T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ, GESTASYONEL HİPERTANSİYON VE SAĞLIKLI GEBELERDE MATERNAL SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ, KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİ VE DOPPLER ULTRASON BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Serkan Özbey

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ, GESTASYONEL HİPERTANSİYON VE SAĞLIKLI GEBELERDE MATERNAL SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ, KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİ VE DOPPLER ULTRASON BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Serkan Özbey
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'ndeki asistanlık sürecimizde yüksek tecrübelerinin ışığı altında yol gösterici olan ve eğitimimiz adına desteklerini her zaman hissettiğimiz eğitim sorumlumuz ve program yöneticimiz olan Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Asistanlık eğitimim süresince desteğini benden esirgemeyen, her konuda yanımda olduğunu hissettiğim, klinik bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, hekimliği ve kişiliği ile büyük saygı duyduğum, tez sürecimin her anında yanımda ve yardımcı olan, Tez Danışmanım Prof. Dr. Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE'ye,

Asistanlık eğitimim süresince çalışma imkânı bulduğum Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde görev yapan bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan, alanında iyi bir hekim olma yolunda desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Doç. Dr. Burak YÜCEL'e, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. Semra YÜKSEL, Doç. Dr. İkbal TEMEL YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan GÜNEŞ ELÇİ ve başta Dr. Mustafa Can SİVAS olmak üzere tüm değerli uzmanlarıma,

Tüm asistan arkadaşlarıma,

Doğduğum günden beri her an desteğini yanımda hissettiğim, beni yetiştirmek için büyük fedakarlıklar gösteren canım annem Azize ÖZBEY'e, canım babam Numan ÖZBEY'e ve tüm aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serkan ÖZBEY

Mart 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLOLAR iv
ÖZET vi
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR 4
2.2. ALBÜMİN 33
2.3. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN 33
2.4. DOPPLER ULTRASON 35
2.5. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. ÖRNEKLEM HESABI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ 39
3.2. YÖNTEMLER 39
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇ 67
7. KAYNAKLAR 84

KISALTMALAR

IMA : İskemi Modifiye Albümin
PE : Preeklampsi
GHT : Gestasyonel Hipertansiyon
ACOG : American College of Obstetricians and Gynaecologist
IUGR : Intrauterin Growth Restriction
FGR : Fetal Growth Restriction
DIK : Dissemine Intravasküler Kuagülopati
IVF : Invitro Fertilizasyon
DM : Diabetes Mellitus
TTP : Trombositopenik Purpura
HÜS : Hemolitik Üremik Sendrom
SLE : Sistemik Lupus Eritematozus
AFAS : Antifosfolipit Antikor Sendromu
UmbA : Umblikal Arter
UtA : Uterin Arter
MCA : Middle Cerebral Arter
DV : Ductus Venozus
PI : Pulsatilite İndex
RI : Rezistan İndex
SKB : Sistolik Kan Basıncı
DKB : Diastolik Kan Basıncı
BMI : Body Mass İndex
VKI : Vücut Kitle İndeksi
sFlt-1 : çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PIGF : Plasental Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Preeklampsi tanı kriterleri.....6
Tablo 2 : Preeklampsinin Şiddetine Göre Sınıflandırılması.....8
Tablo 3 : Preeklampsi risk faktörleri.....14
Tablo 4 : Preeklampsi risk faktörleri ve aspirin kullanımı 18
Tablo 5 : Preeklampsi komplikasyonları 25
Tablo 6 : Gebelikte kullanılabilen antihipertansif ilaçlar 27
Tablo 7 : Maternal Serum MGSO4 Düzeyleri 31
Tablo 8 : Eklampsi komplikasyonları 32
Tablo 9: Araştırma Kapsamında Yer Alan Grupların Yaş, BMI, Gebelik Haftası, Gravida, Parite ve Abort Durumları Bakımından İncelenmesi 41
Tablo 10: Araştırma Kapsamında Yer Alan Preeklampsi, Gestasyonel hipertansiyon ve Kontrol Grubunda Yer Alan Katılımcıların İMA, Düzeltilmiş İMA, Albümin, MCA PI, Ductus Venozus PI, Umblikal arter PI, Bilateral Uterin Arter PI, Maksimum Sistolik Tansiyon, Maksimum Diastolik Tansiyon, Ortalama Sistolik Tansiyon ve Ortalama Diastolik Tansiyon Değerleri Bakımından İncelenmesi 42
Tablo 11: Araştırma Kapsamında Yer Alan Preeklampsi, Gestasyonel hipertansiyon ve Kontrol Grubunda Yer Alan Katılımcıların Umblikal Arter Değişiklikleri ve Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch Durumları Bakımından İncelenmesi 44
Tablo 12: Araştırma Kapsamında Yer Alan Şiddetli-Ağır Preeklampsi ve Hafif Preeklampsi Görülen Katılımcıların İMA, Düzeltilmiş İMA, Albümin, MCA PI, Ductus Venozus PI, UmAPI ve Bilateral Uterin Arter PI Değerleri Bakımından İncelenmesi 45
Tablo 13: Araştırma Kapsamında Yer Alan Şiddetli-Ağır Preeklampsi ve Hafif Preeklampsi, Görülen Katılımcıların Umblikal Arter Değişiklikleri ve Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch Durumları Bakımından İncelenmesi 46
Tablo 14: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların İMA Değerleri ile MCA PI, Ductus Venozus PI, UmAPI, Bilateral Uterin Arter PI, Spot İdrarda

Protein/Kreatinin Oranı, Yaş, BMI ve Gebelik Haftası Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....47
Tablo 15: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların İMA Değerlerinin Umblikal Arter Değişiklikleri, Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch, IUGR ve AFİ Durumları Bakımından İncelenmesi.....48
Tablo 16: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların Düzeltilmiş İMA Değerleri ile MCA PI, Ductus Venozus PI, UmAPI, Bilateral Uterin Arter PI, Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, Yaş, BMI ve Gebelik Haftası Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....49
Tablo 17: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların Düzeltilmiş İMA Değerlerinin Umblikal Arter Değişiklikleri, Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch, IUGR ve AFİ Durumları Bakımından İncelenmesi.....50
Tablo 18: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların Albümin Değerleri ile MCA PI, Ductus Venozus PI, UmAPI, Bilateral Uterin Arter PI ve Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....51
Tablo 19: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların Albümin Değerlerinin Umblikal Arter Değişiklikleri, Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch, IUGR ve AFİ Durumları Bakımından İncelenmesi.....52
Tablo 20: Araştırma Kapsamında Yer Alan Preeklampsi ve Gestasyonel Hipertansiyon Gruplarını Ayırt Etmede Düzeltilmiş İMA, Albümin, UmAPI ve Bilateral Uterin Arter PI Ölçümlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları.....53
Tablo 21: Araştırma Kapsamında Yer Alan Preeklampsi ve Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede Düzeltilmiş İMA, Albümin, UmAPI, ve Bilateral Uterin Arter PI Ölçümlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları.....54
Tablo 22: Araştırma Kapsamında Yer Alan Gestasyonel Hipertansiyon ve Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede Düzeltilmiş İMA, Albümin, UmAPI ve Bilateral Uterin Arter PI Ölçümlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları ...55

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Maternal serumda iskemi modifiye albümin (IMA), düzeltilmiş IMA (IMA/Albümin), albümin düzeyleri ile doppler bozuklukları ve doppler PI değerlerinin preeklamptik hastaları gestasyonel hipertansiyon ve/veya sağlıklı gebeliklerden ayırt edip edemeyeceğini ayrıca preeklampsi şiddetini ön görüp göremeyeceğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya; Eylül 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde, 18-45 yaş arasındaki, 20-34. Gebelik haftaları arasında, Klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucu Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tanı kriterleri ile preeklamptik olgular (n=30), gestasyonel hipertansiyon tanısı konan olgular (n=30) ile kontrol grubunda sosyodemografik özellikleri ve sağlık geçmişi benzer gebe olgular (n=30) araştırmaya dahil edilmiştir. Preeklampsi tanısı konan 30 hasta, ACOG'un şiddetli preeklampsi tanı kriterlerine göre, şiddetli özellikler gösteren preeklampsi (n=15) ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi (n=15) olarak 2 gruba ayrıldı. Toplam 90 gebe çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastalara herhangi bir tıbbi girişimde bulunulmadı ve araştırmaya özel ek risk bulunmamaktadır. Hastalardan yazılı ve sözlü olarak araştırmaya katılmak için onay alınmış olup bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldıktan sonra hastalar araştırmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Gruplar arasında düzeltilmiş IMA düzeyleri, albümin düzeyleri, umblikal arter doppler değişiklikleri (direnç artışı, diastolik akım kaybı veya revers akım varlığı), umblikal arter PI değerleri, bilateral uterin arterde diastolik notch görülmesi, bilateral uterin arter PI değerleri, maksimum ve ortalama sistolik-diastolik tansiyon değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Preeklampsi grubunda yer alan katılımcıların düzeltilmiş IMA değerleri kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Preeklampsi grubunda yer alan katılımcıların umblikal arter PI ve bilateral ortalama

uterin arter PI değerleri gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksek saptandı.

Düzeltilmiş İMA değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,700 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,562-0,838) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede düzeltilmiş İMA değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,67 olarak tespit edildi. Düzeltilmiş İMA değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 63,3%, spesifisitesi 80%'dir. Düzeltilmiş İMA>1,67, Albümin≤34,5, UmAPI>1,14 ve Bilateral Uterin Arter PI>1,202 olan katılımcılar preeklampsi grupta yer almaktadır.

Katılımcıların düzeltilmiş İMA değerleri umblikal arter değişikliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Umblikal arter doppleri normal olan katılımcıların düzeltilmiş İMA değeri umblikal arterde direnç artışı olan katılımcılara kıyasla daha yüksek saptandı.

Albümin değerlerinde umblikal arter doppler değişikliği, bilateral uterin arterlerde diastolik notch ve IUGR durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Umblikal arter doppleri normal olan katılımcıların albümin değerleri umblikal arterde direnç artışı yada diastolik akım kaybı olan katılımcılara kıyasla daha yüksek saptandı. Bilateral uterin arterlerde diastolik notch olmayan katılımcıların albümin değerleri notch olan katılımcılara kıyasla daha yüksek saptandı. IUGR olmayan katılımcıların albümin değerleri IUGR olan katılımcılara kıyasla daha yüksek saptandı.

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların albümin değerleri ile Umblikal arter PI (r=-0,468), bilateral uterin arter PI (r=0,398) ve spot idrarda protein/kreatinin oranı (r=-0,625) arasında orta derecede negatif doğrusal ilişki saptandı. Katılımcıların albümin değerleri arttıkça umblikal arter PI, bilateral ortalama uterin arter PI ve spot idrardaki protein/kreatinin oranının azaldığı saptandı.

Sonuç: Düzeltilmiş IMA değerleri preeklamptik hastaların sağlıklı gebeliklerden ayırt edilebilmesinde kullanılabilir. Ayrıca yüksek düzeltilmiş IMA düzeyleri umblikal arterde doppler bozukluklarını gösterebilir.

Preeklampsinin gestasyonel hipertansiyondan ayrımında albümin düzeyleri, umblikal arter PI değerleri, bilateral uterin arter PI değerleri, maximum diastolik tansiyon, ortalama sistolik ve diastolik tansiyon düzeyleri kullanılabilir.

Albümin düzeyleri umblikal arter ve bilateral uterin arter doppler bulgularında bozulmaların ayrıca fetal gelişim kısıtlılığı (FGR)'nin bir göstergesi olabilir.

Umblikal arter ve uterin arter doppler bozuklukları gestasyonel hipertansiyondan preeklampsiye ilerleyişi gösterebilir.

Çok merkezli ve daha büyük hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate whether ischemia modified albumin (IMA), corrected IMA (IMA/Albumin), albumin levels, doppler disorders and doppler PI values in maternal serum can distinguish preeclamptic patients from gestational hypertension and/or healthy pregnancies, and also predict the severity of preeclampsia.

Materials and Methods: Research; Between September 2023 and December 2023, at the Gynecology and Obstetrics clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Turkey, between the ages of 18-45, 20-34. Preeclamptic cases (n=30), cases diagnosed with gestational hypertension (n=30) and pregnant cases with similar sociodemographic characteristics and health history in the control group were included in the study according to the diagnostic criteria of the American Society of Obstetrics and Gynecology (ACOG) as a result of clinical and laboratory evaluation. 30 patients diagnosed with preeclampsia were divided into 2 groups as preeclampsia with severe features (n=15) and preeclampsia without severe features (n=15) according to ACOG's diagnostic criteria for severe preeclampsia. A total of 90 pregnant women were included in the study and no medical interventions were performed on the patients also there are no additional risks specific to the study. Written and verbal consent was obtained from the patients to participate in the study, and the patients were included in the study after the informed consent form was signed.

Results: There was a statistically significant difference between the groups in terms of corrected IMA levels, albumin levels, umbilical artery Doppler changes (increased resistance, diastolic flow loss or reverse flow), umbilical artery PI values, bilateral uterine artery diastolic notch, bilateral uterine artery PI values, maximum and mean systolic-diastolic blood pressure values. The adjusted IMA values of the participants in the preeclampsia group were significantly higher than the participants in the control group. Umbilical artery PI and bilateral mean uterine artery PI values

were higher in the preeclampsia group compared to the participants in the gestational hypertension and control groups.

The area under the ROC curve for adjusted IMA values was found to be 0.700 (95% Confidence Interval: 0.562-0.838), and the best cut-off point for corrected IMA values to distinguish between preeclampsia and control groups was found to be 1.67. The sensitivity and specificity of the adjusted IMA values at this point is 63.3% and 80%. Participants with corrected IMA>1.67, Albumin≤34.5, UmAPI>1.14 and Bilateral Uterine Artery PI>1.202 were in the preeclampsia group.

The adjusted IMA values of the participants differed statistically significantly according to the umbilical artery changes. The corrected IMA value of the participants with normal umbilical artery Doppler was higher than the participants with increased resistance in the umbilical artery.

There was a statistically significant difference in albumin values according to umbilical artery Doppler change and bilateral uterine artery diastolic notch and IUGR status. Albumin levels of participants with normal umbilical artery Doppler were higher than those with increased resistance or loss of diastolic flow in the umbilical artery. Albumin levels were higher in bilateral uterine arteries in participants without diastolic notch compared to participants with notch. Albumin levels were higher in non-IUGR participants compared to IUGR participants.

A moderate negative linear correlation was found between albumin levels and umbilical artery PI (r=-0.468), bilateral uterine artery PI (r=0,398) and protein/creatinine ratio in spot urine (r=-0.625). It was determined that as the albumin levels of the participants increased, the umbilical artery PI, bilateral mean uterine artery PI and protein/creatinine ratio in spot urine decreased.

Conclusion: Corrected IMA values can be used to distinguish preeclamptic patients from healthy pregnancies. In addition, high corrected IMA levels may indicate doppler disorders in the umbilical artery.

Albumin levels, umbilical artery PI values, bilateral uterine artery PI values, maximum diastolic blood pressure, mean systolic and diastolic blood pressure levels can be used to distinguish preeclampsia from gestational hypertension.

Albumin levels may be an indicator of deterioration in umbilical artery and bilateral uterine artery Doppler findings, as well as fetal growth restriction (FGR).

Doppler disorders of the umbilical artery and uterine artery may progress from gestational hypertension to preeclampsia.

Studies involving multicenter and larger patient populations are needed.

1. GİRİŞ

Daha önceden tansiyonu normal olan bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra, 4 saat ara ile ölçülen iki ölçümde, sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥90 mmHg olması gestasyonel hipertansiyon (GHT) olarak tanımlanır (1). 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan, azalmış organ perfüzyonu ve end organ disfonksiyonu ile karakterize, gebeliğe özgü, multisistemik hipertansif duruma preeklampsi (PE) denir. Hipertansiyona yeni başlangıçlı proteinüri eşlik edebilir (2). Gestasyonel hipertansiyonun preeklampsiden ayırıcı tanısında proteinüri veya yeni başlayan uç organ fonksiyon kaybı olmaması önemlidir (3).

Gestasyonel hipertansiyon tanısı almış olan gebelerde sistolik kan basıncı ≥160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥110 mmHg olması durumunda ve/veya bazı uç organ hasarı belirti ve/veya bulgularından herhangi biri varsa 'şiddetli özelliklere sahip preeklampsi' tanısı konulur (3). Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur (3).

National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 Gebelikte Hipertansif Hastalıkları 5 gruba Sınıflandırmıştır. (4)

1. Kronik hipertansiyon

2. Gestasyonel Hipertansiyon

2. Preeklampsi

4. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (Süperempoze preeklampsi)

5. Eklampsi

Yeni başlayan hipertansiyonun değerlendirilmesinde asıl amaç; preeklampsiyi diğer hipertansif durumlardan ayırt etmektir (3). Yüksek mortalite ile seyredebilen ve çok daha ciddi bir tablo olan preeklampsiyi, kronik hipertansiyon veya gestasyonel hipertansiyondan ayırmak hastayı oluşabilecek komplikasyonlardan koruyabilmek için önemlidir (5).

Preeklampsinin kesin etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir ancak çok sayıda araştırma hem anormal plasentasyon hem de maternal sistemik vasküler disfonksiyonun patogenezde rol oynadığını ve doğum sonrası döneme kadar devam edebildiğini göstermektedir (6). Plasental kaynaklı olduğu düşünülen protein yapıdaki

faktörler maternal dolaşımda vasküler endotel aktivasyonuna neden olur (7). Endotel aktivasyonu vazospazma ve bunun sonucunda hipertansiyona neden olur (8).

Preeklampsi tedavisi doğumdur ve hastalık doğumu takiben günler içinde düzelir (9). Prematüre doğum bebekte birçok istenmeyen duruma sebep olabilmektedir. Bu nedenle PE'yi öngörmek ve gerekli önlemleri almak hayati önem taşımaktadır. Genellikle doğum sonrası 72 saat içinde, hastalığın maternal belirtileri ve semptomları tamamen düzelir (3). Hipertansif tedavi başlanması hastalığın ilerlemesini engellemez, ancak şiddetli hipertansiyon oluşumunu ve sekelleri (felç ve plasental abrupsiyon gibi) önleyebilir ayrıca magnezyum sülfat tedavisi nöbetleri (eklampsi) önleyebilir.

Eklampsi, preeklampsisi olan kadında daha önce olmayan ve epilepsi, serebral arteriyel iskemi ve/veya enfarktüs, intrakraniyal kanama veya ilaç kullanımı gibi neden olabilecek diğer nörolojik durumlar olmadan, yeni başlangıçlı tonik-klonik, fokal veya multifokal konvülziyonların varlığıyla tanımlanır (3).

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, perinatal ve maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir (3).

Hipertansif bozukluklar gebelerde ise yaklaşık %10'oranında görülebilmektedir (10). Maternal mortalitenin %16'sı hipertansif bozukluklarla ilişkilidir (3). Türkiye'de hipertansif bozukluklar maternal ölümlerinin %15.5'ini oluşturmaktadır (11). Tüm nedenler arasında en sık üçüncü neden ve anne ölümlerinin doğrudan nedenleri arasında 2. sırada yer almıştır (11).

