
	(-)	166	80.6%	147	78.2%	
Komplikasyon	(-)	195	94.7%	158	84.0%	***0.001*** [X²]
	(+)	11	5.3%	30	16.0%	
Doğum Şekli	NSD	67	32.5%	52	27.7%	0.294 [X²]
	CSE	103	50.0%	53	28.2%	***0.000*** [X²]
	CSA	36	17.5%	83	44.1%	***0.000*** [X²]

[X²] Ki-kare test

Düzeltilmiş kalsiyum değeri >9,46 mg/dl olan grupta hastanede kalış süresi(gün) anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Düzeltilmiş kalsiyum değeri >9,46 mg/dl olan grupta yenidoğan yoğun bakımda yatış süresi(gün), IUGR oranı ve komplikasyon gelişme oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir.

Düzeltilmiş kalsiyum değeri ≤9,46 mg/dl ve >9,46 mg/dl olan grupta normal spontan doğum ve elektif sezaryen oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Ancak kalsiyum değeri >9,46 mg/dl olan grupta acil sezaryen oranı anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti.

Bu bilgiler tablo-11 ve tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Düzeltilmiş kalsiyum cut-off değerine göre hastanede kalış süresi(gün) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süresi(gün) karşılaştırılması *(YDYBU:yenidoğan yoğun bakım ünitesi)*

	Düzeltilmiş CA ≤9.46		Düzeltilmiş CA >9.46		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Hastanede Kalış Süresi (G)	2.11 ± 1.17	2.00	2.62 ± 1.41	2.00	***0.000*** [m]
YDYBU (G)	3.25 ± 5.87	0.00	4.70 ± 8.67	0.00	0.156 [m]

[m] Mann-whitney u test

Tablo-12: Düzeltilmiş kalsiyum cut-off değerine göre IUGR gelişimi, komplikasyon gelişimi, doğum şekli karşılaştırılması *(IUGR:intrauterin growth restriction, NSD:normalspontan doğum, CSE:elektifsezayen, CSA:acil sezaryen)*

		Düzeltilmiş CA ≤9.46		Düzeltilmiş CA >9.46		p
		n	%	n	%	
IUGR	(+)	46	19.1%	35	22.9%	0.364 [X²]
	(-)	195	80.9%	118	77.1%	
Komplikasyon	(-)	221	91.7%	132	86.3%	0.086 [X²]
	(+)	20	8.3%	21	13.7%	
Doğum Şekli	NSD	77	32.0%	42	27.5%	0.343 [X²]
	CSE	104	43.2%	52	34.0%	0.070 [X²]
	CSA	60	24.9%	59	38.6%	***0.004*** [X²]

[X²] Ki-kare test

5. TARTIŞMA

Preeklampsi maternal ve neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Etiyolojisi ve patogenezi halen net olarak açıklanamamakla birlikte nihai patolojinin endotelyal hasarlanmaya bağlı plasental kan akımının bozulması olduğu görüşüne varılmıştır. Plasental kan akımının bozulması, plasental oksijenizasyonun bozulması sonucu serumda yükselen ürik asit seviyesi maternal ve fetal distres için bir belirteç olabilir.

Preeklampsinin fetal ve maternal komplikasyonlarının yaşamı tehdit edecek derecede önemli olması nedeniyle, öngörülebilmesine ve yönetimine yardımcı olacak kolay ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir yöntemler bulunmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışma süreci boyunca hastanemizde toplam 8927 doğum olmuş ve bu doğumların 244 tanesinde preeklampsi gözlenmiştir. Hastanemizdeki preeklampsi oranı %2,7 olarak bulunmuştur.

Nair ve ark. ağır preeklampsi tanısı alan 50 hasta ve 50 normotansif kadını içeren popülasyonda yaptıkları bir çalışmada serum ürik asit seviyesi ile preeklampsi gelişimi arasında bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Ağır preeklampsisi olan kadınlarda serum ürik asit seviyesinin daha yüksek, doğum haftası ve doğum ağırlığının daha düşük olduğunu saptamışladır (82).

Shakarami ve ark. 100 preeklamptik hasta ve 20 kişilik kontrol grubu ile yaptığı çalışmada; maternal serum ürik asit seviyesini preeklamptik gebede 6,51±1,53 mg/dL, kontrol grubunda ise 4,72±1,58 mg/dL olarak bulmuş ve preeklamptik gebedeki değeri anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır (86).