Defektif trofoblast invazyonu, spiral arterlerin anormal remodelingi, anormal plasental gelişim gibi öne sürülen mekanizmalar sonucunda preeklampsinin kliniğinden sorumlu plasental hipoperfüzyon, hipoksi, kronik utero-plasental iskemi olur ve plasentadan maternal dolaşıma çeşitli faktörlerin salınımı meydana gelir. Albümin molekülünün özellikleri ve N- terminalinin yapısı oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (Serbest Hidroksil ve süperoksit radikalleri) üretimi ve asidoz ile ilişkili iskemik ataklar altında değişir (12). Bu durum düşük pH'ın eşlik ettiği hipooksijenasyonla başlar. Bu koşullar altında özellikle bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için azaltılmış metal bağlama kapasitesine sahip, iskemik bir olayın başlamasından birkaç dakika sonra yükselen ve iskeminin kesilmesinden sonra birkaç

saat boyunca yüksek kalan, proteinin metabolik bir varyantı olan iskemi ile modifiye edilmiş albümin (IMA) üretilir (13–15).

PE'de GHT'ye göre daha yüksek hipoksi ve oksidatif stres durumu olduğundan preeklamptik hastalarda IMA ve/veya Düzeltilmiş IMA daha yüksektir. Dolayısıyla gebeliğin hipertansif hastalıklarının (PE, GHT) tanısında ve PE ile GHT' nin birbirinden ayrımında erken bir biyobelirteç olabilir ayrıca doppler ultrason değişikliklerini ön görebilir.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı; GHT ve PE hastalıklarında bir oksidatif stres belirteci olan maternal serumda İskemi Modifiye Albümin (IMA)'ın düzeylerini belirlemek; IMA'nın, PE'nin GHT'den ayrıcı tanısında, PE şiddetini belirlemede ve fetomaternal doppler ultrasyon bozukluklarınında bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, perinatal ve maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir (3).

Hipertansiyon görülme sıklığı reprodüktif dönemdeki kadınlarda yaklaşık %7'dir (10). Buna karşın hipertansif bozukluklar gebelerde ise yaklaşık %10'oranında görülebilmektedir (10). Maternal mortalitenin %16'sı hipertansif bozukluklarla ilişkilidir (3). Türkiye'de hipertansif bozukluklar maternal ölümlerinin %15.5'ini oluşturmaktadır (11). Tüm nedenler arasında en sık üçüncü neden ve anne ölümlerinin doğrudan nedenleri arasında 2. sırada yer almıştır (11).

2.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Daha önceden normotansif olan bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra, 4 saat ara ile ölçülen iki ölçümde, SKB ≥140 mmHg ve/veya DKB ≥90 mmHg olması olarak tanımlanır. Ayrıca proteinüri ve yeni başlayan uç organ disfonksiyonu olmaması gerekmektedir (3).

Tansiyon yüksekliğinin doğum sonrası 12. haftaya kadar sonlanması beklenir. Doğumdan 12. hafta sonrasında hipertansif durumun devam etmesine 'kronik hipertansiyon' denir. Hastaların gestasyonel hipertansiyon ya da kronik hipertansiyon ayrımı açısından postpartum 12. haftaya kadar takibi gereklidir (3).

Preeklampsiye ilerleme riskini arttıran durumların bazıları şunlardır (16).

- 34. gebelik haftasından küçük olmak (duyarlılık %85, özgüllük %60)
- 24 saat yapılan kan basıncı izleminde ortalama SKB >135 mmHg olması (duyarlılık %61, özgüllük %76)
- Serum ürik asit seviyesinin yüksekliği (>5.2 mg/dL [0.309 mmol/L]) (duyarlılık %88, özgüllük %93)
- Anormal uterin arter doppler ölçümü (duyarlılık %86, özgüllük %90)
- Anormal anjiojenik markerlar (örn. sFlt/PlGF oranı (duyarlılık %73, özgüllük %94))

Nihayetinde gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerin %50'sinde preeklampsi ile uyumlu proteinüri veya end organ disfonksiyonu gelişebilir. Gestasyonel

hipertansiyon tanısı özellikle 32. gebelik haftası öncesinde konulursa bu durum daha olası hale gelebilir (3,17).

Yapılan bir meta-analizde 24,000 gebe değerlendirilmiş ve gebeliğin hipertansif bozukluklarından herhangi birine sahip olan gebe kadınların, takip eden sonraki gebeliklerinde herhangi bir tip gebelik hipertansif hastalığı geliştirme oranı %20.7 bulunmuştur (18).

Yapılan bir çalışmada 14 yıllık postpartum izlemde, gestasyonel hipertansiyon öyküsü olan olgular 2 kat artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (19).

Yapılan prospektif bir çalışmada 15,000 primigravid kadın değerlendirilmiş sonuç olarak hipertansif bozukluk kişinin birden fazla gebeliğinde ortaya çıkmış ise, daha sonra gelişecek kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişki önemli ölçüde daha güçlü bulunmuştur. Ardışık üç gebeliğinde gebelik hipertansiyonu gelişen kadınların, yaşamlarının sonraki bölümlerinde normotansif kalan kadınlara göre anlamlı derecede yüksek kan basıncı olduğu gözlenmiştir (SKB 27 mmHg daha yüksek, DKB 12 mmHg daha yüksek) (20).

Gestasyonel hipertansiyon, olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Yakın fetal değerlendirme; biyofizik profili, non-stres test, amniyotik sıvı ölçümü ve beklenen doğum ağırlığı ölçümü için ultrasonografik değerlendirmeyi içermelidir (3).

Yapılan bir kohort çalışmasında; termde gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma ihtimalinin, DKB'nin her 1 mmHg yükselmesi ile %2 arttığı bildirilmiştir (21)

2.1.2. PREEKLAMPSİ

2.1.2.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri ve Sınıflandırılması

Gebeliğin 20. haftasından sonra görülen, vazospazm ve endotelyal disfonksiyona sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize, gebeliğe özgü, multisistemik hipertansif durumdur (2). Hipertansiyona yeni başlangıçlı proteinüri eşlik edebilir veya proteinüri görülmeden çeşitli uç organ disfonksiyonunun eşlik ettiği bir hastalıktır (3). Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur (3).

Preeklampsi plasental (çoğunlukla erken başlangıçlı), maternal (çoğunlukla geç başlangıçlı) veya ikisinden de kaynaklı olabilir (3).

Preeklampsi progresif bir hastalık olabilmektedir. Çoğu kadında preeklampsi bulguları geç gebelik döneminde çıkmasına ve aşamalı kötüleşmesine rağmen; özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında, yaklaşık %25 gebede hipertansiyon ve end organ fonksiyon kaybı ile ilişkili bulgular günler, haftalar içinde belirginleşebilir (22).

Preeklampsi tanı kriterleri kılavuzu 2020'de ACOG tarafından güncellenmiştir (3)

Tablo 1: Preeklampsi tanı kriterleri (3)

Daha önce normotansif olduğu bilinen bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra;
SKB ≥160 mmHg ve/veya DKB ≥110 mmHg olması

VEYA

4 saat ara ile yapılan iki ölçümde SKB ≥140 mmHg ve/veya DKB ≥90 mmHg olması

VE

· Proteinüri

- Dipstick +2 (sadece diğer kantitatif yöntemler mevcut değilse kullanılır) veya
- Spot idrarda Protein/Kreatinin oranı ≥ 0.3 veya
- 24 saatlik idrarda ≥300mg/dL

Proteinüri olmadığında aşağıdakilerden herhangi bir bulgunun yeni başlayan hipertansiyon ile birlikte olması

- Yeni başlangıçlı baş ağrısı (Alternatif tanıyla açıklanamayan, asetaminofene cevap vermeyen)
- Yeni başlangıçlı vizüel bozukluklar (Skotom, kortikal körlük, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks gibi)
- Persistan ve şiddetli sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı
- Trombositopeni (trombosit sayısı 100×10^9/L'den az),
- Bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri (karaciğer enzimlerinin normalin en az iki katı artmış konsantrasyonu)
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu ≥1.1 mg/dL veya serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması),
- Pulmoner ödem,

SKB: Sistolik kan basıncı DKB:Diyastolik kan basıncı

Proteinüri, preeklampsi tanısında klasikleşmiş bir kriter olmasına rağmen zorunlu bir kriter değildir (3).

Dipstick testi kullanılarak idrar protein düzeyleri belirlenebilir ancak yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçlarına sahip olduğundan proteinüriyi belirlemek için kullanılabilecek tek yöntemse, ayırıcı değer olarak +2 kullanılması doğruluk açısından önerilmektedir (3).

PE, başlangıç zamanına göre ve şiddetine göre sınıflandırılabilir. Preeklampsi başlangıç zamanına göre sınıflandırıldığında yaklaşık %90'ı geç başlangıçlı (34 hafta ve sonrası), geri kalan %10'u erken başlangıçlı (34 hafta öncesi) dır (3).

Erken başlangıçlı PE (34 hafta öncesi) genellikle anormal doppler bulguları, fetal büyüme kısıtlaması (FGR), olumsuz feto-maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkilidir (23).

Geç başlangıçlı PE (34 hafta ve sonrası) çoğunlukla normal veya hafif artmış uterin arter doppler direnç indeksi, düşük oranda fetal etkilenme ve daha olumlu perinatal sonuçlarla ilişkilidir (23).

ACOG ‘a göre şiddetli özellik gösteren preeklampsi, Tablo 2’de belirtilen şiddetli hipertansiyon ve/veya önemli end organ disfonksiyon belirtilerinden bir veya daha fazlasını gösteren preeklampsidir. Bu hastalar, yüksek mortalite ve morbidite riski ile ilişkilidir (3).

Tablo 2: Preeklampsinin Şiddetine Göre Sınıflandırılması (3)

	Ağır-Şiddetli	Hafif
Sistolik kan basıncı	≥160 mmHg	<160 mmHg
Diyastolik kan basıncı	≥110 mmHg	<110 mmHg
Proteinüri	Var/yok	Var/yok
Yeni başlangıçlı baş ağrısı (Alternatif tanıyla açıklanamayan, asetaminofene cevap vermeyen)	Var	Yok
Yeni başlangıçlı vizüel bozukluklar (Skotom, kortikal körlük, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks gibi)	Var	Yok
Persistan ve şiddetli sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı	Var	Yok
Oligüri(≤ 400 ml/24 saat)	Var	Yok
Eklampsi	Var	Yok
Pulmoner ödem	Var	Yok
Mikroanjiopatik hemolitik anemi	Var	Yok
Trombositopeni (trombosit sayısı 100×10^9/L'den az)	Var	Yok
Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu ≥1.1 mg/dL veya serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması),	Artmış	Normal
KCFT yüksekliği (normal konsantrasyonun iki katı)	Belirgin artmış	Çok az artmış
Fetal gelişme geriliği	Belirgin	Yok

Proteinüri; preeklampsi tanısında olabilecek kriterler arasında yer alırken, şiddetli preeklampsi semptomları içinde yer almamaktadır (3).

2.1.2.1.1. HELLP SENDROMU

Preeklampsinin en şiddetli formlarından biridir ve ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %5-10'unda gözlenen bir klinik tablodur. Yüksek maternal mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (24).

HELLP sendromunda esas semptom vakaların %90'ında görülen sağ üst kadran ağrısıdır ve vakaların %50'sinde bulantı, kusma eşlik edebilir. HELLP sendromunun, sessiz ve atipik bir başlangıç gösterebileceği bilinmelidir (3).

Farklı tanısal ölçütler önerilmiş olmasına rağmen, birçok klinisyen tanıyı koymak için aşağıdaki kriterleri kullanmaktadır (3).

- Mikroanjiopatik hemolitik anemi
- Trombosit sayısı <100.000/mm3 (Endotel hasarı ve trombosit aktivasyonu trombosit yıkımı ile trombositopeniye yol açar)
- AST ve/veya ALT ≥70 IU /L - Üst sınırın iki katından fazla yükselmesi (Karaciğer sinüsoidlerinde fibrin benzeri madde birikimi ve perfüzyon bozukluğu sonucu periportal ve fokal parankimal nekroz ve karaciğer enzimlerinde artış gözlenir)
- Bilirubin düzeyinde artma ≥ 1,2 mg/ dl
- Artmış laktik dehidrogenaz (anormal periferik yayma, 600 IU/L veya daha yüksek LDH)

HELLP Sendromu çoğunlukla üçüncü trimesterde %70-80 antepartum dönemde , %30 postpartum dönemde görülen bir durumdur ve preeklampsiden farklı olarak multiparlarda daha sık görülür (25).

HELLP Sendromu ile preeklampsi arasında yakın bir ilişki bulunsa da bu sendromun %16'sında hipertansiyon hafif, %15'ine ise hipertansiyon eşlik etmeyebilir. Benzer olarak proteinüride bazı vakalarda bulunmayabilir (26).

HELLP Sendromunda tedavi gestasyonel yaştan bağımsız olarak doğumun gerçekleştirilmesidir.

2.1.2.2. Preeklampsi İnsidansı

Preeklampsi prevalansı dünya genelinde %4.6 (2), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık %1,8-%16,7 (27) civarındadır.

Dünya genelinde, doğrudan anne ölümlerinin %10-15'i preeklampsi ve eklampsi ile ilişkilidir (28). Dünya genelinde, her yıl 76.000 kadın ve 500.000 bebek bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir (29).

2.1.2.3. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Preeklampside santral sinir sistemi, hematolojik, hepatik, renal, kardiyovasküler, pulmoner patolojiler gözlenebilir (3).

İlk değerlendirmede; tam kan sayımı (hemoglobin,platelet sayımı), serum kreatinin düzeyi, karaciğer enzimleri (LDH, AST, ALT) ve üriner protein ölçümüne (spot idrarda protein/kreatinin oranı ya da 24 saat idrar proteini) bakılır. Fetal değerlendirme, ultrasonografi (tahmini doğum ağırlığı, amniyotik sıvı ölçümü, biyofizik profili) ve non-stress test yapılmasını içerir (3).

2.1.2.3.1. Santral Sinir Sistemi Bulguları

Baş ağrısı preeklampsi tanı kriteri olarak kullanılan ancak spesifik ve sensitif olmayan bir semptomdur. Temporal, frontal, oksipital bölgelerde ya da diffüz olabilmektedir. Baş ağrısının analjeziye cevap vermesi preeklampsi ihtimalini dışlamaz (3).

Vizüel semptomlar sık karşılaşılan preeklampsi semptomlardandır. En sık karşılaşılanlar; kortikal körlük, retinal dekolman, santral retinal ven oklüzyonu, retinal ve vitröz hemorajiler, skotom, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks olarak sayılabilir (3).

Stroke, preeklampsi ve eklampsinin en ciddi komplikasyonlarındandır. Gebelikle ilişkili inmenin yaklaşık %36'sından preeklampsi sorumludur (30).

Preeklampsiye konvülsiyonların eşlik etmesi eklampsi olarak tanımlanmaktadır ve maternal mortalitenin önemli nedenlerinden birisidir (31).

2.1.2.3.2. Hematopoetik Bulgular

Preeklampsi ya da eklampsi olan gebelerde, normal gebelerde olan hipervolemi görülmez ayrıca çeşitli vazoaktif ajanların etkileşimi sonucu yoğun vazospazm meydana gelir. Buna bağlı olarak da hemokonsantrasyon sıklıkla saptanan bir bulgudur (3).

Preeklampsili gebelerde özellikle şiddetli özellikler varsa trombositopeni ve hemoliz meydana gelebilir. Preeklampsi olgularının %15-30'unda trombositopeni gelişir. Trombositopeni preeklampsinin şiddetine göre ciddi seviyelere ulaşabilir ve HELLP sendromunun bir parçası olabilir (32)

Preeklampsi hastalarının yaklaşık %20'sinde trombosit sayısı 150×10^{9}/ml altındadır ve ağır preeklampsi hastalarında trombosit sayısı 100.000/ml ve altındadır. Genel olarak, trombosit sayısı ne kadar düşükse fetomaternal mortalite ve morbidite o

kadar yüksektir (33). Bununla birlikte, preeklampsi veya eklampsi vakalarının hepsinde azalmış trombosit sayısı bulunmaz (3).

Şiddetli preeklampside hemolize bağlı LDH serum konsantrasyonlarında (600 IU/L'den fazla) artış ve haptoglobin seviyelerinde azalma görülür (3). Eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunan hemoliz belirtisi olabilir (34). Ayrıca serum laktat dehidrogenaz (LDH) hepatik fonksiyon bozukluğu nedeni ile de artabilir (iskemik yada nekrotik dokulardan kaynaklanan LDH) (3).

Ağır preeklampsi hastalarında pıhtılaşma bozuklukları belirgindir. Koagülasyon ile oluşan fibrinin plazmin ile yıkımı sonucu D-dimer gibi yıkım ürünleri açığa çıkar ve fibrinojen miktarında azalma gözlenir (3).

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde vazospazma bağlı endotel hasarı sonucunda dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı end organ hasarı vardır (3).

2.1.2.3.3. Hepatik Bulgular

Sağ üst kadran ağrısının veya epigastrik ağrının; hepatik hücre ödemi, parankimal nekroz veya Glisson kapsülü distansiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak hepatik histopatoloji ile laboratuvar anormallikleri arasında her zaman iyi bir korelasyon olmayabilir (35).

Şiddetli preeklampsi hastalarında karaciğer fonksiyonu önemli ölçüde etkilenebilir ve buna bağlı olarak ALT ve AST yükselebilir. Alt ve ast değerleri nadir olarak 500 U/L nin üzerine çıkmaktadır ve postpartum 3. gün genellikle normale dönmektedir (3). AST, preeklampsiye bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğunda periferik dolaşıma salınan baskın transaminazdır ve periportal hemorajik nekroz ile ilişkilidir. Bu lezyonlardan olan kanamalar subkapsuler hematomlara sebep olur. Bu kanamalar ciddi boyutlara ulaşıp kapsül rüptürü ile sonlanabilir. Bu da hayati tehdit edici kanamaya sebep olabilir (3).

Protrombin zamanı anormallikleri ve fibrinojen anormallikleri gibi hepatik sentez fonksiyonlarındaki bozukluklar genellikle ileri dönem preeklampside gelişir (3).

Preeklampside hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombosit sayısı düşüklüğü ile karakterize HELLP sendromu görülebilir.

2.1.2.3.4. Renal Bulgular

Preeklampsinin karakteristik histopatolojik renal lezyonu 'glomerüler endotelyozis' dir (36).

Preeklampside glomerülopati sonucu proteinlere karşı geçirgenlik artar ve nonselektif proteinüri gelişir. Proteinüri geç gelişebilir ve proteinüri olmadan eklamptik konvülziyon gürülebilir (37).

Preeklampsi hastalarında renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon azalır ancak gebelikte böbrek fonksiyonu normalde % 35 - % 50 arttığından, preeklamptik kadınlarda kreatinin düzeyleri normalin üst sınırlarının altında kalabilir (0,8 mg / dL). Özellikle şiddetli preeklampsi olgularında ise serum kreatinin düzeyinde yükselmeler görülebilir. İdrar miktarı 1 ml/kg/saat altına veya 400 ml/m2/gün altına düştüğü oligüri ise preeklampsinin ağırlığı ile paraleldir ve intrarenal vazospazm ile glomerüler filtrasyon hızında meydana gelen yaklaşık %25 azalmanın sonucu olarak gelişir (3). Doğumda ya da postpartum ilk 24 saatte gözlemlenebilmektedir. Oligüri durumunda intravasküler volum değerlendirilmelidir.

Şiddetli preeklampsili gebelerde akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Doğum sonrası genellikle renal fonksiyonlarda tam bir iyileşme görülmektedir ancak bilateral renal kortikal nekroz gelişen hastalarda böbrek yetmezliği kalıcı olabilir (3).

Plazma ürik asit düzeyi geç gebelik döneminde artar (3). Preeklampside serum ürik asit konsantrasyonundaki artış normal gebelikten daha fazladır. Preeklampside hiperürisemi için kabul edilen en yaygın açıklama, artmış üretimin yanı sıra proksimal renal tübüllerde reabsorbsiyonun artması ve atılımının azalmasıdır (3).

Preeklampsili kadınlarda hiperürisemi yaygın olarak görülmesine rağmen, beş çalışmanın sistematik bir incelemesi, 25. gebelik haftasından önce serum ürik asit konsantrasyonunun ölçülmesinin preeklampsi geliştirme riskini tahmin etmede yararlı olmadığı sonucuna varmıştır (38).

2.1.2.3.5. Kardiyovasküler Bulgular

Preeklampsi sistemik vasküler dirençte artış, hipovolemi ve hipertansiyon ile karakterizedir (39).

Preeklamptik hastalarda bolus halde fazla sıvı verilmesi pulmoner ödeme yol açabileceğinden zararlıdır (40).

Normotansif gebeliklere göre preeklampsi öyküsü olan olgular daha yüksek kardiyovasküler riske sahiptir (41).

2.1.2.3.6. Plasenta

Normal gebeliklerde spiral arterler trofoblast invazyonu sonucunda dilate ve düşük rezidanslı damarlara çevrilir. Preeklampsi de trofoblast invazyonu bozuktur ve uteroplasental kan akımı azalmıştır. Bu hastaların plasentalarında patogonomik histolojik değişiklik akut arterozdur. Bu değişiklikler, endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombüs, fibrinoid nekroz, düz kas hücre hiperplazisi gibi mikroskobik bulguları içermektedir (42,43)

2.1.2.3.7. Fetal Sonuçlar

Preeklampside birinci ya da erken ikinci trimesterde, plasental yatakta spiral arterlerde fizyolojik transformasyonunun bozulmasıyla, uteroplasental ünitede kan akışı sınırlanır (3).

Preeklampsili gebelerde uteroplasental iskemi sonucu ortaya çıkan klinik belirtiler arasında; fetal büyüme kısıtlanması, oligohidramnioz, plasental ablasyo, preterm doğum riski, perinatal mortalite, nörogelişimsel bozukluklar ve ileriki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık riskleri vardır (3).

2.1.2.4. Risk Faktörleri

ACOG 2020 bültenine göre preeklampsi ile ilişkili risk faktörleri Tablo 3'de belirtilmiştir (3)

Tablo 3: Preeklampsi risk faktörleri (3)

• Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü • Otoimmün hastalıklar [Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), Sistemik Lupus Eritematozis (SLE)] • Gebelik öncesi VKİ >30 olması (Obezite) • Maternal yaşın ≥35, Yaş>40 ya da <18 olması • Nulliparite • Çoğul gebelik • Yardımcı üreme teknikleri (IVF) • Kronik hipertansiyon • Pregestasyonel diyabet • Gestasyonel diyabet • Renal hastalıklar (Kronik renal hastalık) • Kontrolsüz hipertiroidizm • Ailede preeklampsi öyküsü • Sebebi açıklanamayan fetal büyüme geriliği • Önceki gebelikte fetal büyüme geriliği, dekolman plasenta veya ölü doğum öyküsü
VKİ: Vücut kitle indeksi IVF: İnvitro Fertilizasyon

Bartsch ve ark'nın 2016 yılında yaptıkları meta-analiz sonucuna göre; en yüksek preeklampsi oranı antifosfolipid antikor sendromunda ve en yüksek rölatif preeklampsi riski ise daha önceden preeklampsi öyküsü olan kişilerde görülmüştür. Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan kadınlarda, preeklampsi gelişme riski 8 kat artmıştır (44).

Antifosfolipit Antikor Taraması (AFAS): Antifosfolipid antikor sendromu (AFS), şiddetli ve erken preeklampsinin gelişimi ile ilişkilidir. Hem düşük doz aspirin hem de profilaktik doz heparin ile profilaksi, gebelik komplikasyonları (preeklampsi dahil) oranını azaltabilir ve AFS'li kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirebilir. Ancak antifosfolipid antikorları için genel obstetrik popülasyonun taranması yararlı değildir.

Tüm bu bilgilere rağmen çoğu preeklampsi hastasının belirgin bir risk faktörü olmayan sağlıklı nullipar kadınlar olduğunu hatırlamak gerekir (3).

Gebelikte sigara kullanımı birçok istenmeyen etki doğuruyor olmasına karşın; ironik olarak, çalışmalarda sigara içen hastalarda, hipertansiyon ve preeklampsi riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45).

2.1.2.5. Tarama – Erken Dönem Belirteçler

Gebe kadınlar erken gebelik döneminde preeklampsi riski açısından taranmalı ve yüksek riski kadınların belirlenmesi; profilaktik tedavi başlanması, gebelik takibi ve doğumun tecrübeli merkezlerde planlanması açısından önemlidir. Risk faktörlerinin belirlenmesinin yanında, hastalığın klinik olarak erken tespit edilmesi de önemlidir. Erken tanı ve uygun yönetim (örn; antenatal kortikosteroidler, hipertansiyon tedavisi, magnezyum sülfat tedavisi ve doğumun planlaması), fetomaternal ve perinatal sonuçları iyileştirebilir.

Risk faktörleri preeklampsiyi sadece %30 öngörebildiği için, preeklampsi gelişme riskini hesaplamak için risk faktörleri, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin kombine olarak kullanılması araştırılmaktadır. Ancak henüz preeklampsi için kanıtlanmış bir belirteç tanımlanmamıştır (3,46).

Temelde tüm gebeler preeklampsi riski altındadır. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) bu nedenle gebelik boyunca tüm vizitlerde kan basıncını ölçerek hastalığın rutin olarak taranmasını desteklemektedir (47).

Genel olarak; ilk trimester ve ikinci trimester biyokimyasal (48,49) ve biyofiziksel (50,51) parametrelerin erken başlangıçlı preeklampsinin prediksiyonunda duyarlılığı ve özgüllüğü, geç başlangıçlı preeklampsiden daha yüksek bulunmuştur.

Bu nedenle ACOG, hastanın preeklampsi geliştirme risklerini değerlendirmek için ayrıntılı tıbbi öykü alınmasını ve kan basıncının ölçülmesini önermektedir (3).

Genel popülasyonda preeklampsi prevelansı nispeten düşük olduğu için (gebeliklerin %2-8'i) tarama için kullanılan bir testin çok yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olması gerekmektedir (3,52).

2.1.2.5.1. Uterin Arter Doppler

Spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu, uterin arter direncinin artmasına neden olur. Bu nedenle birinci ve ikinci trimesterlerde uterin arter doppler ultrasonografisinin preeklampsi belirteci olarak kullanılabileceği

düşünülmüştür. Uterin arter doppler çalışmaları; tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar ile kullanılsa da preeklampsi gelişimi için düşük bir prediktif değere sahiptir (3,53).

2.1.2.5.2. Risk Tahmin Modellemeleri:

Çok sayıda araştırmacı, Fetal Medicine Foundation [FMF] preeklampsi risk hesaplayıcısı gibi gebeliğin erken dönemlerinde preeklampsi geliştirme riskini tahmin etmek için bir araç oluşturmaya çalışmıştır (54). Genel olarak, bu çalışmalar preeklampsi için zayıf duyarlılık ve pozitif prediktif değerlere sahiptir.

Yapılan doğrulama çalışmalarında; FMF London ve Fetal Medicine Barcelona'nın kombine ilk trimester tarama algoritmalarının preterm preeklampsiyi tahmin aralığı %75 ila %92 arasında bulunmuştur (54).

2.1.2.6. Öngörme ve Önleme Stratejileri

Preeklampsi öngörme stratejileri üzerine kapsamlı çalışmalar yapılmasına rağmen şimdiye kadar preeklampsi riskini kesin olarak saptayan bir yöntem kanıtlanmamıştır (3).

Doğum haricinde küratif bir tedavi olmadığından, preeklampsiyi önlemede kullanılabilecek bir yaklaşım dünya çapında anne ve bebek sağlığı üzerinde önemli bir etki oluşturacaktır (3).

2.1.2.6.1. Düşük Doz Asetil Salisilik Asit:

Preeklampsinin önlenmesi için genel olarak kabul gören yöntem, düşük doz aspirin profilaksisidir. Düşük doz aspirin, hastalık riski yüksek olan hastalarda preeklampsi oluşumunu azaltabilir (3,55). Preeklampsi riski yüksek olan gebe kadınlara düşük dozda aspirin reçete edilmesi önerilmektedir (3,56).

Düşük doz aspirinin yararlı etkisi, preeklampsili gebelerde abartılı inflamasyonun düzenlenmesiyle ilişkili olabilir (65). Yapılan bir hücre kültürü çalışması, aspirinin COX-1 yolağı ile sFlt-1 üretimini inhibe edebileceğini ve

preeklamptik plasentada mevcut anjiyojenik dengesizliği tersine çevirebileceğini göstermiştir (57).

Tablo 4'te gösterildiği gibi preeklampsi yüksek risk faktörlerinden herhangi birine veya orta risk faktörlerinden iki ya da daha fazlasına sahip kadınlara preeklampsi profilaksisi için gebeliğin 12-28. haftaları arasında (tercihen 16. gebelik haftasından önce), düşük doz aspirin (81 mg/gün) başlanmalı ve doğuma kadar devam ettirilmelidir (3,58).

45 randomize kontrollü çalışmadan toplanan verilerle yapılan bir meta-analizde; düşük doz aspirin (81 mg/gün) preeklampsi riskinde orta düzey bir düşüş sağlamıştır. Ancak şiddetli preeklampsi riskinde ve fetal büyüme kısıtlılığı riskinde daha anlamlı düşüş gösterdiği bulunmuştur (55).

ASPRE çalışmasında 11-14.haftalarda preeklampsi riski %1 den fazla olan hastalara çift kör olarak aspirin ve plasebo verilmiştir. Risk skoru UA pulsatil indeksi, PAPP-A, PlGF ile belirlenmiştir. Aspirin verilen grupta preterm (<37. gebelik haftası) preeklampsi insidansı %62 oranında azalmıştır (59). Preeklampsi riski yüksek olan gebelere verilen düşük doz aspirin, preterm preeklampsi insidansında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ancak çalışma grupları arasında term preeklampsi oranı açısından fark saptanmamıştır (59).

İkinci ve üçüncü trimesterde düşük doz aspirin kullanımının kısa vadede güvenilirliği gösterilmiştir (60). Ancak ilk trimester için aspirin kullanımıyla ilgili istenmeyen etkiler de rapor edilmiştir (örn; Minör vajinal kanamada artış veya gastroşizis) (61,62)

Tablo 4: Preeklampsi risk faktörleri ve aspirin kullanımı

Risk düzeyi	Risk faktörü	Öneriler
YÜKSEK*	• Preeklampsi öyküsü (özellikle olumsuz sonuçlanan ve erken başlangıçlı) • Otoimmün hastalıklar (SLE, AFS vb.) • Çoğul gebelik • Kronik hipertansiyon • Tip 1 veya 2 DM • Renal hastalıklar	≥1 tane varsa düşük doz aspirin profilaksisi önerilir.
ORTA	• Maternal yaşın ≥35 olması • Obezite (VKİ>30) • Nulliparite • Ailede preeklampsi öyküsü (anne ya da kız kardeş) Sosyodemografik özellikler (Afro- amerikan ırkı, düşük sosyoekonomik durum) • Özgeçmiş-kişisel risk faktörleri: (ör; düşük doğum ağırlıklı bebek ya da SGA bebek, önceki gebeliklerde olumsuz sonuçlar olması [ör; ölü doğum], gebelikler arasında 10 yıldan fazla aralık olması)	≥2 tane varsa düşük doz aspirin profilaksisi önerilir.
DÜŞÜK	• Daha önce terme ulaşmış, komplikasyonsuz gebelik öyküsü	Aspirin profilaksisi önerilmez.

*: Tek risk faktörü olarak en yüksek preeklampsi riski ile ilişkili gruptur.
Bir veya daha fazla risk faktörü olan gebede preeklampsi insidansı yaklaşık olarak %8 ve üstündedir.
SLE: Sistemik lupus eritematozus
AFS: Antifosfolipid sendromu
VKİ: Vücut kitle indeksi
SGA: Small for gestational age
DM: Diyabetes mellitus

2.1.2.6.2. Diğer: Araştırma temelli yaklaşımları içermektedir.

Özellikle, bariatrik cerrahi uygulanan kadınlarda yapılan kohort çalışmaları, kilo kaybının obez kadınlarda preeklampsi riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (63). Ek olarak, preeklampsili kadınlarla yapılan bir kohort çalışmasında; normal kilolu, fazla kilolu veya obez kadınlarda; gebelikler arasında kilo verilmesinin tekrarlayan preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir (64).

Prospektif bir çalışmada; artan BMI ile preeklampsi gelişme riski arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (65). BMI yüksekliği modifiye edilebilir bir risk faktörü olması nedeniyle ön plana çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalarda tuz kısıtlamalı diyetin preeklampsiyi önlemede etkisiz olduğunu gösterilmiştir (66).

Yapılan bazı çalışmalarda düzenli egzersiz yapmanın preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (67,68).

Askorbik asit (vitamin C), vitamin E, vitamin D, antihipertansif tedavinin ve heparin kullanımının preeklampsiyi önlemedeki etkinlikleri tartışmalıdır.

2.1.2.7. Etyopatogenez

Preeklampsi etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, multisistemik bir hastalıktır. Patogenezde hem anormal plasentasyon hem de maternal sistemik vasküler disfonksiyonun rol oynadığını gösterilmiştir (6).

Normal gebeliklerde plasental yataktaki spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakaları, trofoblastlar tarafından invaze olur. Plasental yatağın perfüzyonunu artırmak için uterin spiral arter çapları artar ve vazokonstriktif yetenekleri azalır (69). Bu değişim 20.gebelik haftasına kadar tamamlanır.

Gebeliğin erken döneminde plasental vaskülaritenin gelişimindeki anormallikler plasentanın yetersiz perfüzyonuna, hipoksi, kronik utero-plasental iskemi ve plasentadan maternal dolaşıma çeşitli faktörlerin salınımına neden olur. Bu anjiojenik faktörlerin dengesizlikleri, immün maladaptasyon, sistemik endotelyal disfonksiyon, vazospazm, trombositlerin aktivasyonu, koagülasyon sistemi disfonksiyonu, spiral arter trombozu, plasental enfarktüs, trofoblastlara karşı abartılı maternal inflamatuar yanıt, artan trofoblast apoptozu veya nekrozu öne sürülen mekanizmalardan bazılarıdır (3). Sonuç olarak hipertansiyon, hepatik, renal, hematolojik, nörolojik, kardiyak ve pulmoner disfonksiyon görülür (79).

2.1.2.7.1. Plasental Hipoperfüzyon, Hipoksi,İskemi

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi, preeklampsinin patogenezinde kritik bileşenlerdir. Çünkü perfüzyonu azalmış, iskemik plasenta; kan dolaşımına çeşitli

faktörlerin salınmasına neden olup maternal endotelyal hücre disfonksiyonuna ve preeklampsinin karakteristik sistemik semptomlarına yol açar (71-74).

Uteroplasental kan akışının mekanik olarak azaltılmasıyla, hayvan modellerinde preeklampsi geliştiği görülmüştür (71).

Plasental kan akışını arttırmadan plasental hacmi artıran durumlar (örn. DM, çoğul gebelik, hidatidiform gibi) göreceli iskemiye neden olur ve preeklampsi ile ilişkili saptanmıştır (3).

2.1.2.7.2. Plasentanın Anormal Gelişimi

Preeklampsi gelişimi için plasental doku gereklidir; ancak fetus gerekli değildir. Preeklampsi gelişmesi için koryon villusların intrauterin olmaları gerekmez. Örneğin preeklampsi, abdominal bir gebelikle de gelişebilir (75,76).

Preeklampsi, daima plasentanın doğumundan sonraki günler ya da haftalar içinde tedavi olur. Nadiren doğum sonrası 6 ila 8. haftalarda hipertansiyon ve preeklampsi ortaya çıkabilir. Plasentanın doğumundan sonra preeklampsinin klinik ekspresyonunda yer alan faktörler belirsizdir; 'antianjiyogenik faktörlerin gecikmiş olarak temizlenmesi, doğumdan sonra kompleman sisteminin aktivasyonunu, hücre dışı sıvının intravasküler kompartmana mobilizasyonuna yanıt' nedenler arasında olabilir (77-79).

Normotansif ve preeklampsi tanılı gebelerin plasentalarının incelenmesi, preeklampsi ile ilişkili olabilecek uteroplasental dolaşımdaki patolojik değişikliklerin anlaşılmasını sağlamıştır. Spiral arter yeniden yapılanmasında (remodeling) ve trofoblast invazyonunda oluşan defektler, hipertansif gebelik bozuklukları ve intrauterin fetal büyüme kısıtlaması (İUGR) için karakteristiktir (69-80).

2.1.2.7.3 Spiral Arterlerin Anormal Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Normal gebelikte implantasyon sonrası trofoblastlar desidua ve myometriuma göç eder. Spiral arteriollerin duvarına doğru uzanarak, endotel ve kas tabakasını düşük dirençli damar oluşturmak için invaze edip değiştirirler. Sonuç olarak, spiral arterler plasentayı yeterince perfüze etmek için gereken fizyolojik özelliklere ulaşırlar (76,81). Normalde plasentada ekstravillöz trofoblastlar, çeşitli ekstrasellüler matriks

molekülleri, adezyon molekülleri, metalloproteinazlar ve sitokinler etkileriyle spiral arterleri invaze ederler (82).

Preeklampside sitotrofoblastların desidua ve myometriuma invazyonu yüzeyseldir. Spiral arter invazyonu yetersiz ve tamamlanamamıştır (81). Dolayısıyla spiral arterler; büyük, kıvrımlı yapılara dönüşemez dar kalırlar ve plasenta hipoperfüzyon olur. Sonuç olarak preeklampsi, IUGR, dekolman plasenta, preterm doğum ve fetal ölüm gibi olumsuz gebelik sorunları ile ilişkilidir (81).

Preeklampsinin şiddeti invazyon defektinin büyüklüğü ile ilişkilidir ve invazyon defektleri erken başlangıçlı preeklampside daha yaygındır (83).

2.1.2.7.4. Defektif Trofoblast Diferansiasyonu

Trofoblastın defektif farklılaşması, spiral arterlere kusurlu trofoblast invazyonundan sorumlu olası bir mekanizmadır (84).

Normal farklılaşma sırasında, psödovaskülogenez olarak adlandırılan bir süreç gerçekleşir. Bu süreçte invaziv trofoblastlar yapışma molekülü ekspresyonlarını, epitelyal hücrelerin karakteristiklerinden (integrin alfa6/beta1, alfaV/beta5 ve E-cadherin), endotelyal hücrelerin karakteristiklerine (integrin alfa1/beta1, alfaV/beta3 ve VE-cadherin) değiştirirler. Yapılan çalışmalarda, preeklampsili kadınlardan elde edilen trofoblastların, adezyon molekülü ekspresyonunun up-regülasyon veya psödovaskülogenez göstermediği bulunmuştur (84).

2.1.2.7.5. Defektif Desidualizasyon

Bazı hastalarda başarısız desidualizasyonun, sitotrofoblast invazyonunda down-regülasyona yol açabileceği düşünülmektedir (85).

Ayrıca preeklampsili kadınlardan alınan desidual hücrelerin, aşırı çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) eksprese ettiği gösterilmiştir. Bu da implantasyon döneminde, antianjiyogenik faktörlerin baskılanmasının yetersiz olması dolayısıyla yüzeysel implantasyona yol açabileceğini düşündürmektedir (86).