Zhao ve ark. 364 gestasyonel hipertansiyonlu kadın ile yaptıkları çalışmada tanı anındaki serum ürik asit seviyesi yüksek olan kadınların; preeklampsiye progresyon oranının daha yüksek olduğunu, doğum kilosunun daha düşük olduğunu ve IUGR gelişiminin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (87).

Vyakaranam ve ark. ise 90 gebe üzerinde yaptıkları çalışmalarında preeklampsi olan gebelerde serum ürik asit seviyesini 6,26±1,19 mg/dL, gestasyonel

hipertansiyonlu gebelerde ise bu değeri 4,27±1,0 mg/dL olarak bulmuşlardır. Preeklampsi grubundaki değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır (88).

Bizim çalışmamızda da normotansif gebelerde ortalama serum ürik asit değeri 4,01±1,05 olarak saptanmışken, preeklampsili gebelerde 5,15±1,47 olarak saptanmıştır. Bu da preeklamptik gebelerde serum ürik asit değerlerinin normotansif gebelere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir($p<0,05$).

Liu ve ark. 134 şiddetli özellikler gösteren preeklamptik gebeyi retrospektif olarak incelemiştir. Bu çalışmada, gebelerdeki karaciğer transaminazları, platelet sayımı ve tansiyon yüksekliğinin acil doğum kararı ile bir ilgisinin bulunmadığını göstermiştir. Yine aynı çalışmada böbrek fonksiyon testlerinin, özellikle de yüksek serum ürik asit seviyeleri ile acil doğum oranları arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (89). Bizim çalışmamızda da serum ürik asit seviyesi yüksek olmayan ve olan kadınlar karşılaştırıldığında acil sezaryen oranları sırasıyla %17,5 ve %44,1 olarak bulunmuştur, ki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,05$).

Vyakaranam ve ark. yaptığı çalışmada ürik asit seviyesinin ROC eğrisine göre cut-off değerini 4,9 mg/dl olarak bulunmuştur (88). Zhao ve ark. ise çalışmalarında serum ürik asit seviyesi için cut-off değerini 303 micromol/L(5,09 mg/dl) olarak saptanmışlardır (87). Bizim çalışmamızda ürik asit için cut-off değeri 4,34 mg/dl olarak saptanmıştır. Bu değer önceki çalışmalar ile benzer özellikler göstermektedir.

Le ve ark., 205 preeklamptik gebeyi incelemiş, genel fetal ve/veya maternal komplikasyon gelişimi için serum ürik asit cut-off değerini 393 micromol/L(6,61 mg/dl) olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada şiddetli özellikler gösteren preeklampsi ve eklampside serum ürik asit düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (90). Katz ve ark., yaptıkları bir çalışmada serum ürik asit seviyesinin 6 gr/dl değerinden yüksek 53 gebenin 43 tanesinde eklampsi tespit etmiştir (91). Bizim çalışmamız serum ürik asit düzeyi 4,34 mg/dl değerinden yüksek olanlarda komplikasyon gelişme oranını %16 olarak saptamıştır. Bu oran, serum ürik asit seviyesi düşük olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksektir($p<0,05$).

Zhao ve ark. çalışmalarında göstermiştir ki; serum ürik asit değerindeki her 1 mg/dl artış preeklampsi gelişme riskini 3,3 kat, SGA riskini 1,67 kat arttırmaktadır (87).

Tüm bu verilere rağmen, son yıllarda yayınlanan bir derlemede 18 ayrı çalışma ve 3913 preeklampsili kadın incelenmiş, ciddi maternal ve fetal sonuçların serum ürik asit ile ilişkisi zayıf bulunmuştur (69).

Powers ve ark. çalışmalarında; 10 haftalık gebeliği olan kadınlarda görülen serum ürik asit yüksekliğinin, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsi gelişimi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (92).

Cnossen ve ark. yaptıkları bir sistematik bir derlemede, 25 haftadan önce ölçülen serum ürik asit düzeyinin preeklampsi gelişimi için anlamlı olmadığını ifade etmişlerdir (68).