2.1.2.7.6. sFlt-1, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)

Yeterli fetal beslenme ve oksijenasyon için plasentada yaygın anjiogenez olması gereklidir. Gelişen plasenta çeşitli proanjiyogenik (VEGF, PlGF) ve antianjiyogenik faktörler (sFlt-1) salgılar. Bu faktörler arasındaki denge normal plasental gelişim için önemlidir. Preeklampside antianjiyogenik faktörlerin üretimi artar ve sistemik endotelyal disfonksiyon ile sonuçlanır (87).

VEGF glikozillenmiş glikoproteindir ve plasentasında bulunur. Gebeliğin ilk yarısında VEGF düzeyleri uterin vasküler olaylarla eş zamanlı yükselir. Anjiyogenezin desteklenmesinde kilit bir role sahip olan endotelyal hücreler için seçici mitojendir (88). Vaskülogenezde ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. Preeklamptik hastaların serumlarında VEGF düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir, ayrıca uteroplasental damar direncindeki artışa paralel olarak VEGF düzeyinde artış olduğu saptanmıştır. Uteroplasental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir kompansatuar mekanizma olduğu düşünülmektedir (69).

Çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1 veya sVEGFR-1); VEGF antagonisttidir. sFlt-1; dolaşımdaki proanjiyogenik biyolojik aktiviteye sahip VEGF ve PlGF'e bağlanır. Bu bağlantı sonucu VEGF ve PlGF'ün endojen reseptörleri ile etkileşimlerini önleyerek antagonize eder. Artan sFlt-1 düzeyi VEGF ve PIGF miktarını azaltarak regülasyona yardımcı olur (87). sFlt-1'in, plasental ekspresyonunun ve sekresyonunun artışı, preeklampsi patogenezinde merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir (89,90).

Yine yapılan bir başka çalışmada, sVEGFR-1 (sFlt-1) konsantrasyonunun, artan hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Şiddetli preeklampsili gebelerde, hafif preeklampsili gebelere göre sVEGFR-1 konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde erken başlangıçlı preeklampsili gebelerde, geç başlangıçlı preeklampsili gebelere olanla sVEGFR-1 konsantrasyonları daha yüksek saptanmıştır. Ek olarak, preeklampsili kadınlar, klinik hastalığın başlamasından iki ile beş hafta öncesinde normotansif kadınlara göre daha yüksek sVEGFR-1 seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur (91).

sFlt-1 üretiminin tetikleyicisi bilinmemektedir ancak en olası faktör plasental iskemidir (92).

2.1.2.7.7. Sistemik Endotelyal Disfonksiyon

Preeklampsinin patogenezi hem plasental hem de maternal faktörleri içermektedir. Preeklampside endotel hücre aktivasyon ve disfonksiyonu temel nokta gibi gözükmektedir. Antianjiyogenik faktörlerin maternal dolaşıma salınması sonucu sistemik endotel disfonksiyon olur. Endotel hasarı koagulasyon sistemini aktive eder ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığı artırır (9). Preeklampside endotel hasarı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Preeklampsinin tüm klinik özellikleri, generalize endotelyal hasarına karşı meydana gelen yanıtlar olarak açıklanabilmektedir (93).

2.1.2.7.8. Genetik Faktörler:

Preeklampside genetik geçiş tam olarak gösterilememiş ancak yapılan çalışmalar multifaktöriyel kalıtımın rolünü olabileceğini göstermiştir (94).

Önceki gebelikte preeklampsi geçiren kadınlarda preeklampsi riski yedi kattan fazla artmıştır (95). Ailede preeklampsi öyküsü (örn, anne ya da kız kardeş) olan primigravid kadınların, böyle bir geçmişi olmayan primigravid kadınlardan iki ila beş kat daha yüksek hastalık riski vardır (96,97).

Monozigotik ikizlerde, ikiz eşlerinin her ikisinde birden preeklampsi gelişme oranı dizogitiklere kıyasla daha yüksektir (98).

SFlt-1 için genler 13. kromozom üzerinde taşınır. Bu kromozomun fazladan bir kopyasına sahip olan fetüsler (örn; Trizomi 13), sFlt-1 gen ürünlerini normal kromozom yapısına sahip bireylere göre daha fazla üretirler. Fetusta trizomi 13 saptanması durumunda preeklampsi insidansı büyük oranda artmaktadır (99). Ayrıca bu kadınlarda serum sFlt-1'in PlGF'ye oranı ve preeklampsi riskinde artış görülmektedir (100).

2.1.2.7.9. İmmünolojik Faktörler

İlk gebeliklerde ve gebelik öncesi cinsel ilişki süresi azaldıkça preeklampsi riskinin arttığı çalışmalar ile gösterildi (101).

Bazı çalışmalarda; nullipar, gebelikleri arasında partner değiştiren, uzun gebelik aralıkları olan, bariyer kontrasepsiyon kullanan veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla hamile kalan kadınlarda, paternal antijenlere daha az maruziyet olduğu için preeklampsi gelişme riski daha yüksek olarak bulunmuştur (102).

2.1.2.7.10. İnflamatuar Faktörler

Günümüzde semptomların genelleştirilmiş endotel hasarına neden olan aşırı bir inflamatuar yanıta atfedilebileceğine dair kanıtlar vardır (103).

Normal gebeliklerde term dönemde var olan maternal inflamasyon belirtileri, preeklampside abartılıdır. Dolaşımdaki sinsityotrofoblastların kalıntılarının, maternal inflamasyona ve maternal sendromun bazı özelliklerine katkıda bulunduğu hipotezi ortaya atılmıştır (104).

Preeklampside, plasental cell free DNA'nın maternal dolaşıma geçmesinin, sistemik inflamatuar yanıtı başlattığı düşünülmektedir (104,105).

Plasental hipoksi, plasental nekrozu ve apoptozu arttırır; bu da cell-free DNA'nın maternal dolaşıma salınmasına neden olur. 17. gebelik haftası gibi erken dönemde preeklampsi gelişen gebelerde, kontrol grubuna nazaran daha yüksek seviyede trofoblastik cell-free DNA bulunduğu görülmüştür ve preeklampsi klinik bulgularının ortaya çıkmasından üç hafta önce keskin bir artış olduğu gösterilmiştir (106).

Cell-free fetal DNA artışı, sFlt-1 artışı ile korelasyon göstermektedir ve cell-free fetal DNA'yı taşıyan sinsityal mikropartiküller, sFlt-1 ve diğer toksik sinsityal proteinleri ile yüklüdür (107).

2.1.2.8. Ayırıcı Tanı

Hipertansiyonu olan gebelerde ek olarak hemolitik anemi, trombositopeni ve/veya serum transaminazların yüksekliği olduğu durumlarda ayırıcı tanıda TTP, HÜS, SLE, AFS ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri yer alır.

20. gestasyonel hafta öncesinde, preeklampsi benzeri klinik ile gelen gebelerde; TTP, HÜS, molar gebelik, renal hastalıklar veya otoimmün hastalıklar düşünülmelidir (3).

Ayrıca ayırıcı tanıda; önceden var olan renal hastalık alevlenmesi, hiperadrenerjik durum oluşturabilen ilaçlar, migren, Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu (PRES), Geri Dönüşlü Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu (RCVS) aklımıza gelmesi gereken diğer durumlardır.

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES); görme kaybı, nöbet, baş ağrısı, duygu durum bozukluğu veya konfüzyon gibi bir dizi klinik nörolojik belirti

ve semptomlar bütünüdür. Bu klinik durumlarda PRES şüphesi artmakla birlikte, PRES tanısı için MR görüntüleme gerekmektedir. Kadınlar özellikle eklampsi ve preeklampsi durumlarında baş ağrısı, bilinç değişikliği veya görsel anormalliklerle birlikte PRES riski altındadır (3).

Geri Dönüşlü Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu (RCVS); eklampsi veya preeklampsi ile karıştırılabilecek bir durumdur. Tipik olarak thunderclap baş ağrısı ve beyin ödemine bağlı fokal nörolojik semptomlar, inme veya nöbetler görülebilir (3).

2.1.2.9. Komplikasyonlar

Preeklampsi ve eklampsi yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın, eklampside %0-17,5 arasında değişmektedir. (91,108) Perinatal mortalite oranı preeklampside %5-14 iken; eklamptik gebelerde %13-37,9 arasında değişmektedir. (108)

Preeklamptik hastalarda fetomaternal komplikasyonlar Tablo 5'de sıralandı.

Tablo 5: Preeklampsi komplikasyonları (3)

MATERNAL KOMPLİKASYONLAR	FETAL KOMPLİKASYONLAR
Serebral ödem, kanama	Prematüre doğum
Hepatik rüptür, Hepatik yetmezlik	Fetal gelişim kısıtlılığı
Akut renal tubuler nekroz,Renal yetmezlik	Oligohidroamniyoz
Kortikal körlük	Fetal Asfiksi
Retinal dekolman	Nekrotizan enterokolit
Pulmoner ödem	Perinatal ölüm
RDS	
DIC	
HELLP	
EKLAMPSİ	
Maternal ölüm	
Ablasyo plasenta	

2.1.2.10. Tedavi ve Yönetim

Preeklampsi tedavisi doğumdur ve hastalık doğumu takiben günler içinde düzelir (9). Prematüre doğum bebekte birçok istenmeyen duruma neden olabilmektedir. Dolayısıyla preeklampsiyi öngörmek ve gerekli önlemleri almak hayati önem taşımaktadır.

Rutin preeklampsinin doğum öncesi bakımının temel amacı hastayı belirti ve semptomlar açısından izlemektir. Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur ancak doğum sonrası ilk üç gün içinde son organ disfonksiyonu gelişebilir. Doğum zamanı ise; preeklampsinin şiddeti, annenin ve bebeğin durumu ve gebelik yaşı gibi faktörler değerlendirilerek belirlenir. Şiddetli preeklampsi antikonvülzan tedavi gerektirir. Tedavide esas amaç konvülsiyonları engellemek, intrakranial hemorajiyi ve diğer organlarda görülebilecek ciddi hasarları önlemek ve sağlıklı bir bebek doğmasını sağlamaktır (69).

Genellikle doğum sonrası 48 saat içinde, hastalığın maternal belirtileri ve semptomları tamamen düzelir. Düzelme bazen saatler içinde (örn. baş ağrısı) gerçekleşebilir, üçüncü boşluktan sıvı mobilizasyonu ve diürez, tipik olarak postpartum 48. saatte başlar. Hipertansiyon doğum sonrası birinci veya ikinci haftada kötüleşebilir; ancak özellikle doğum sonrası 4 hafta içinde olmak üzere, çoğu kadının tansiyon değerleri 12 hafta içinde normale dönmektedir (109).

Antihipertansif tedavi hastalığın ilerlemesini önleyemez, ancak şiddetli hipertansiyonu ve sekellerini (felç ve plasental abrupsiyon gibi) önleyebilir (3).

15 dakika içinde tekrar ölçümle doğrulanan şiddetli hipertansiyon uygun olan ajanlardan biriyle derhal (30 ila 60 dakika içinde) tedavi edilmelidir (tablo 9). Antihipertansif ilaçlar eklampsiyi önlemez (3)

Tablo 6: Gebelikte kullanılabilen antihipertansif ilaçlar (3)

İlaç	Başlangıç dozu	Takip
Labetalol	2 dakika boyunca kademeli olarak 20 mg IV.	Kan basıncı ölçümünü 10 dakikalık aralıklarla tekrarlanır: *Kan basıncı 10 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 40 mg IV verilir. *Kan basıncı 20 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verilir. *Kan basıncı 30 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verilir. *Kan basıncı 40 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verilir. Verilebilecek maksimum doz 300 mg'dır. Hedef kan basıncı değerine ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçilir. Astım ve Kalp atış hızı dakikada <50 atımsa kaçınılmalıdır.
Hidralazin	1 ila 2 dakika boyunca kademeli olarak 5 mg IV verilir.	Kan basıncı ölçümü 20 dakikalık aralıklarla tekrarlanır: *Kan basıncı 20 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 5 veya 10 mg IV verilir. *Kan basıncı 40 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 5 ila 10 mg IV verilir. Verilebilecek maksimum doz, tedavi başına 20 ila 30 mg'dır. Hedef kan basıncı değerine ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçilmelidir.
Nikardipin (parenteral)	10 mg oral.	Kan basıncı ölçümü 20 dakikalık aralıklarla tekrarlanır: *Kan basıncı 20 dakikada hedefin üzerinde kalırsa, ilk cevaba bağlı olarak ağızdan 10 veya 20 mg verilir. *Kan basıncı 40 dakikada hedefin üzerinde kalırsa, önceki cevaba bağlı olarak ağızdan 10 veya 20 mg verilir. Hedef kan basıncı değerine ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçilir.
Nifedipine (Uzun salınımlı)	30 mg oral	Hedef kan basıncına 1 ila 2 saat içinde ulaşılmazsa, başka bir doz uygulanabilir. Hedef kan basıncı değerine ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçilir.

2.1.2.10.1. Şiddetli Olmayan Preeklampsi Yönetimi

Şiddetli olmayan PE'de sistolik kan basıncı <160 mmHg ve diyastolik kan basıncı <110 mmHg olarak tanımlanır. Gebeliği 34 hafta ve altı gebeliklerde anne ve bebek stabilse fetal olgunlaşma için ekspektan yaklaşım önerilir. Bununla birlikte, şiddetli hipertansiyon, ciddi maternal son organ disfonksiyonu veya fetal refahın güvence altına alınmayan testleri gelişirse, genellikle hızlı doğum önerilir (3).

Gebeliği 34 hafta ile 36 hafta +6 gün olan, şiddetli hastalık özellikleri olmayan preeklamptik hastalarda ekspektan yaklaşım önerilir. Gebeliği ≥37+0 hafta ve üstü term olup şiddetli preeklampsi kriterlerine sahip olmayan gebelerde doğum endikedir (3).

Yapılan çalışmalar elverişsiz bir serviksin indüksiyondan kaçınmak için bir neden olmadığını gösterdi (110,111).

2.1.2.10.2. Şiddetli Preeklampsi Yönetimi

Şiddetli hipertansiyon varlığında (sistolik basıncın ≥160 mmHg ve / veya diyastolik basıncın ≥110 mmHg) gebe hastaneye yatırılmalıdır. Uygun antihipertansif tedavi en kısa sürede, ideal olarak 30 ila 60 dakika içinde başlatılmalıdır. Gebeliği 34 haftadan büyük olup şiddetli seyreden preeklampsi vakalarında doğum endikedir (140). Doğum, Tablo 8 de sıralanan ciddi maternal komplikasyon riskini en aza indirir (3).

Seçilmiş bazı olgularda anne ve bebek stabilse, hasta yenidoğan yoğun bakım olan bir hastanede yakından izlenebilecekse ekspektan yaklaşım ≥24 haftalık ve <34 haftalık gebeliklerde yapılabilir. Ekspektan yaklaşım özellikle kortikosteroid yapılmasına, daha fazla fetal büyüme ve olgunlaşma için zaman sağlayabilir (3).

2.1.2.10.3. Ayakta veya Yatan Hasta Tedavi

İlk değerlendirme sonrası stabil olan ve ciddi preeklampsi özellikleri olmayan hastalar için ayaktan tedavi uygun bir seçenektir (113). Ayakta izlem yapılacak hastalar; hastalığın kötüleşme belirtileri hakkında yeterince bilgilendirilmeli ve bu hastaların acil bir durumda sağlık kuruluşuna kolay ulaşabilir bir yerde ikamet etmesi gerekir. Ayakta hasta izlemi ACOG tarafından da önerilmektedir (1).

Preeklamptik gebeler günde iki kez kan basıncı ölçümü yapmaları ve haftada iki kez fetal izlem ve labratuvar tetkik takibi için (trombosit sayısı, serum kreatinin seviyesi, karaciğer enzimleri) kontrol edilmelidir. İdrarda protein bakılan testlerin tanı konulduktan sonra, takipte yaralı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22,114,115).

Gebelik haftası 37 hafta+0 günden sonra serviks uyumuna bakılmaksızın doğum başlatılır. Fetomaternal komplikasyon varlığında (fetal testlerde bozukluk olması, erken membran rüptürü, dekoman gibi) daha erken haftada doğum endikedir (1).

Doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenir. Gözlemsel veriler, şiddetli hastalık özelliklerine sahip preeklampsi ortamında bile doğumu hızlandırma kararının acil sezaryen doğumunu zorunlu kılmadığını göstermektedir (1).

Yatak istirahatine dair kanıt bulunmadığından gereksizdir (116). Ayrıca, hastanede yatan gebe hastalarda artmış venöz tromboembolizm riski ile ilişkilendirilmiştir (117)

2.1.2.10.4. İntrapartum Yönetim

İntrapartum izlem tansiyon yüksekliğini ve komplikasyonlarını yakalama fırsatı sağlar. Rutin invaziv hemodinamik izlem (arteriyel kateterizasyon, santral venöz kateter yerleşimi) önerilmez (118).

2.1.2.10.5. Sıvı Desteği

Aşırı sıvı verilmesinden kaçınılmalı ve aldığı-çıkardığı takibi yapılmalıdır. Pulmoner ödem gibi komplikasyonların olmaması için yaklaşık 80 mL / saatte idame infüzyon, oral alımına izin verilmeyen bir hasta için genellikle yeterlidir (118).

2.1.2.10.6. Eklamptik Nöbet Proflaksisi

ACOG ciddi özelliklere sahip preeklampsili tüm hastalara intrapartum ve postpartum nöbet profilaksisi önermektedir (3).

10.000 hastayı değerlendiren en büyük randomize plasebo kontrollü çalışma olan MAGPİE çalışmasında (eklampsinin önlenmesi için magnezyum sülfat

denemesi); Mg profilaksisi eklampsi, abruptio plasenta ve anne ölümü riskini azalttığı gösterilmiştir(119).

Yapılan randomize çalışmaların meta-analizlerinde magnezyum sülfat, tekrarlayan nöbetleri önlemede diazepam ve fenitoinden daha güvenli ve daha etkili olduğu gösterilmiştir (120).

Magnezyum plasentayı serbestçe geçer; ancak yapılan randomize çalışmalarının metaanalizinde yenidoğanda magnezyum uygulamasının olumsuz bir sonucu gösterilmemiştir (121,122).

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda en yaygın magnezyum sülfat rejimi: Yükleme dozunun %10' luk bir çözeltiden 4 ila 6 g 20 dakika boyunca intravenöz olarak, ardından sürekli infüzyonun 1 ila 2 g / saatten verilmesidir. Doğumdan veya son nöbetten 24 saat sonrasına kadar devam edilir (3). Bu hastalarda magnezyum toksisitesinin belirti ile semptomları açısından yakından izlendiği ve herhangi bir anormallik saptanmadığı sürece serum magnezyum seviyelerini takip etmek gerekli değildir. Hasta magnezyum sülfat alırken her iki saatte bir vital bulguları izlenir ve art arda iki veri seti normal olana veya normale dönene kadar laboratuvar testlerini günlük olarak tekrarlanır (3).

Aşağıdaki durumlarda IV infüzyona devam edin

Solunum hızı > 16/dak

İdrar çıkışı > 25 ml/saat

Patellar refleksler mevcutsa

Eğer 4 saatte idrar çıkışı < 100 ml ise ve magnezyum toksisitesine dair başka bir belirti yoksa, IV infüzyonunu 0,5 g/saat'e düşürülmelidir.

Patellar refleksler baskılanmış ve solunum normalse, refleksler geri dönene ve magnezyum düzeyi talep edilene kadar daha fazla magnezyum sülfat dozuna ara verilmelidir.

Solunum depresyonu endişesi varsa, magnezyumu durdurulmalı, maskeyle oksijen verilmeli ve Kalsiyum glukonat (10 dakika boyunca 10 mL %10'luk çözelti) uygulanmalıdır.

Tablo 7: Maternal Serum MGSO4 Düzeyleri (123)

Magnezyum konsantrasyonu			Etki
mmol/L	mEq/L	mg/dl	
2–3.5	4–7	5–9	Terapotik aralık
>3,5	>7	>9	Pateller refleks kaybı
>5	>10	>12	Solunumsal paralizi
>12,5	>25	>30	Kardiyak arrest

Magnezyum sülfat antidotu kalsiyum glukonattır (3).

Postpartum Yönetim

Hipertansiyon tedavisi uygun şekilde yapılmalıdır. Erken taburculuk önerilmez, ilk 72 saat hastanede takip önerilir. Postpartum takip kan basıncı normale dönmeyen hastaların saptanması açısından önemlidir. Taburculuktan 7-10 gün sonra kontrol önerilir (125).

2.1.3. Süperempoze Preeklampsi

Önceden var olan, 'kronik hipertansiyon' tanısı mevcut bir gebede, Tablo 1'deki özelliklerden herhangi birinin eşlik etmesi durumuna 'süperempoze preeklampsi' denir. Bu gebede daha dirençli hipertansif durum mevcuttur (3).

Hipertansif olduğu bilinen bir gebede 20.gebelik haftasından sonra başlayan proteinüri (300 mg/24 saat) ya da gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş <100000/mm³, AST ve ALT düzeylerinde anormal yükselme süperimpoze preeklampsi tanısı koydurur (126).

2.1.4. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsisi olan kadında daha önce olmayan ve epilepsi, serebral arteriyel iskemi ve/veya enfarktüs, intrakraniyal kanama veya ilaç kullanımı gibi neden olabilecek diğer nörolojik durumlar olmadan, yeni başlangıçlı tonik-klonik,

fokal veya multifokal konvülziyonların varlığıyla tanımlanır (3). Eklampsinin oluşumunda beyin ödemi ve inlamasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (127).

Sıklıkla eklampsi öncesinde (vakaların%78-83'ü) baş ağrısı (şiddetli ve persistan oksipital veya frontal),vizüel semptomlar (bulanık görme, fotofobi gibi uyarıcı serebral irritasyon bulguları) ve epigastrik ağrı olabileceği gibi, uyarıcı semptom ya da bulgular olmadan da eklampsi görülebilir (128).

Eklampsi konvulsiyonlar doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonrada görülebilir. Sıklıkla doğumdan sonra ilk 48 saat içerisinde görülür. Ancak postpartum 10. güne kadar risk devam eder (3). Eğer nöbetler doğumdan 48-72 saat sonra başladıysa ya da magnezyum sülfat tedavisi sırasında meydana geldiyse ayırıcı tanılar akla gelmelidir (3).

Yapılan bir tersiyer merkez çalışmasında, gebelerin önemli bir kısmının (% 20-38) nöbet öncesi hipertansiyon veya proteinüri gibi klasik preeklampsi bulgularını göstermediği dikkat çekmiştir (129).

Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Eklampsi, özellikle düşük gelirli bölgelerde anne ölümünün önemli bir nedenidir (3).

Tablo 8: Eklampsi komplikasyonları (3)

EKLAMPSİ KOMPLİKASYONLARI
Travma
Plasental dekolman
Nörolojik bozukluklar
Aspirasyon
Pulmoner ödem
Akut böbrek yetmezliği
Kardiyak arrest
Maternal mortalite

Kalıcı nörolojik hasar nadir olmakla birlikte; özellikle tekrarlayan nöbetler ya da sitotoksik ödem veya enfarktüse yol açan, kontrol altına alınmamış ciddi hipertansiyon bazı kadınlarda bilişsel işlev veya hafıza kaybı gibi kısa ve uzun dönem sonuçlara neden olabilir. Eklampsi sonrası gebelerin yaklaşık dörtte birinde manyetik

rezonans görüntülemesinde kalıcı beyaz cevher kaybı olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu durum, önemli nörolojik defisitlere dönüşmemektedir (3,28).

2.2. ALBÜMİN

Aşırı plazma protein oksidasyonunun neredeyse tamamından sorumlu olan güçlü bir hücre dışı antioksidan olan albümin, serumun serbest radikal yakalama aktivitesinin %70'inden fazlasını oluşturur ve toksik moleküller için tampon görevi görür (130) .

Albümin üretiminde azalma veya fonksiyonunda bozukluk, onkotik kan basıncı dengesizleştirebilir, hormonların, yağ asitlerinin, metallerin ve ilaçların taşınmasının ihlaline neden olabilir. Albümin molekülünün N-ucu, nükleik asit, lipidler ve diğer proteinlerin yanı sıra metalleri de bağlar (13).

Gebeliğin üçüncü trimesterinde preeklampsi tanısıyla başvuran hastaların, kontrol grubundaki normotansif ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, preeklampsili hastaların tümünde Albümin değerleri 3,0 gm/dl'nin altında saptanmış ve serum albumin düzeylerinin preeklampsinin şiddetinin bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır (131).

Başka bir çalışmada hipoalbuminemi, preeklampsi gelişmesinde erken bir işaret olarak tanımlanabileceği bildirilmiştir (130).

2.3. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN

Albümin molekülünün özellikleri ve N- terminalinin yapısı oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (Serbest Hidroksil ve süperoksit radikalleri) üretimi ve asidoz ile ilişkili iskemik ataklar altında değişir. (12) Bu durum düşük pH'ın eşlik ettiği hipooksijenasyonla başlar. Bu koşullar altında özellikle bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için azaltılmış metal bağlama kapasitesine sahip, iskemik bir olayın başlamasından birkaç dakika sonra yükselen ve iskeminin kesilmesinden sonra birkaç saat boyunca yüksek kalan, proteinin metabolik bir varyantı olan iskemi ile modifiye edilmiş albümin (IMA) üretilir (13–15).

IMA akut koroner sendromun dışlanmasında erken bir belirteç olarak kullanılmak üzere ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (132). Molekül çoğunlukla iskeminin erken evrelerinde, nekrozdan önce yükselen

kardiyolojik olaylarda incelenir. İMA'nın iskemi karşısında etkili bir endojen yanıt olduğu, miyokardiyal hasarı önlediği veya miyosit nekrozunun boyutunu sınırladığı ileri sürülmektedir (132). IMA'nın bir biyobelirteç olarak diğer belirteçlere göre avantajı, iskemik koşulları daha erken aşamalarda tespit edebilme yeteneğidir (130).

ELISA üreticilerinin protokollerine göre ölçüm bulguları ng/mL cinsinden temsil edilir ve normal serumdaki IMA içeriği hakkında karşılaştırılabilir bilgiler verir (13).

Fizyolojik Hipokside IMA düzdeyleri: Orta derecede fiziksel aktivitenin neden olduğu iskemi genellikle kısa sürelidir ve genellikle önemli sonuçlar doğurmadan çözülür (132). IMA düzeyinin 1-5 dakika sonra başlangıç değerlerine geri döndüğü saptanmış (13).

Normal gebelikte IMA düzeyleri: Perinatolojide iskeminin varlığı ciddi ve bazen yıkıcı etkilere sahip olabileceğinden gebeliğin İMA düzeyleri üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (133).

Normal gebeliklerde erken trofoblast gelişimi için hipoksik bir intrauterin ortam gerekli görünmektedir. Trofoblast gelişiminin erken evrelerindeki fizyolojik hipoksi, onun invazif ve proliferatif özelliklerini belirler. Ayrıca hamilelik sırasında reaktif oksijen türlerinin üretiminde artış meydana gelir ve bu da trofoblastta oksidatif hasara ve fetal membran oluşumunun başlamasına yol açar. Bu bağlamda, iskemi ile modifiye edilmiş albüminin (IMA) anne serum seviyeleri yüksektir, bu da plasenta gelişimi ile ilişkili oksidatif stresi yansıtmaktadır (134).

Fetüse giden kan akışının azalması, yetersiz oksijenasyona, anaerobik metabolizmaya, asidoza ve son olarak İMA oluşumuna neden olur (133). İMA, hipoksik intrauterin ortamın bir belirteci olarak kullanılabilir (15).

Preeklampsi iskemi, plasentada artan serbest radikal oluşumu ve oksidatif stres ile ilişkili olduğundan maternal serum İMA'sı PE için potansiyel bir biyobelirteç olabilir (134-136).

Yapılan bir çalışmada Preeklampside protein oksidasyonu gösterilmiş ancak bu bulgu gebelikteki diğer hipertansif bozukluklarda (GHT) kanıtlanmamıştır (137).

İMA'nın yorumlanmasının albümine bağımlı olup olmadığını araştırmak için serumdaki toplam albümin konsantrasyonları ile İMA arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada (düşük albüminli (< veya =34 g/l) numuneler ve referans aralığı

dahilinde albüminli numuneler) İMA ile albümin arasında anlamlı negatif korelasyon görülmüş (15,138).

Başka bir çalışmada maternal serum IMA değerlerinin yanlış yorumlanmasını önlemek için, özellikle hipo veya hiperalbüminemisi olan bireylerde, ayarlama formüllerinin üretilmesi ve IMA/albümin oranının (IMAR katsayısı) kullanılması önerilmiştir (13,139).

Yine yapılan başka bir çalışmada preeklampsi ve sağlıklı gebelerde IMA - Düzeltimiş IMA düzeylerini karşılaştırılmış ve daha doğru sonuçlar için toplam albümin düzeylerinin 3 ile 5,5 g/dL arasında olması gerekirtiği sonucuna varılmıştır. (130) Özellikle albumin düzeyi düşük (<3,5 g/dL) olgularda İMA sonuçlarındaki değişim daha güçlü olmaktadır. Bu tespit özellikle normal albümin değeri aralığı normal yetişkin popülasyonundan daha düşük olan yenidoğanlar ve hamileler gibi özel popülasyonlarda çalışırken önem kazanmaktadır (130).

2.4. DOPPLER ULTRASON

Preeklamptik hastalarda sonografi fetal büyüme kısıtlaması ve oligohidramnios yakalamak için yapılır. Utero-plasental ve feto-plasental bozukluğa bağlı olarak Uterin arter (UtA), Umbilikal arter (UmA), Middle Serebral arter (MCA) ve Ductus venozus (DV) doppler ultrason bulgularında değişiklikler olur (140). Fetal gelişim geriliği ve oligohidramnios preeklampsinin ilk belirtisi olabilir ve tipik olarak ciddi uteroplasental yetmezliğin bir işaretidir (141).

Uterin arterlerde pulsatilite indeksinde (PI) ve dirençte (RI) artış olur, çentiklenme izlenebilir. Umbilikal arterde ise direnç artışı, diyastol sonu akımın olması ve/veya tersine dönmesi izlenebilir. Ductus venozusta derin a dalgası izlenmesi, a dalga kaybı veya ters a dalgası izlenmesi en ciddi anormalliklerdir ve kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir (1).

2.5. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Kan basıncı ölçümünde altın standart intraarteriyel kateterizasyondur ancak klinik pratikte civalı, aneroid ve elektronik manometrik ölçümler kullanılmaktadır. Nikolai Korotkoff arteryel pulsasyon seslerini beş fazda tanımlamıştır (142).

Faz I: En az iki ardışık atım boyunca duyulan net vuruş sesi - Sistolik kan basıncıdır.

Faz II: Vurma sesi yumuşar ve ıslık sesi eklenir

Faz III: Faz I'e benzer ancak vurma sesleri daha güçlüdür

Faz IV: Sesler boğuklaşır

Faz V: Tüm sesler kaybolur -Diyastolik kan basıncıdır.

Oskültasyon ile ölçümde manşonun basıncı azaltılmaya başlandıktan sonra sesin ilk duyulduğu an Korotkoff faz 1 sistolik kan basıncıdır. Ses duyulmaz olduğu anda okunan değer Korotkoff faz 5 diyastolik kan basıncıdır. Diyastolik kan basıncı çok düşükse seslerin hafiflemeye başladığı Korotkoff faz 4 diyastolik basınç kabul edilir (142).

İlk muayenede ölçüm iki koldan da yapılmalı, yüksek olan koldaki kan basıncı kan basıncı kabul edilmelidir. İzlemelerdeki kan basıncı ölçümleri tercihen sağ koldan yapılmalıdır (142).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, 28.08.2023 tarih; E-96317027-514.10-223034095 sayı numaralı etik kurul kararı ile uygunluğu onaylanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastalara herhangi bir tıbbi girişimde bulunulmadı ve araştırmaya özel ek risk bulunmamaktadır. Hastalardan yazılı ve sözlü olarak araştırmaya katılmak için onay alınmış olup bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldıktan sonra hastalar araştırmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya vaka grubu olarak, T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine Eylül 2023- Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arasındaki toplam 90 gebe araştırmaya dahil edilmiştir. Klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucu Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tanı kriterleri ile preeklampsi (n=30), gestasyonel hipertansiyon (n=30) tanısı konan ve Örneklem hesabına uygun kontrol grubu için sosyodemografik özellikleri ve sağlık geçmişi benzer gönüllü gebe (n=30) kadınlar araştırmaya dahil edilmiştir. Preeklampsi tanısı konan 30 hasta, ACOG'un şiddetli preeklampsi tanı kriterlerine göre şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi (n=15) ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi (n=15) olarak 2 gruba ayrıldı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum veya Perinatoloji Kliniğinde Preeklamsi ve Gestasyonel Hipertansiyon tanısı almak.

Kontrol grubu olarak benzer tarihlerde hastanemizde takip edilen gebeliği olan 18-45 yaş olgular olması

Yapılacak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınarak çalışmayı kabul etmiş gebeler

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

18 yaş altı

45 yaş üstü hastalar

Olgu kabulünde çalışmaya katılmayı reddeden olgular

Kan numunesi alımı, transferi ve saklanma koşulları uygun olmayan preparatlar

Çoğul gebeliği olanlar

IVF gebelik olanlar

20. Gebelik haftasından önce olanlar

Preeklamsi öyküsü olanlar

Kronik hipertansiyonu olanlar

Diyabetes Mellitus olanlar

Otoimmün hastalık öyküsü(SLE,AFAS) olanlar

Sigara içenler

Karaciğer fonksiyon testlerini ve trombosit sayısını etkileyebilecek ilaç kullanımı veya hastalığı olan gebeler

Çalışma grubundaki hastaların demografik verileri (maternal yaş, gravide, parite, BMI); klinik ve labratuvar özellikleri (gebelik haftası, tanı haftası, doppler bulguları, Albümin düzeyi, spot idrar proten/kreatinin oranı, hemogram değerleri, biyokimya değerleri, kuagülasyon değerleri, komorbidite durumu, maternal sistolik ve diyastolik kan basıncı); hastanemiz hbys kayıtlarından tespit edildi ve çalışmaya dahil edildi.

Kan basıncının doğru ölçümü için, Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESH/ESC) arteriyel hipertansiyon yönetimi kılavuzlarını izlendi. Giysi üzerinden tansiyon ölçülmedi. Ölçümden 30 dk önce kafein almadı ve yemek yemedi. En az 5 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda ölçüm yapıldı. Tansiyon aletinin manşonu kolun en az %80 ini kapladı, manşon genişliği kol uzunluğunun üçte ikisi kadardı ve manşon kalp seviyesinde tutuldu. Brakial arteryel ölçümde radyal nabız pulsasyonu kaybolduktan sonra 20-30 mm Hg daha manşon şişirilip sonrasında 2-4 mm Hg/saniye hızında indirildi.

Kontrol grubundaki dışlama kriterlerine uygun, benzer özellik gösteren gebelerde ölçülen tüm arteriyel kan basıncılar normal saptandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere Umblikal arter (UmA), çift taraflı Uterin arter (UtA),Middle Serebral arter (MCA) ve Ductus venozus (DV) doppler incelemeleri yapıldı. Ultrason ve Doppler incelemeleri Hıthachı marka ARIETTA 850 model ultrason cihazı kullanılarak, tek bir araştırmacı (SÖ) tarafından yapıldı.

Umblikal arter (UA), Uterin arter (UtA),Middle Serebral arter (MCA) ve Ductus venozus (DV) dopler ultrasonografisi sonucu elde edilen indeks değerlerinin değerlendirilmesi için normogram tabloları kullanıldı. UA de direnç artışı, diastolik akım kaybı veya ters akım varlığı, UtA de diyastolik çentik (tek taraflı veya iki taraflı) varlığı, DV de derin a dalgası, a dalga kaybı veya ters a dalgası izlenmesi patolojik olarak değerlendiridi.

Albümin, rutin klinik biyokimya laboratuvarımızda bir Vitros kolorimetrik analiz cihazında Bromocresol Green ile standart laboratuvar teknikleri kullanılarak ölçüldü.

Rel Assay Diagnostics marka IMA testi Otomatik bir biokimya kitidir. Rel Assay Diagnostics laboratuarında Selectra model otoanalizörde otomatik olarak çalışılmış ve konsatrsasyon sonuç otomatik olarak elde edilmiştir. Çalışılılan materyal likit haldedir. Cihazın programlanması testin çalışma özelliklerine göre yapılmıştır.

3.1. ÖRNEKLEM HESABI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün hesabı ve güç analizi G*Power3.1 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Preeklamsi, Gestasyonel Hipertansiyon ve sağlıklı gebelerin grup analizi için etki büyüklüğü 0.35, alfa hata olasılığı 0.05, güç 0.8 ve grup sayısı 3 olarak kabul edildi. Analizi için gereken toplam örneklem sayısı 84 olarak hesaplandı.