Sukophan ve ark., yapılan bir çalışmada preeklamptik gebelerdeki serum kalsiyum düzeyinin normotansif gebelere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (93). Kim ve ark. yaptıkları çalışmada kalsiyum dahil serum minerallerinin düşük düzeyde olmasını preeklampsi gelişme riski ile ilişkili bulmuşlardır (94). 2010 yılında Jain ve ark., yaptıkları bir çalışmada serum mineral düzeyi düşüklüğü ile preeklampsiyi ilişkilendirmişlerdir (95). Bunun tersi olarak 2019 yılında Kant ve ark., yaptıkları çalışmada serum kalsiyum değerleri ile preeklampsi gelişiminin ve neonatal mortalitenin ilişkisi olmadığını öne sürmüştür (96). Bizim çalışmamızda ise düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri preeklamptik hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi; serum kalsiyum değeri direkt olarak alınmamış, düzeltilmiş kalsiyum hesaplamasından sonra kalsiyum değeri kabul edilmiştir. Ancak bilmekteyiz ki preeklampside serum proteinleri de önemli ölçüde azalmakta ve serum kalsiyum düzeyi yanlış yorumlara neden olabilmektedir.

2019 yılında FIGO tarafından düzenlenen kılavuza göre; kalsiyum alımı düşük olan kadınlarda (<800 mg/gün), ilk trimesterden itibaren günlük 1,5-2 gr elementer kalsiyum desteğinin erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gelişimini azalttığı izlenmiştir (97). 12 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde 15528 gebe kadın incelenmiş ve günde 1,5-2 gr kalsiyum desteği alan kadınlarda

preeklampsi gelişiminin daha az olduğu bulunmuştur (98). Buna karşılık bazı küçük çalışmalar serum kalsiyum düzeyi ile preeklampsi gelişimi arasında bir ilişki gösterememiştir (96, 99).

6. SONUÇ

Preeklampsi anne ve bebek sağlığını önemli ölçüde etkileyen bir sendromdur. Antenatal takiplerin iyileştirilmesi, preeklampsinin erken tanınması ve doğru şekilde yönetilmesi ile komplikasyonları en aza indirmek mümkündür. Bizim çalışmamızda; maternal serum ürik asit seviyesindeki yüksekliğin maternal ve fetal komplikasyon gelişme sıklığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak serum kalsiyum seviyesi ile böyle bir korelasyon bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda preeklampsi tanısı alan gebelerin doğum esnasındaki kan değerleri incelenmiştir. Ancak erken gebelik dönemlerinde serum ürik asit ve kalsiyum değerlerinin prediktif değerleri araştırılabilir. Preeklampsi tanısı alan hastaların takiplerinde serum ürik asit seviyesindeki yükselme, klinisyenler için uyarıcı olmalıdır. Bu tarz kolay uygulanabilir testlerin yapılması preeklampsi komplikasyonlarının en aza indirilmesinde yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367(9516):1066-74.

2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu Gebelerde ve Lohusalarda Oluşabilecek Acil Hipertansiyon Hastalığına Yönelik Müdahale Basamakları 03/08/2015 Tarih ve 231.01.09/435 sayılı yazı.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122(5):1122-31.

4. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. ObstetGynecol 2020; 135:1492.

5. Sisti G, Colombi I. New blood pressure cutoff for preeclampsia definition: 130/80 mmHg. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 240:322.

6. Fingar KR (IBM Watson Health), Mabry-Hernandez I (AHRQ), Ngo-Metzger Q (AHRQ), Wolff T (AHRQ), Steiner CA (Institute for Health Research, Kaiser Permanente), Elixhauser A (AHRQ). Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005–2014. HCUP Statistical Brief #222. April 2017. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. www.hcupus.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb222-Preeclampsia-Eclampsia-Delivery-Trends.pdf (Accessed on May 18, 2020).

7. Sibai BM. Diagnosis, controversies, andmanagement of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. ObstetGynecol 2004; 103:981.

8. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global andregional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J ObstetGynecolReprodBiol 2013; 170:1.

9. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25:391.

10. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ 2016; 353:i1753.

11. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2006; 195:723.

12. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. Am J ObstetGynecol 1991; 165:1408.

13. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. Eur J ObstetGynecolReprodBiol 2008; 140:171.

14. Roberts JM, Redman CWG, Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. Placenta 2017; 60:103.

15. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod 2000; 15:1856.

16. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Healthand Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J ObstetGynecol 2000; 182:938.

17. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. Am J ObstetGynecol 2004; 191:254.

18. Luke B, Brown MB. Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. Am J ObstetGynecol 2008; 198:401.e1.

19. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. GynecolOncol 2004; 92:708.

20. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. Theuterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. Placenta 2006; 27:939.

21. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblaststomimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J ClinInvest 1997; 99:2152.

22. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. J ClinInvest 1993; 91:950.

23. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993; 341:1447.

24. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J ObstetGynecol 2011; 204:193.

25. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: keypieces of the development puzzle. Science 1994; 266:1508.

26. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. Am J Pathol 1997; 151:1809.

27. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. ClinObstetGynecol 1999; 42:422.

28. Palmer SK, Moore LG, Young D, et al. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. Am J ObstetGynecol 1999; 180:1161.

29. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. KidneyInt 2007; 71:977.

30. Koelman CA, Coumans AB, Nijman HW, et al. Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? J ReprodImmunol 2000; 46:155.

31. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. UltrasoundObstetGynecol 2018; 51:720.

32. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. Am J ObstetGynecol 2007; 196:5.e1.

33. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca2+ mobilization through angiotensin receptor activation. Circulation 2004; 110:1612.

34. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces solubleFms-liketyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. Hypertension 2008; 51:1010.

35. SalonenRos, H., et al., Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. AmericanJournal of Medical Genetics Part A, 2000. 91(4): p. 256-260.

36. Mogren, I., et al., Familial occurrence of preeclampsia. Epidemiology, 1999. 10(5): p. 518-522.

37. World Health Organization. WHO guideline: Calcium supplementation in pregnant women. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf?ua=1 (Accessed on January 20, 2015).

38. Paré E, Parry S, McElrath TF, et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. ObstetGynecol 2014; 124:763.

39. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, et al. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. Am J ObstetGynecol 2014; 211:247.e1.

40. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J ObstetGynecol 1999; 180:499.

41. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, et al. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and midtrimester blood pressure in healthy nulliparous women. Am J ObstetGynecol 2006; 194:1034.

42. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. Am J MedSci 2007; 334:291.

43. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. Am J PhysiolHeartCircPhysiol 2008; 294:H541.

44. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. J ClinInvest 2016; 126:2561.

45. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 1992; 326:927.

46. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. Am J ObstetGynecol 1988; 159:1.

47. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. J EmergMed 2011; 40:380.

48. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R,et al: Mid-gestational maternal cardiovaskular profile in preterm and term preeclamspisa: BJOG 2013;120 (4): 496-504.

49. American College of Obstetricians and Gynecologists; diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. PracticeBulletin No: 33, January 2002, Reaffirmed 2012b;77 (1): 67-75.

50. Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. HypertensPregnancy 2009; 28 (2): 127-37.

51. Sen, C., et al., The value of antithrombin-III and fibronectin in hypertensive disorders of pregnancy. Journal of PerinatalMedicine-OfficialJournal of the WAPM, 1994. 22(1): p. 29-38.

52. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG: Hypretensive Disorders in Pregnancy, (InvitedAmSocHypertensionpaper): J AmSoc Hypertension,2008;2 (6): 484-94.

53. Taufiled PA, Ales KL, Resnick LM, et al: Hypocalciuria in preeclamspis. N Engl J Med, 1987;316 (12): 715-8.

54. Rosen, S.A., et al., Spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. Archives of pathology&laboratorymedicine, 2003. 127(12): p. 1639-1640.

55. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. Am J ObstetGynaecol, 1995;172 (4 Pt 1): 1291-8.

56. Main EK. Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22:511.

57. von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. Lancet 2011; 377:219.

58. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorghiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. Best PractResClinObstetGynaecol 2011; 25:343.

59. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2017; 317:1661.

60. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2017; 317:1668.

61. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. ClinChem 2010; 56:361.

62. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. BJOG 2015; 122:904.

63. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. Hypertension 2005; 46:1077.

64. Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-FreeFetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. MolDiagnTher 2017; 21:125.

65. Kleinrouweler CE, Bossuyt PM, Thilaganathan B, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. UltrasoundObstetGynecol 2013; 42:257.

66. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. UltrasoundObstetGynecol 2014; 43:500.

67. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. ObstetGynecol 2012; 120:815.

68. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85:519.

69. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, et al. Accuracy of serum uricacid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. BJOG 2006; 113:369.

70. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. Autoimmun Rev 2014; 13:917.

71. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. Am J ObstetGynecol 1993; 168:214.