3.2. YÖNTEMLER

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma değerleri ile verilmiş olup, iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi, üç veya daha fazla bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan(minimum-maksimum) değerleri ile verilmiş olup, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) değerleri ile verilmiş olup, karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler

Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Cut-off değeri hesaplanması amacı ile ROC analizi yapılmıştır. Youden j indeksi ile optimal kesim değer, %95 güven aralığı ve eğri altındaki bölge (AUC) hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi α=0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 9: Araştırma Kapsamında Yer Alan Grupların Yaş, BMI, Gebelik Haftası, Gravida, Parite ve Abort Durumları Bakımından İncelenmesi

	Grup	N	Ort.±SS*/ Medyan(Min-Maks)**	F/Ki-Kare	p değeri	Fark
Yaş*	Preeklampsi	30	30,4±6	2,011	0,140	
	Gestasyonel Hipertansiyon	30	28,93±6,46			
	Kontrol	30	27,4±4,78			
BMI*	Preeklampsi	29	30,23±4,87	4,793	0,011	2>3
	Gestasyonel Hipertansiyon	30	31,71±5,12			
	Kontrol	29	27,98±3,87			
Gebelik Haftası**	Preeklampsi	30	28,5(21-31)	11,909	0,003	2>1
	Gestasyonel Hipertansiyon	30	31,5(20-34)			
	Kontrol	30	29,5(21-34)			
Gravida**	Preeklampsi	30	2(1-7)	0,563	0,755	
	Gestasyonel Hipertansiyon	30	2(1-6)			
	Kontrol	30	2(1-5)			
Parite**	Preeklampsi	30	1(0-4)	0,354	0,838	
	Gestasyonel Hipertansiyon	30	1(0-2)			
	Kontrol	30	0,5(0-4)			
Abort**	Preeklampsi	30	0(0-2)	0,070	0,966	
	Gestasyonel Hipertansiyon	30	0(0-3)			
	Kontrol	30	0(0-3)			

*p<0,05, *Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), **Kruskal Wallis H Testi*

Araştırma kapsamında yer alan gruplar BMI ve gebelik haftası değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (p<0,05) Gestasyonel hipertansiyon grubunda yer alan katılımcıların BMI değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir. Gestasyonel hipertansiyon grubunda yer alan katılımcıların gebelik haftası değerleri preeklampsi grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Gruplar yaş, gravida, parite ve abort öyküsü bakımından ise anlamlı farklılık göstermemektedir. (p>0,05)

Tablo 10: Araştırma Kapsamında Yer Alan Preeklampsi, Gestasyonel hipertansiyon ve Kontrol Grubunda Yer Alan Katılımcıların İMA, Düzeltilmiş İMA, Albümin, MCA PI, Ductus Venozus PI, Umblikal arter PI, Bilateral Uterin Arter PI, Maksimum Sistolik Tansiyon, Maksimum Diastolik Tansiyon, Ortalama Sistolik Tansiyon ve Ortalama Diastolik Tansiyon Değerleri Bakımından İncelenmesi

		N	Ort.±SS*/Medyan (Min-Maks)**	F*/Ki-Kare**	p değeri	Fark
İMA**	Preeklampsi	30	55,9(8,7-76,7)	1,763	0,414	
	Gestasyonel	30	60,25(6,3-98,7)			
	Kontrol	30	52,95(3,2-95,9)			
Düzeltilmiş İMA**	Preeklampsi	30	1,86(0,24-1,65)	8,437	0,015	1>3
	Gestasyonel	30	1,65(0,19-2,74)			
	Kontrol	30	1,41(0,09-2,33)			
Albümin*	Preeklampsi	30	31,37±4,57	25,962	<0,001	2,3>1
	Gestasyonel	30	36,07±2,05			
	Kontrol	30	37,03±2,61			
MCA PI**	Preeklampsi	30	1,49(0,68-2,59)	3,685	0,158	
	Gestasyonel	30	1,69(0,97-2,6)			
	Kontrol	30	1,53(0,52-2,1)			
Ductus Venozus PI**	Preeklampsi	30	0,6(0,24-1,83)	1,278	0,528	
	Gestasyonel	30	0,58(0,02-0,92)			
	Kontrol	30	0,53(0,21-1,42)			
UmAPI**	Preeklampsi	30	1,45(0,78-2,59)	33,488	<0,001	1>2,3
	Gestasyonel	30	0,93(0,63-1,42)			
	Kontrol	30	0,95(0,49-2,2)			

Bilateral Uterin Arter PI**	Preeklampsi	30	1,55(0,91-2,69)	39,381	<0,001	1>2,3
	Gestasyonel	30	0,91(0,55-2,65)			
	Kontrol	30	0,90(0,61-1,76)			
Maksimum Sistolik Tansiyon**	Preeklampsi	30	151(120-200)	52,055	<0,001	1,2>3
	Gestasyonel	30	142(110-162)			
	Kontrol	30	110(90-124)			
Maksimum Diastolik Tansiyon*	Preeklampsi	30	95,67±12,82	55,118	<0,001	1>2>3
	Gestasyonel	30	84,43±10,72			
	Kontrol	30	68,07±5,95			
Ortalama Sistolik Tansiyon*	Preeklampsi	30	140,27±13,42	48,561	<0,001	1>2>3
	Gestasyonel	30	130,53±13,69			
	Kontrol	30	109,77±0,07			
Ortalama Diastolik Tansiyon*	Preeklampsi	30	87,07±9,44	44,09	<0,001	1>2>3
	Gestasyonel	30	78,8±7,8			
	Kontrol	30	68,07±5,95			

*p<0,05, *Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), **Kruskal Wallis H Testi*

Araştırma kapsamında yer alan gruplar düzeltilmiş İMA, albümin, UmAPI, bilateral uterin arter PI, maksimum sistolik tansiyon, maksimum diastolik tansiyon, ortalama sistolik tansiyon ve ortalama diastolik tansiyon değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) Preeklampsi grubunda yer alan katılımcıların düzeltilmiş IMA değerleri kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubunda yer alan katılımcıların albümin değerleri preeklampsi grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Preeklampsi grubunda yer alan katılımcıların UmAPI ve bilateral uterin arter PI değerleri gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gruplarında yer alan katılımcıların maksimum sistolik tansiyon değerleri kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Preeklampsi grubunda yer alan katılımcıların maksimum sistolik tansiyon, ortalama sistolik tansiyon ve ortalama diastolik tansiyon değerleri en yüksek, kontrol grubunda yer alan katılımcıların ise en düşüktür.

Tablo 11: Araştırma Kapsamında Yer Alan Preeklampsi, Gestasyonel hipertansiyon ve Kontrol Grubunda Yer Alan Katılımcıların Umblikal Arter Değişiklikleri ve Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch Durumları Bakımından İncelenmesi

			Grup			p
			Preeklampsi	Gestasyonel	Kontrol	değeri
Umblikal Arter Değişiklikleri	Normal	n	11	29	29	<0,001
		%	36,70%	96,70%	96,70%	
	Direnç Artışı	n	7	1	1	
		%	23,30%	3,30%	3,30%	
	Diastolik Akım Kaybı	n	10	0	0	
		%	33,30%	0,00%	0,00%	
	Reverst Akım Varlığı	n	2	0	0	
		%	6,70%	0,00%	0,00%	
Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch	Yok	n	12	26	27	<0,001
		%	40,0%	86,7%	90,0%	
	Var	n	18	4	3	
		%	60,0%	13,3%	10,0%	

p<0,05, Pearson Ki-Kare Analizi

Araştırma kapsamında yer alan gruplar umblikal arter değişiklikleri ve bilateral uterin arterde diastolik notch durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (p<0,05) Preeklampsi grubunda yer alan katılımcılarda normal umblikal arter değişikliği görülme oranı gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna kıyasla daha düşük; direnç artışı, diastolik akım kaybı ve reverst akım varlığı görülme oranı ise daha yüksektir. Preeklampsi grubunda yer alan katılımcılarda bilateral arterde diastolik notch görülme oranı gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir.

Tablo 12: Araştırma Kapsamında Yer Alan Şiddetli-Ağır Preeklampsi ve Hafif Preeklampsi Görülen Katılımcıların İMA, Düzeltilmiş İMA, Albümin, MCA PI, Ductus Venozus PI, UmAPI ve Bilateral Uterin Arter PI Değerleri Bakımından İncelenmesi

	Preeklampsi Derecesi	N	Ort.±SS*/Medyan(Min-Maks)**	F*/Ki-Kare**	p değeri
İMA**	Şiddetli-Ağır	15	56,6(8,7-76,1)	-0,228	0,820
	Hafif	15	55,3(11,9-76,7)		
Düzeltilmiş İMA**	Şiddetli-Ağır	15	1,87(0,24-2,3)	-0,083	0,934
	Hafif	15	1,84(0,38-2,76)		
Albümin**	Şiddetli-Ağır	15	32(21-35)	-0,48	0,631
	Hafif	15	30(26-45)		
MCA PI*	Şiddetli-Ağır	15	1,56±0,59	-0,121	0,905
	Hafif	15	1,58±0,3		
UmAPI*	Şiddetli-Ağır	15	1,58±0,44	1,132	0,267
	Hafif	15	1,39±0,5		
Bilateral Uterin Arter PI*	Şiddetli-Ağır	15	1,63±0,41	-0,582	0,565
	Hafif	15	1,73±0,56		

*p<0,05, *Bağımsız Örneklem t-Testi, **Mann Whitney U Testi*

Şiddetli-ağır preeklampsi ve hafif preeklampsi görülen katılımcılar değişkenler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (p>0,05)

Tablo 13: Araştırma Kapsamında Yer Alan Şiddetli-Ağır Preeklampsi ve Hafif Preeklampsi, Görülen Katılımcıların Umblikal Arter Değişiklikleri ve Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch Durumları Bakımından İncelenmesi

			Preeklampsi Derecesi		p değeri
			Şiddetli-Ağır	Hafif	
Umblikal Arter Değişiklikleri**	Normal	n	4	7	0,643
		%	26,70%	46,70%	
	Direnç Artışı	n	5	2	
		%	33,30%	13,30%	
	Diastolik Akım Kaybı	n	5	5	
		%	33,30%	33,30%	
	Reverst Akım Varlığı	n	1	1	
		%	6,70%	6,70%	
		%	66,70%	80,00%	
Bilateral Uterin Arterlerde Diastolik Notch*	Yok	n	6	6	1,000
		%	40,0%	40,0%	
	Var	n	9	9	
		%	60,0%	60,0%	

*p<0,05, *Pearson Ki-Kare Analizi, **Fisher'ın Kesin Ki-Kare Analizi*

Araştırma kapsamında yer alan şiddetli-ağır preeklampsi ve hafif preeklampsi görülen katılımcılar umblikal arter değişiklikleri ve bilateral uterin arterde diastolik notch durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (p>0,05)

Tablo 14: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların İMA Değerleri ile MCA PI, Ductus Venozus PI, UmAPI, Bilateral Uterin Arter PI, Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, Yaş, BMI ve Gebelik Haftası Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		İMA
MCA PI	r	0,018
	p	0,867
Ductus Venozus PI	r	0,026
	p	0,804
UmAPI	r	0,086
	p	0,418
	p	0,680
Bilateral Uterin Arter PI	r	0,068
	p	0,524
Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı	r	-0,038
	p	0,721
Yaş	r	-0,059
	p	0,580
BMI	r	0,128
	p	0,229
Gebelik Haftası	r	-0,016
	p	0,881

p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların İMA değerleri ile mca PI, ductus venozus PI, UmAPI, bilateral uterin arter PI, spot idrarda protein/kreatinin oranı, yaş, BMI ve gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. (p>0,05)

Tablo 15: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların İMA Değerlerinin Umblikal Arter Değişiklikleri, Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch, IUGR ve AFİ Durumları Bakımından İncelenmesi

		N	Medyan(Min-Maks)	Z*/Ki-Kare**	p değeri
Umblikal Arter Değişiklikleri**	Normal	69	54,7(3,2-98,7)	5,484	0,140
	Direnç Artışı	9	63,2(19,2-95,9)		
	Diastolik Akım Kaybı	10	56,55(8,7-76,7)		
	Reverst Akım Varlığı	2	68,65(62,7-74,6)		
Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch*	Yok	65	55,6(3,2-98,7)	-0,239	0,811
	Var	25	56,6(8,7-77,6)		
IUGR Durumu*	IUGR	22	57,9(8,7-78,6)	0,408	0,523
	Normal	68	55,65(3,2-98,7)		
AFİ Durumu**	Oligo	5	65,4(3,2-98,7)	2,696	0,260
	Normal	83	56,1(3,2-98,7)		
	Poli	2	31,55(11,9-51,2)		

*p<0,05, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis H Testi*

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların İMA değerleri umblikal arter değişiklikleri, bilateral uterin arterde diastolik notch, IUGR ve AFİ durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (p>0,05)

Tablo 16: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların Düzeltilmiş İMA Değerleri ile MCA PI, Ductus Venozus PI, UmAPI, Bilateral Uterin Arter PI, Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, Yaş, BMI ve Gebelik Haftası Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Düzeltilmiş İMA
MCA PI	r	0,019
	p	0,859
Ductus Venozus PI	r	0,044
	p	0,679
UmAPI	r	,276**
	p	0,009
	p	0,091
Bilateral Uterin Arter PI	r	0,203
	p	0,055
Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı	r	0,192
	p	0,07
Yaş	r	-0,003
	p	0,979
Bmı	r	0,085
	p	0,423
Gebelik Haftası	r	-0,08
	p	0,453

p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların düzeltilmiş İMA değerleri ile mca PI, ductus venozus PI, UmAPI, bilateral uterin arter PI, spot idrarda protein/kreatinin oranı, yaş, BMI ve gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. (p>0,05)

Tablo 17: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların Düzeltilmiş İMA Değerlerinin Umblikal Arter Değişiklikleri, Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch, IUGR ve AFİ Durumları Bakımından İncelenmesi

		N	Medyan(Min-Maks)	Z*/Ki-Kare**	p değeri	Fark
Umblikal Arter Değişiklikleri**	Normal	69	1,52(0,09-2,74)	16,657	0,001	1>2
	Direnç Artışı	9	2,03(0,64-2,33)			
	Diastolik Akım Kaybı	10	1,81(0,24-2,31)			
	Reverst Akım Varlığı	2	2,43(2,09-2,76)			
Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch*	Yok	65	1,57(0,09-2,76)	-0,982	0,326	
	Var	25	1,71(0,24-2,31)			
IUGR Durumu*	IUGR	22	1,78(0,24-2,76)	-1,296	0,195	
	Normal	68	1,56(0,09-2,74)			
AFİ**	Oligo	5	1,87(0,84-2,76)	1,763	0,414	
	Normal	83	1,57(0,09-2,74)			
	Poli	2	1,15(0,41-1,89)			

*p<0,05, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis H Testi*

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların düzeltilmiş İMA değerleri umblikal arter değişikliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (p<0,05) Umblikal arter değişiklik durumu normal olan katılımcıların düzeltilmiş İMA değeri umblikal arter değişiklik durumu direnç artışı olan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Düzeltilmiş İma değerleri diğer değişkenler bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (p>0,05)

Tablo 18: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların Albümin Değerleri ile MCA PI, Ductus Venozus PI, UmAPI, Bilateral Uterin Arter PI ve Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Albümin
MCA PI	r	0,142
	p	0,181
Ductus Venozus PI	r	-0,08
	p	0,454
UmAPI	r	-,468**
	p	<0,001
	p	<0,001
Bilateral Uterin Arter PI	r	-0,398**
	p	<0,001
Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı	r	-,625**
	p	<0,001

p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların albümin değerleri ile UmAPI (r=-0,468), bilateral uterin arter PI (r=0,398) ve spot idrarda protein/kreatinin oranı (r=-0,625) arasında orta derecede negatif doğrusal ilişki bulunmaktadır. (p<0,05) Katılımcıların albümin değerleri arttıkça UmAPI, bilateral uuterin arter PI ve spot idrardaki protein/kreatinin oranı azalmaktadır. Ya da diğer bir ifade ile katılımcıların UmAPI, bilateral uterin arter PI ve spot idrardaki protein/kreatinin oranı arttıkça albümin değerleri azalmaktadır.

Tablo 19: Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların Albümin Değerlerinin Umblikal Arter Değişiklikleri, Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch, IUGR ve AFİ Durumları Bakımından İncelenmesi

		N	Medyan (Min-Maks)	Z*/ Ki-Kare**	p değeri	Fark
Umblikal Arter Değişiklikleri**	Normal	69	36(26-45)	24,107	<0,001	1>2,3
	Direnç Artışı	9	30(21-41)			
	Diastolik Akım Kaybı	10	32,5(26-38)			
	Reverst Akım Varlığı	2	28,5(27-30)			
Bilateral Uterin Arterde Diastolik Notch*	Yok	65	36(26-41)	-2,537	0,011	
	Var	25	33(21-45)			
IUGR Durumu*	IUGR	22	32,5(21-39)	-2,941	0,003	
	Normal	68	36(26-45)			
AFİ**	Oligo	5	37(26-38)	4,583	0,101	
	Normal	83	35(21-45)			
	Poli	2	28(27-29)			

*p<0,05, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis H Testi*

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların albümin değerleri umblikal arter değişikliği, bilateral uterin arterde diastolik notch ve IUGR durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (p<0,05) Umblikal arter doppleri normal olan katılımcıların albümin değerleri umblikal arterde direnç artışı yada diastolik akım kaybı olan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Bilateral uterin arterde diastolik notch olmayan katılımcıların albümin değerleri olan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. IUGR durumu normal olan katılımcıların albümin değerleri IUGR olan katılımcılara kıyasla daha yüksektir.

Tablo 20: Araştırma Kapsamında Yer Alan Preeklampsi ve Gestasyonel Hipertansiyon Gruplarını Ayırt Etmede Düzeltilmiş İMA, Albümin, UmAPI ve Bilateral Uterin Arter PI Ölçümlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları

	AUC(%95 Güven Aralığı)	p değeri
Düzeltilmiş İMA	0,611(0,466-0,756)	0,139
Albümin	0,860(0,757-0,963)	<0,001
UmAPI	0,894(0,814-0,975)	<0,001
Bilateral Uterin Arter PI	0,884(0,793-0,975)	<0,001

Albümin değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,860 olarak (%95 Güven Aralığı: (0,757-0,963) saptanmış olup preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gruplarını ayırt etmede albümin değerlerine ait en iyi kesim noktası 33,5 olarak tespit edilmiştir. Albümin değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 73,3%, spesifisitesi 93,3%'dür.

UmAPI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,894 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,814-0,975) saptanmış olup preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gruplarını ayırt etmede UmAPI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,055 olarak tespit edilmiştir. UmAPI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 83,3%, spesifisitesi 80%'dir.

Bilateral Uterin Arter PI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,884 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,793-0,975) saptanmış olup preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gruplarını ayırt etmede Bilateral Uterin Arter PI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,23 olarak tespit edilmiştir. Bilateral Uterin Arter PI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 83,3%, spesifisitesi 83,3%'dür.

Albümin≤33,5, UmAPI>1,05, Bilateral Uterin Arter PI>1,23 olan katılımcılar preeklampsi grupta yer almaktadır.

Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gruplarını ayırt etmede Düzeltilmiş İMA değerlerine ilişkin cut-off değeri belirlenememiştir. (p>0,05)

Tablo 21: Araştırma Kapsamında Yer Alan Preeklampsi ve Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede Düzeltilmiş İMA, Albümin, UmAPI, ve Bilateral Uterin Arter PI Ölçümlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları

	AUC(%95 Güven Aralığı)	p değeri
Düzeltilmiş İMA	0,700(0,562-0,838)	0,008
Albümin	0,885(0,795-0,975)	<0,001
UmAPI	0,854(0,758-0,951)	<0,001
Bilateral Uterin Arter PI	0,931(0,868-0,993)	<0,001

Düzeltilmiş İMA değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,700 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,562-0,838) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede Düzeltilmiş İMA değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,67 olarak tespit edilmiştir. Düzeltilmiş İMA değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 63,3%, spesifisitesi 80%'dir.

Albümin değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,885 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,795-0,975) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede albümin değerlerine ait en iyi kesim noktası 34,5 olarak tespit edilmiştir. Albümin değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 80%, spesifisitesi 83,3%'dür.

UmAPI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,854 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,758-0,951) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede UmAPI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,14 olarak tespit edilmiştir. UmAPI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 73,3%, spesifisitesi 83,3%'dür.

Bilateral Uterin Arter PI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,931 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,868-0,993) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede Bilateral Uterin Arter PI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,202 olarak tespit edilmiştir. Bilateral Uterin Arter PI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 87%, spesifisitesi 90%'dir.

Düzeltilmiş İMA>1,67, Albümin≤34,5, UmAPI>1,14 ve Bilateral ortalama Uterin Arter PI>1,202 olan katılımcılar preeklampsi grupta yer almaktadır.

Tablo 22: Araştırma Kapsamında Yer Alan Gestasyonel Hipertansiyon ve Kontrol Gruplarını Ayırt Etmede Düzeltilmiş İMA, Albümin, UmAPI ve Bilateral Uterin Arter PI Ölçümlerine İlişkin ROC Analizi Sonuçları

	AUC(%95 Güven Aralığı)	p değeri
Düzeltilmiş İMA	0,640(0,498-0,782)	0,062
Albümin	0,599(0,452-0,745)	0,188
UmAPI	0,471(0,322-0,619)	0,695
Uterin Arter PI	0,488(0,340-0,636)	0,871

Gestasyonel hipertansiyon ve kontrol gruplarını ayırt etmede Düzeltilmiş İMA, Albümin, UmAPI, ve Bilateral Uterin Arter PI değerlerine ilişkin cut-off değeri belirlenememiştir. ($p>0,05$)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda maternal serum IMA düzeyleri gruplar arasında anlamsız saptanmıştır.

Düzeltilmiş İMA PE'yi kontrol grubundaki sağlıklı gebe olgularından ayırt etmiştir. Düzeltilmiş İMA değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,700 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,562-0,838) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede düzeltilmiş İMA değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,67 olarak tespit edilmiştir. Düzeltilmiş İMA değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 63,3%, spesifisitesi 80%'dir.

Düzeltilmiş İMA, PE ve GHT olgularını birbirinden ayırt etmemektedir. Ayrıca Düzeltilmiş İMA, GHT ve kontrol grubunu da birbirinden ayırt edememiştir. Çalışmamızda IMA ve Düzeltilmiş İMA ile PE şiddeti, yaş, BMI, gebelik haftası ve spot idrar protein/kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Düzeltilmiş IMA düzeyleri ile Umblikal arter PI değeri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Umblikal arter doppleri normal olan katılımcıların düzeltilmiş İMA değeri umblikal arter dopplerinde direnç artışı olan katılımcılara kıyasla daha yüksektir.

Albümin PE'yi GHT ve kontrol grubundan ayırt etmiştir. Preeklamptik olguların albümin düzeyleri GHT ve kontrol grubunda yer alan olgulara kıyasla daha düşük saptanmıştır. Albümin değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,860 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,757-0,963) saptanmış olup preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gruplarını ayırt etmede albümin değerlerine ait en iyi kesim noktası 33,5 olarak tespit edilmiştir. Albümin değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 73,3%, spesifisitesi 93,3%'dür. Albümin değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,885 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,795-0,975) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede albümin değerlerine ait en iyi kesim noktası 34,5 olarak tespit edilmiştir. Albümin değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 80%, spesifisitesi 83,3%'dür.

Çalışmamızda Albümin ile PE şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Albümin düzeyleri ile umblikal arter PI (UmA PI) ve bilateral uterin arter PI (UtA PI) değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Katılımcıların albümin değerleri arttıkça UmA PI, bilateral UtA PI değerleri azalmaktadır. Diğer bir ifade ile albümin düzeyleri azaldıkça katılımcıların UmA ve Bilateral Ut.A doppler bulgularında bozukluklar gözlenmektedir.

Albümin düzeyleri ile IUGR arasında anlamlı ilişki saptanmış olup IUGR olmayan katılımcıların albümin değerleri IUGR olan katılımcılara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Albümin düzeyleri ile amniyotik mayi düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Albümin ile spot idrardaki protein/kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki saptanmış olup albümin azaldıkça spot idrardaki protein/kreatinin oranı artmaktadır.

Umblikal arter doppler bozuklukları ve PI değerleri PE'yi GHT ve kontrol grubundan ayırt etmiştir. Gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna kıyasla preeklampsi grubunda yer alan katılımcılarda, normal umblikal arter doppler bulguları görülme oranı daha düşük; direnç artışı, diastolik akım kaybı ve revers akım görülme oranı ise daha yüksektir. Gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna kıyasla Preeklampsi grubunda yer alan katılımcılarda, UmAPI değerleri anlamlı olarak daha yüksektir.

UmAPI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,894 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,814-0,975) saptanmış olup preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gruplarını ayırt etmede UmAPI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,055 olarak tespit edilmiştir. UmAPI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 83,3%, spesifisitesi 80%'dir. UmAPI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,854 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,758-0,951) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede UmAPI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,14 olarak tespit edilmiştir. UmAPI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 73,3%, spesifisitesi 83,3%'dür.

Uterin arterde bilateral diastolik notch saptanması ve PI değerleri PE'yi GHT ve kontrol grubundan ayırt etmiştir. Gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna kıyasla preeklampsi grubunda yer alan katılımcılarda, bilateral uterin arterde diastolik notch görülme oranı anlamlı olarak daha yüksektir. Gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna kıyasla Preeklampsi grubunda yer alan katılımcılarda, bilateral uterin arter PI değerleri anlamlı olarak daha yüksektir.

Bilateral ortalama uterin arter PI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,884 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,793-0,975) saptanmış olup preeklampsi ve gestasyonel gruplarını ayırt etmede Bilateral uterin arter PI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,23 olarak tespit edilmiştir. Uterin arter PI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 83,3%, spesifisitesi 83,3%'dür. Bilateral ortalama uterin arter PI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,931 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,868-0,993) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede uterin arter PI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,202 olarak tespit edilmiştir. Uterin arter PI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 87%, spesifisitesi 90%'dir.

Ancak PE şiddeti ile Umblikal arter dopler bozuklukları, Umblikal arter PI, Uterin arter dopler bozuklukları (tek taraflı veya bilateral notch varlığı) ve Uterin arter PI değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

PE, GHT ve kontrol grubu arasında MCA PI değerleri anlamlı farklılık göstermedi. Ayrıca MCA PI ile PE şiddeti, IMA, Düzeltilmiş IMA, Albümin, doppler değişiklikleri ve PI değerleri arasında ilişki saptanmadı.

Maxımum sistolik tansiyon PE ve GHT yi kontrol grubundan ayırt edebilirken, maxımum diastolik tansiyon PE ve GHT yi birbirinden ve kontrol grubundan ayırt edebilmektedir.

Ortalama sistolik ve diastolik tansiyon düzeyleri PE ve GHT yi birbirinden ve kontrol grubundan ayırt edebilmektedir.

Papageoghiour ve ark. tarafından ilk trimesterde yapılan çalışmada, preeklampsi gelişen kadınlarda serum IMA'sında erken bir artış, yani 11-12. gebelik haftalarında bir artış bulmuşlardır. Preeklampsi başlangıcından birkaç ay önce yani ilk trimesterde bakılan serum IMA düzeylerinde önemli bir artış olduğunu bulmuşlardır. Preeklampside bu artış doğuma kadar muhafaza edildiği gösterilmiştir (12).

John ve ark. 2022 yılında yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında 18-45 yaş arası, 20. gebelik haftası ve üzeri gebeliği olan gestasyonel hipertansiyon (GHT) (n=20) tanılı ve kontrol grubu olarak normotansif gebe (n=30) de ortalama serum IMA düzeylerini araştırmış ve bizim çalışmamızdan farklı olarak, kontrollere kıyasla gebelik hipertansiyonu (GHT) vakalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (143). John ve ark. nın çalışması incelendiğinde bu durumun sebebi çalışmada gruplar arasında demografik veriler açısından anlamlı farklılık izlenmesi ve olgu sayısının az

olması olabilir. Çalışmada gruplar albümine normalize IMA (Düzeltilmiş IMA) düzeyleri açısından değerlendirilmemiştir.

Van Rijn ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada <34 gebelik haftasında Preeklampside (n=12), sağlıklı gebelerde (n=12) ve gebe olmayan kontrol grubunda (n=12) serum iskemi modifiye albümin düzeylerini karşılaştırmıştır. PE ve sağlıklı gebe gruplarında, gebe olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek serum IMA düzeyleri saptamıştır. Bizim çalışmamız ile benzer olarak PE grubu ile normal gebe grubunda benzer IMA değerleri saptanmış, anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (135). Ancak çalışmada gruplar albümine normalize IMA (Düzeltilmiş IMA) düzeyleri açısından değerlendirilmemiş ve olgu sayısı azdır.

Gafsou ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada 30. gebelik haftasındaki preeklamptik kadınlarda (n=20), sağlıklı gebe kadınlarda (n=19), ve gebe olmayan sağlıklı kadınlarda (n=22) serum IMA konsantrasyonları ve albümine normalize edilen İMA (İMA/alb) karşılaştırmış. Bizim çalışmamız ile benzer olarak IMA/alb PE de, sağlıklı gebe kadınlar ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak IMA sağlıklı gebe kadınlar ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (136). Çalışma incelendiğinde bu durumun sebebi Gafsou ve ark.'nın çalışmasında, preeklamptik hasta grubunda 14 gebenin ve kontrol grubundan 5 gebenin 35. Gebelik haftası üzerinde olması olabilir. Ayrıca PE grubu ortalama platelet düzeyinin 100 bin ve doğumdaki ortalama gebelik haftasının 31. gebelik haftası olduğu görülmüştür. Dolayısıyla preeklampsi grubunun şiddetli özellik gösteren vakalar arasından şeçilmesi olabilir.

Vyakaranam ve ark. 2015 yılında yaptıkları ≥32 haftalık gebe PE (n=19), GHT (n=18), kontrol grubu normotansif gebe (n=19) kadınlar dahil edildiği bir pilot çalışmada; gebeliğin hipertansif bozukluklarını (PE,GHT) normal gebelikten ayırmada bir belirteç olarak anne serumu iskemi modifiye albümin (IMA)'ın etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak PE ve GHT'de oksidatif stres belirteci olan serum IMA'nın yükseldiğini göstermişlerdir. Serum IMA düzeyleri PE'de, GHT ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12). Vyakaranam ve ark. çalışması incelendiğinde tüm preeklampsi olgularının tanısının idrarda dipstick testinde 1+ proteinüri varlığı ile konulduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda PE tanısında proteinüri düzeyi spot idrarda

protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda protein miktarı hesaplanarak konulmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızdan farklı olarak Vyakaranam ve ark. çalışmalarında daha ileri ortalama gebelik haftalarında (>32. Gebekil haftası olan olgularda) çalışmışlardır. IMA düzeyleri ile gebelik haftası arasında pozitif korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak çalışmada gruplar albümine normalize IMA (Düzeltilmiş IMA) düzeyleri açısından değerlendirilmemiştir.

D'Souza ve ark. 2017 yılında 37 ± 3 gebelik haftasındaki Kronik hipertansiyon (n = 40), 37 ± 4 gebelik haftasındaki gestasyonel hipertansiyon (n = 40), 34 ±2 gebelik haftasındaki preeklampsi tanısı (n = 40), 32 ±3 gebelik haftasındaki eklampsi varlığı (n = 40) ve 38± 2 kontrol grubu normal hamile kadınlar (n = 40) üzerinde yaptıkları çalışmalarda serum IMA düzeylerine bakmışlardır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak IMA düzeyleri, kontrollerle karşılaştırıldığında tüm hipertansif gruplarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. IMA artışının anlamlılığı en yüksek eklampsi grubunda, ardından preeklampsi grubunda saptanmıştır (137). Çalışma incelendiğinde bu durumun sebebi olguların ileri gebelik haftasında (>34w) olması ayrıca gruplar arasında gebelik haftasının birbirlerinden farklı olması olabilir. Bizim çalışmamız ile benzer olarak D'Souza ve arkadaşlarının çalışmasında Albümin, kontrollerle karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı bir azalma göstermiştir. Albümindeki azalma en fazla eklampsi grubunda görülmüş ve bunu preeklampsi grubu izlenmiştir (166). Çalışmada gruplar albümine normalize IMA (Düzeltilmiş IMA) düzeyleri açısından değerlendirilmemiştir.

Karaşin ve ark. 2020 yılında yaptıkları bir prospektif çalışmada normotansif (n=30) gebe, şiddetli özellik göstermeyen PE (n=30) ve şiddetli özellik gösteren PE (n=30) gebe arasında serum İMA düzeylerini karşılaştırmış ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak PE grubunda İMA düzeylerini sağlıklı gebelere göre daha yüksek bulmuşlar (144). Çalışma incelendiğinde bu durumun sebebi gruplar arasında demografik verilerin anlamlı olarak birbirinden farklı olması olabilir. Ayrıca katılımcı olgular, gebelik haftasına bakılmaksızın (>34 gebelik haftasındaki), doğumu başlamış ve doğumhaneye kabul edilen gebeler arasından rastgele seçilmiştir. Gruplar albümine normalize IMA (Düzeltilmiş IMA) düzeyleri açısından değerlendirilmemiştir.

Mokhtar ve ark. 2022 yılında Serum İskemi modifiye albümin (IMA)'in preeklamsi şiddetinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada 28-40 gebelik haftaları arasında olan toplam 45 gebe; şiddetli PE (n=10), hafif PE (n=15) ve normal gebeler (n=20) incelenmiştir. Çalışmada bizim çalışmamız ile benzer olarak PE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek IMAR (düzeltilmiş IMA) saptanırken, bizim çalışmamızdan farklı olarak şiddetli özelliklere sahip PE kadınların serum IMA düzeyleri, hafif PE'si olan ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmış ve hafif PE'li hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum IMA düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Serum İMA düzeylerinin PE'de ve PE şiddetinde bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (145). Çalışma incelendiğinde bu durumun sebebi olguların ortalama gebelik haftalarının Ağır PE grubu 32W, Hafif PE grubu 36W ve Kontrol grubu 36W gibi ileri gebelik haftasında olması, gruplar arasında gebelik haftalarının birbirinden farklı olması ve olgu sayısının az olması olabilir. (145).

Üstün ve ark. 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada 32-38 haftalık gebeliği olan; şiddetli PE (n=18), hafif PE (n=18) ve normotansif gebeler (n=18) de serum iskemi ile modifiye edilmiş albümin (IMA) düzeylerini karşılaştırmış, IMA nın PE şiddeti ile ilişkini değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak preeklamptik grupta İMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak çalışma serum İMA düzeylerinin preeklampsi şiddeti ile korele olmadığını göstermiştir (146). Bu durumun sebebi olguların ileri gebelik haftasında (>34W) olması ve olgu sayısının az olması olabilir. Gruplar albümine normalize IMA (Düzeltilmiş IMA) düzeyleri açısından değerlendirilmemiştir.

Seshadri Reddy ve ark. 2019 yılında yaptıkları altı makalenin dahil edildiği sistematik inceleme ve tanısal test doğruluğu meta-analizinde PE tespiti için serum IMA nın tanısal doğruluğunu değerlendirmişlerdir. Bu meta-analiz, IMA'nın PE tespitinde bir biyobelirteç olarak faydalı olabileceğini göstermiştir. Ancak bu meta-analizin klinik olarak doğrulanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (147).

Afrose ve ark. Preeklampsi için oksidatif stres biyobelirteçlerinin (İskemi ile modifiye edilmiş albümin (IMA), ürik asit (UA) ve malondialdehit (MDA)) tanısal potansiyelini araştıran çalışmaların sistematik inceleme ve metaanalizde toplam 343

preeklampsili kadın ve 354 normotansif kadının serum IMA düzeylerini incelemişler. Doku hasarının biyobelirteçlerinden biri olan IMA, en iyi teşhis testi doğruluğunu sergilemiştir. Sonuç olarak serum IMA'nın, preeklampsi için bir belirteç olarak güvenilir değerini ortaya koymuştur. Oksidatif stres biyobelirteçlerinin preeklampsi tanısı için daha büyük gruplarda daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (148).

Seshadri Reddy ve ark. 2018 yılında yaptıkları normal gebelik ile gebe olmayan sağlıklı kontroller arasında serum IMA'sını karşılaştıran 8 çalışmanın, PE ile normal gebelikte arasında serum IMA'sını karşılaştıran 14 çalışmanın ve PE ile normal gebelik grupları arasında kordon kanı IMA'sını karşılaştıran 5 çalışmanın sistematik inceleme ve metaanalizde, Bizim çalışmamızdan farklı olarak IMA konsantrasyonlarının normal gebelikte ve PE hastalarında sırasıyla gebe olmayan ve normal gebe gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca serum Albümine normalize edilmiş İskemi Modifiye Albümin (AIMA)'i bildiren çalışmalarda yapılan metaanaliz, normal gebe grubunda gebe olmayan sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek serum AIMA değeri vermiştir. Bizim çalışmamız ile benzer olarak Düzeltilmiş IMA (AIMA) değeri PE grubunda normal gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (149).

Ozkan S ve ark. 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada hipertansif gebelerde serum total protein ve albümin düzeylerinde anlamlı derecede düşüklük saptamışlardır (150).

Shi JM ve ark. 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada serum albümin düzeyindeki aşırı düşüşün PE'nin klinik semptomlarının başlangıcından önceki ilk klinik bulgu olabileceği ve albümin düzeyinin azalmasıyla PE'nin erken teşhis edilebileceğini göstermişlerdir (duyarlılık %70,8, özgüllük %62,8). Albümin düzeyindeki azalmanın boyutu ne kadar büyükse PE riski o kadar yüksektir sonucuna varılmıştır (151).

Chen H ve ark. 2016 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada PE olgularında maternal ve perinatal sonuçları albumin düzeylerine göre değerlendirilmiş ve hipoproteinemi arttıkça feto-maternal komplikasyonların sıklıklığının arttığı izlenmiştir. Hipoproteinemi daha yüksek olumsuz gebelik sonucu riskiyle ilişkilendirilmiştir (152).

Kinoshita H ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada oksidatif stresi azaltmada serum albüminin etkisi araştırılmış ve preeklampsili (Preeklampsi grubu, n = 33) ve preeklampsisiz (Normal grup, n = 37) gebe kadınlar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamız ile benzer olarak PE grubunda serum albümin düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Serum albümin düzeylerinin gebe kadınlarda oksidatif stresle ters, endotel fonksiyonuyla pozitif ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (153).

Janie Benoit ve ark. 2011 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada plazma albümin düzeyinin preeklampsi şiddeti için bir kriter olup olmadığını araştırmışlardır. Bizim çalışmamız ile benzer olarak plazma albümin düzeyi preeklampsi şiddeti için bağımsız bir belirteç olarak bulunamamıştır (154).

Brown MA ve ark. 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada Preeklampsili 825 gebeyi (502 hafif; 323 şiddetli) değerlendirilmiş ve düşük serum albümin düzeyleri ciddi preeklampsi ve artan perinatal mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (155). Bizim çalışmamız farklı olarak Albümin düzeyleri ile Preeklampsi şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

M Gojnic ve ark. 2004 yılında Albümin seviyesinin PE şiddetinin bir göstergesi olup olmadığını değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada gebeliğin üçüncü trimesterinde 22-28 yaş arası 60 hasta değerlendirilmiş ve normotansif olgular kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Şiddetli preeklampsili hastaların tümünde albümin değerleri 3,0 gm/dl'nin altında izlenmiştir. Serum albumin düzeylerinin preeklampsinin şiddetinin bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır (156). Bizim çalışmamızda farklı olarak Albümin düzeyleri ile Preeklampsi şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Giguère ve ark. sistematik derlemelerinde PE'nin erken teşhisi için hem biyokimyasal hem de biyofiziksel (örneğin, Doppler ultrason) belirteçlerin kombinasyonunu önermiştir (157).

Oancea M ve ark. 2020 yılında yaptıkları PE için risk faktörleri olan 120 gebenin dahil edildiği prospektif bir çalışmada, ilk trimesterde Uterin Arter Doppler Ultrasonografi Pulsatilite indekslerinin (PI) ve çentiğin incelemesinin risk altındaki gebeliklerde PE gelişimi tahmini için etkili, invaziv olmayan bir tarama testi olabileceği belirtilmiştir (158).

Pongrojpaw D. ve ark. 2010 yılında yüksek riskli 330 tekil gebelikte ikinci trimesterde (20-24. gebelik haftaları arasında) olumsuz gebelik sonuçlarının öngörülmesinde uterin arter Doppler Pulsatilite indeksi ve çentik varlığı veya yokluğu araştırmıştır. Anormal uterin arter Doppleri (PI > 1.58 anormal) veya çentik varlığı olan Yirmi yedi (%8,18) kadında preeklampsi geliştiği saptanmıştır (159).