72. Hauspurg A, Sutton EF, Catov JM, Caritis SN. Aspirin Effect on Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Stage 1 Hypertension in a High-Risk Cohort. Hypertension 2018; 72:202.

73. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41:491.

74. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:71S.

75. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. JAMA 2008; 300:2286.

76. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. ObstetGynecolSurv 2010; 65:653.

77. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database SystRev 2016; :CD008873.

78. Wen SW, White RR, Rybak N, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): doubleblind, phase III, randomised controlled, international, multicentretrial. BMJ 2018; 362:k3478.

79. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database SystRev 2018; 11:CD003402.

80. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, et al. Review of concepts and controversies of uric acid as antioxidant and pro-oxidant. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2015;24(1):19- 40.

81. Parrish M, Griffin M, Morris R, Darby M, Owens MY, Martin JN Jr. Hyper uricemia facilities the prediction of maternal and perinatal adverse outcome in patient with severe/superimposed preeclampsia. J MaternFetalNeonatalMed. 2010;23(12):1451-5.

82. Nair A, Savitha C. Estimation of serum uric acid as an indicator of severity of preeclampsia and perinatal outcome. J ObstetGynecolIndia. 2017;67(2):109–18.

83. Washington, D. C. (1989). Diet and Health Implications for Reducing Chronic Disease Risk, Committee on Diet and Health Food and Nutrition Board Commission on Life Sciences Nasional Research Council, National Academy Press.

84. Baysal, A. (2004). Beslenme. (10. Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi.

85. Nasari, M. (1995). Montexeb Hastanesine Başvuran Gebelerde, Preklemsi Önlemek için Ek Kalsiyumun Etkisi ve Yan Etkisinin Araştırması. Yüksek Lisans Tezi, Tahran Üniversite. Tahran.

86. Shakarami A, Ghafarzadeh M, Yari F, Fathi L. Association between maternal serum uric acid and preeclampsia. ArchPhysiolBiochem. 2020 Jun 10;1-4. doi:10.1080/13813455.2020.1773863.

87. Zhao X, Frempong ST, Duan T. Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants. J Matern Fetal Neonatal Med.2019 Oct 3;1-7. doi: 10.1080/14767058.2019.1671339.

88. Vyakaranam S, Bhongir AV, Patlolla D, et al. Study of serum uric acid and creatinine in hypertensive disorders of pregnancy. Int J Med Sci Public Health 2015;4:1424–8.

89. Liu D, Li C, Huang P, Fu J, Dong X, Tang Y, Li X, Chen Q. Serum levels of uric acid may have a potential role in the management of immediate delivery or prolongation of pregnancy in severe preeclampsia.2020 Aug;39(3):260-266. doi:10.1080/10641955.2020.1761377. Epub 2020 Apr 29.

90. Le TM, Nyugen LH, Phan NL, Le DD, Nyugen HVQ, Truong VQ, Cao TN. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with preeclampsia/eclampsia. International journal of gynaecology and obstetrics 2019;144(1):21-26.

91. Katz V.L., Farmer R., Kuller J.A.: Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 182: pp. 1389-1396.

92. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. Am J ObstetGynecol. 2006;194:160.e1–160.e8.

93. Sukonpan K, Phupong V. Serum calcium and serum magnesium in normal and preeclamptic pregnancy. ArchGynecolObstet. 2005 Nov;273(1):12-6.

94. Kim J, Kim YJ, Lee R, Moon JH, Jo I. Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. NutrRes. 2012 Oct;32(10):764-9.

95. Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. BiolTrace Elem Res. 2010 Feb;133(2):162-70.

96. Kant S, Haldar P, Gupta A, Lohiya A. Serum calcium level among pregnant women and its association with pre-eclampsia and delivery outcomes: A cross-sectional study from NorthIndia. Nepal J Epidemiol.2019;9(4); 795-803.

97. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, Costa FS, Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghela V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. Int J Gynaecol Obstet. 2019 May; 145(Suppl 1): 1–33.

98. Hofmeyr G.J., Duley L., Atallah A.: Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. BJOG 2007; 114: pp. 933-943.

99. Crowther C.A., Hiller J.E., Pridmore B., Bryce R., Duggan P., Hague W.M., et. al.: Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an australian randomized trial. FracogAndtheActStudyGroup. Aust N Z J ObstetGynaecol 1999; 39: pp. 12-18.