Carbillon L ve ark. 2004 yılında yaptıkları prospektif bir çalışmada 12-14 ve 22-24. gebelik haftalarında 263 kadında uterin arter akış hızı dalga formlarını değerlendirmiş ve Uterin arter çentiklerinin geç ve kısmi kaybolması veya iki taraflı kalıcılığı uteroplasental yetmezliğe bağlı komplikasyonların artmasıyla ilişkili bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda da benzer olarak Uterin arterde unilateral veya bilateral diastolik notch görülmesi PE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Li L ve ark. 2016 yılında ikinci trimesterde (22-24. gebelik haftalarında) Preeklamptik 38 kişi ile kontrol grubunda 100 kişiyi analiz ederek uterin arter pulsatilite indeksi (PI) ölçülmesinin preeklampsiyi öngörmede yararlı olup olmadığını değerlendirdikleri bir çalışmada bizim çalışmamız ile benzer olarak Preeklampsili gebeliklerde, kontrollerle karşılaştırıldığında uterin arter PI yüksek saptanmıştır (161). Çalışmamızda bilateral ortalama Uterin Arter PI değerlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0,931 olarak (%95 Güven Aralığı: 0,868-0,993) saptanmış olup preeklampsi ve kontrol gruplarını ayırt etmede Uterin Arter PI değerlerine ait en iyi kesim noktası 1,202 olarak tespit edilmiştir. Uterin Arter PI değerlerinin bu noktadaki sensitivitesi 87%, spesifisitesi 90%'dir.

Meler E ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada erken başlangıçlı (<34. gebelik haftası) 120 preeklampsili hastalarda uterin arter Doppler incelemesi yapmışlardır. Preeklamptik gebelerin %53'ünde anormal Doppler bulguları saptanmış olup bu olguların maternal ve neonatal komplikasyon açısından daha yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir (162). Bizim çalışmamızda benzer olarak Preeklamptik grupta 24. gebelik haftası ve üzerinde olan olguların %76'sında, 20-34. gebelik haftaları arasında ise olguların % 80'inde, anormal uterin arter doppler bulguları (sağ uterın arterde, sol uterin arterde veya bilateral uterin arterlerde diastolik notch varlığı) saptandı. Kontrol grubunda anormal uterin arter doppler bulguları 24. gebelik haftası

ve üzerinde olan olguların % 26.9'unda, 20-34. gebelik haftaları arasında ise olguların % 26.6'sında saptandı.

Lopez-Mendez MA ve ark. 2013 yılında 24 ila 37. gebelik haftaları arasındaki 65 PE ve 37 normotansif gebe doppler ultrason ile değerlendirmiş ve anormal Doppler USG profilinin PE ile pozitif bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (163). Benzer olarak bizim çalışmamızda da uterin arterlerde diastolik notch saptanması PE 'yi GHT ve kontrol grubundan ayırt etmiştir. Umblikal arter dopler değişiklikleri (direnç artışı, diastolik akım kaybı, revers akım varlığı gibi) PE 'yi GHT ve kontrol grubundan ayırt etmiştir. Ductus Venozus doppler PI değeri Şiddetli-ağır özellik gösteren PE'yi hafif özellik gösteren PE'den ayırt etmiştir.

Todros T ve ark. 1995 yılında Düşük riskli gebeliklerde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada tarama testi olarak Doppler ultrasonografinin uygulanmasını araştırmışlardır. 916 gebede 19-24. gebelik haftalarda ve 26-31. gebelik haftalarında Uterin ve umblikal arterlerde S/D oranları bakılmıştır. Uterin ve umblikal arterlerin Doppler incelemelerinin, hamileliğin ortasında, hamileliğin neden olduğu hipertansiyonun ciddi formlarını ve gebelik yaşına göre küçük fetüsleri tespit edebildiği, ancak hastalığın prevalansının düşük olduğu düşük riskli bir popülasyonu taramak için kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır. Uterin arterler 19-24. gebelik haftalarda incelendiğinde, gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun tespitinde duyarlılık %59, özgüllük %69 ve erken doğum gerektiren gebeliğe bağlı hipertansiyonun saptanmasında %83, özgüllük %68 idi. 26-31. gebelik haftalarında duyarlılık değerleri sırasıyla %69, %100 özgüllük değerleri ise %80, %79 idi. Umblikal arterler 19-24. gebelik haftalarda incelendiğinde, gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun tespitinde duyarlılık %38, özgüllük %74 ve erken doğum gerektiren gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun tespitinde duyarlılık %67, özgüllük %74 dir. 26-31. gebelik haftalarında duyarlılık değerleri sırasıyla %38, %67 özgüllük değerleri %80, %80 idi. Başka bir ifadeyle hem Uterin arter doppleri hemde Umblikal arter doppleri, erken doğum gerektiren gebeliğe bağlı hipertansiyonun saptanmasında anlamlı bulunmuştur. Ayrıca gebelik haftası arttıkça Uterin arter dopplerinin duyarlılık ve özgüllüğünün arttığı saptanmıştır (164). Bizim çalışmamızda da benzer olarak Umblikal Arter PI ile Bilateral Uterin Arter PI düzeyleri PE 'yi GHT ve kontrol grubundan ayırt etmiştir. PE grubunda GHT ve kontrol grubuna göre daha yüksek PI

değerleri saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda PE şiddeti ile Umblikal Arter PI ve Bilateral Uterin Arter PI arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

6. SONUÇ

Preeklamptik gebeleri sağlıklı gebe olgularından ayırt edebilmek için Düzeltilmiş IMA değerlerinin (en iyi kesim noktası 1,67, sensitivitesi 63,3%, spesifisitesi 80%) 'nin kullanılabilirliği ortaya konmuştur. Ayrıca Düzeltilmiş IMA düzeyleri arttıkça Umblikal arterde doppler bozukluklarının arttığı saptanmıştır.

Preeklamptik gebelerde, GHT ve sağlıklı gebelere göre Umblikal arter doppler bozuklukları (direnç artışı, diastolik akım kaybı, revers akım varlığı gibi) ve Uterin arterde unilateral veya bilateral diastolik notch daha fazla görülmüştür.

Preeklamptik gebeleri GHT'den ayrımında Albümin değeri (en iyi kesim noktası 33.5, sensitivitesi 73,3%, spesifisitesi 93,3%), Umblikal arter PI değerleri (en iyi kesim noktası 1.055, sensitivitesi 83,3%, spesifisitesi 80%) ve Bilateral Uterin arter PI değerleri (en iyi kesim noktası 1.23, sensitivitesi 83,3%, spesifisitesi 83,3%)'nin kullanılabilirliği ortaya konmuştur.

Preeklamptik gebeleri sağlıklı gebe olgularından ayırt edebilmek için Albümin değeri (en iyi kesim noktası 34.5, sensitivitesi 80%, spesifisitesi 83,3%), Umblikal arter PI değerleri (en iyi kesim noktası1.14, sensitivitesi 73,3%, spesifisitesi 83,3%) ve Bilateral Uterin arter PI değerleri (en iyi kesim noktası 1.202, sensitivitesi 87%, spesifisitesi 90%)'nin kullanılabilirliği ortaya konmuştur.

Albümin düzeyi azaldıkça Umblikal arter ve Bilateral Uterin arter doppler bulgularında bozukluklar görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca Albümin düzeyi azaldıkça fetal gelişim kısıtlılığı (FGR) görüldüğü saptanmıştır.

Maximum sistolik tansiyon PE ve GHT yi kontrol grubundan ayırt edebilirken, maximum diastolik tansiyon PE ve GHT yi birbirinden ve kontrol grubundan ayırt edebilmektedir.

Ortalama sistolik ve diastolik tansiyon düzeyleri PE ve GHT yi birbirinden ve kontrol grubundan ayırt edebilmektedir.

6.1. ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Bulgularımızı desteklemek ve doğrulamak için, daha büyük bir hasta grubunda ve farklı merkezlerde çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda gebe olmayan sağlıklı olgular değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda PE ve GHT grupları tanısı olan olgulardan seçilmiş olup, olguların gebeliğin başından sonuna kadar IMA ve Düzeltilmiş IMA değerleri takip edilmeli, PE ve GHT ye gidiş ile IMA ve Düzeltilmiş IMA değerleri arasındaki ilişki incelenmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, N.O.G.H.e.-.
2. Abalos E, C.C., Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Eylül 2013;170(1):1-7
3. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, N.O.G.e.-e.
4. 2000;183(1):S1-s22., R.o.t.N.H.B.P.E.P.W.G.o.H.B.P.i.P.A.J.O.G.
5. Garg P, J.A., Kachhawa G, Deepak KK, Kriplani A. Estimation of asymmetric dimethylarginine (ADMA), placental growth factor (PLGF) and pentraxin 3 (PTX 3) in women with preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2018;14:245-51.
6. Todros T, P.L., Cardaropoli S, Rolfo A, Masturzo B, Ermini L, vd. Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Pathophysiology of Pre-Eclampsia. Int J Mol Sci. 12 Şubat 2021;22(4):1823
7. Taylor RN, Roberts JM, Cunningham GF. Endothelial cell disfunction and oxidative stress. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Elsevier; 2014.
8. Wang Y, Gu Y, Granger DN, Roberts JM, Alexander JS. Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2002 Feb;186(2):214–20.
9. diagnosis?source=mostViewed_widget#H14937496, P.C.f.a.d.-U.İ.a.y. T.E.a. h.w. u.c.c.p. -c.-f.-a.-. . 2023;
10. Bateman BT, S.K., Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Díaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. PLoS One. 2012;7(4):e36171.
11. Keskinkılıç B, E.-Ü.Y., Sanisoğlu S, Şahin Uygur D, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, et al. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017;18(1):20-5.

12. Vyakaranam, S., et al., Maternal serum ischemia modified albumin as a marker for hypertensive disorders of pregnancy: a pilot study. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol, 2015. 4(3): p. 611-616.
13. Shevtsova A, G.I., Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. Dis Markers. 2021;2021:9945424. Published 2021 Jul 19. doi:10.1155/2021/9945424,
14. Doğan, K., et al., Ischemia-Modified Albumin (IMA): A Novel Marker for Preeclampsia Independent of Uterine Artery Notching Identified by Doppler Ultrasound. Hypertension in Pregnancy, 2015. 34(4): p. 516-524.
15. Guven, S., et al., The novel ischemia marker "ischemia-modified albumin" is increased in normal pregnancies. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2009. 88: p. 479-82.
16. Melamed N, R.J., Hladunewich M, Cox B, Kingdom JC. Gestational hypertension and preeclampsia: are they the same disease? J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(7):642-7.
17. Magee LA, v.D.P., Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. J Obstet Gynaecol Can. 2003;25(5):372-82.
18. van Oostwaard MF, L.J., Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(5):624.e1-17.
19. Riise HKR, S.G., Tell GS, Igland J, Nygård O, Iversen AC, et al. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. J Am Heart Assoc. 2018;7(10):e008337.
20. Magnussen EB, V.L., Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. Obstet Gynecol. 2009;114(5):961-70.
21. Wikström AK, G.J., Nelander M, Simic M, Stephansson O, Cnattingius S. Prehypertension in Pregnancy and Risks of Small for Gestational Age Infant and Stillbirth. Hypertension. 2016;67(3):640-6.

22. von Dadelszen P, P.B., Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. Lancet. 2011;377(9761):219-27.
23. Valensise H, V.B., Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension. 2008;52(5):873- 80.
24. Barton JR, S.B.D.a.m.o.h., elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clin Perinatol. 2004;31(4):807-33, vii.
25. Sibai BM, R.M., Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol. 1993;169(4):1000-6.
26. 2003;102(1):181-92., S.B.D.a.m.o.g.h.a.p.O.G., PE. 2003.
27. Ghulmiyyah L, S.B.M.m.f.p.e.İ.S.i.p.E.s.-. 2012.
28. 2009;33(3):130-7., D.L.T.g.i.o.p.-e.a.e.S.P.
29. Kvalvik LG, W.A., Skjærven R, Østbye T, Harmon QE. Term complications and subsequent risk of preterm birth: registry based study. BMJ. 29 Nisan 2020;369:m1007.
30. Crovetto F, S.E., Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013;25(6):425-32.
31. Ohno Y, K.M., Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arii Y. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in patients with pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 1997;76(10):928-32.
32. Heilmann L, R.W., Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. Clin Appl Thromb. 2007;13(3):285-91.
33. Leduc L, W.J., Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 1992;79(1):14-8.
34. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, e.l.e., and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol. 1990;162(2):311-6.
35. Barton JR, R.C., Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in

HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). Am J Obstet Gynecol. 1992;167(6):1538-43.

36. Hennessy A, M.A.P.n.N.C.-. PE. 2011.
37. Jeyabalan A, C.K.R.f.d.n.p.a.p.F.B.-L.-. PE. 2007.
38. Cnossen JS, d.R.-H.H., van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(5):519-25.
39. 1988;245-302., C.L.R.h.a.i.v.i.n.a.h.p.H.P.
40. Benedetti TJ, K.R., Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol. 1985;152(3):330-4.
41. 2022;23(2):73., Z.J.B.o.e.a.a.d.i.c.d.R.C.M.Ş.
42. 2012;40(4):373-82., E.J.U.i.i.e.-a.l.-o.p.-e.a.r.f.t.f.U.O.G.
43. Sohlberg S, M.-L.A., Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. Placenta. 2014;35(3):202-6.
44. Bartsch E, M.K., Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. Bmj. 2016;353:i1753.
45. Bainbridge SA, S.E., Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. Med Hypotheses. 2005;64(1):17-27.
46. Leslie K, T.B., Papageorghiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25(3):343-54.
47. Bibbins-Domingo K, G.D., Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Jama. 2017;317(16):1661-7.
48. Poon LC, K.N., Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension. 2009;53(5):812-8.
49. Kusanovic JP, R.R., Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in

the identification of patients destined to develop preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(11):1021-38.

50. Papageorghiou AT, Y.C., Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002;12(2):78-88.
51. Papageorghiou AT, Y.C., Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(5):441-9.
52. Steegers EA, v.D.P., Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376(9741):631-44.
53. Cnossen JS, M.R., ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. Cmaj. 2008;178(6):701- 11.
54. https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia., T.F.M.F.A.f., PE. -.
55. Roberge S, N.K., Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(2):110-20.e6.
56. 2017;8:261., C.A.A.T.M.o.A.R.i.t.C.o.P.C.F.I.
57. Li C, R.N., Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. Placenta. 2015;36(4):446-53.
58. 2018;132(1):e44-e52., T.A.C.o.O.a.G.A.C.O.N.L.-D.A.U.D.P.O.G.
59. Rolnik DL, W.D., Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(4):492-5.
60. Duley L, M.S., Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(10).

61. Schisterman EF, S.R., Lesher LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. Lancet. 2014;384(9937):29-36.
62. Kozer E, N.S., Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(6):1623-30.
63. Maggard MA, Y.I., Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. Jama. 2008;300(19):2286-96.
64. Mostello D, J.C.J., Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. Obstet Gynecol. 2010;116(3):667-72.
65. Paré E, P.S., McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. Obstet Gynecol. 2014;124(4):763-70.
66. Knuist M, B.G., Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1998;105(4):430-4.
67. Barakat R, P.M., Cordero Y, Perales M, Lopez C, Coteron J, vd. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):649-e1.
68. Morris E, M.C., Badger GJ, Bernstein IM. 853: Prepregnancy fitness and risk of hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(1):S488-9.
69. Cunningham FG, G.N., Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy.In. Williams obstetrics. 2001:567–61.
70. Nelson DB, Z.M., McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(1):66-e1.
71. Makris A, T.C., Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. Kidney Int. 2007;71(10):977-84.

72. Wang X, A.N., Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(5):1445-51.
73. Rusterholz C, H.S., Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. Semin Immunopathol. 2007;29(2):151-62.
74. Maynard S, E.F., Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. Annu Rev Med. 2008;59:61-78.
75. Worley KC, H.M., Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(3):297.e1-7.
76. Leveno KJ, S.C., Dashe JS, Casey BM, Hoffman BL, Cunningham FG, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition; Chapter 40: Hypertensive Disorders; Section 11: obstetrical complications. McGraw-Hill Education; 2018.
77. Goel A, M.M., Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. Circulation. 2015;132(18):1726-33.
78. Skurnik G, H.S., McElrath TF, Tsen LC, Duey S, Saxena AR, et al. Labor therapeutics and BMI as risk factors for postpartum preeclampsia: A case-control study. Pregnancy Hypertens. 2017;10:177-81.
79. Ditisheim A, S.B., Tatevian N. Placental Findings in Postpartum Preeclampsia: A Comparative Retrospective Study. Am J Perinatol. 2019.
80. Pijnenborg R, V.L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. Placenta. 2006;27(9-10):939-58.
81. Pollheimer J, V.S., Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. Front Immunol. 2018;9:2597.
82. Lam C, L.K., Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. Semin Nephrol. 2005;25(1):56-60.
83. Madazli R, B.E., Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2000;107(4):514-8.

84. Damsky CH, F.S.T.p.-v.f.i.w.e.a.r.C.O.C.B.-.
85. Garrido-Gomez T, D.F., Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(40):E8468-e77.
86. Sahu MB, D.V., Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. Pregnancy Hypertens. 2019;15:64-71.
87. Maynard SE, M.J., Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. 2003 Mar;111(5):649–58.
88. 2002;20(21):4368-80., D.H.V.p.f.v.e.g.f.a.c.c.i.t.a.a.a.p.t.f.d.a.t.J.C.O.
89. Levine RJ, M.S., Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004;350(7):672-83.
90. McKeeman GC, A.J., Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(4):1240-6.
91. Chaiworapongsa T, R.R., Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(6):1541-7; discussion 7-50.
92. Gilbert JS, R.M., LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(2):H541-50.
93. Roberts JM, T.R., Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. Am J Hypertens. 1991;4(8):700-8.

94. Hayward C, L.J., Holloway S, Liston WA, Brock DJ. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance.Am J Hum Genet. 1992;50(4):749-57
95. Duckitt K, H.D.R.f.f.p.-e.a.a.b.s.r.o.c.s.B., PE. 2005.
96. Carr DB, E.M., Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(3 Pt 2):965-72.
97. Skjaerven R, V.L., Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. Bmj. 2005;331(7521):877.
98. Salonen Ros H, L.P., Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. Am J Med Genet. 2000;91(4):256-60.
99. Tuohy JF, J.D.P.-e.a.t.B.J.O.G.-.
100. Bdolah Y, P.G., Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(1):239-45.
101. https://www.tjodistanbul.org/egitim/istanbul-kliniklerinden/obstetri/preeklampsi, P.R.M.İ.a.y.Ş.E.a.
102. Giannakou K, E.E., Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(6):720-30.
103. 2014;5:4., S.G.A.-l.p.a.c.l.F.E.
104. Redman CW, S.I.L.a.i.u.p.S.-.
105. Hartley JD, F.B., Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(3):268-77.
106. Levine RJ, Q.C., Leshane ES, Yu KF, England LJ, Schisterman EF, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(3):707-13.

107. Tannetta DS, D.R., Gardiner C, Redman CW, Sargent IL. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. PLoS One. 2013;8(2):e56754.
108. Pritchard JA, M.P., Gant NF. Obstetric hemorrhage. Williams Obstet 17th Ed Norwalk Appleton-Century-Crofts. 1985;407-10.
109. Podymow T, A.P.P.c.o.g.h.a.p.H.P.-.
110. Bernardes TP, B.K., Koopmans CM, Boers KE, Van Wyk L, Tajik P, vd. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2016;123(9):1501-8.
111. Tajik P, v.d.T.K., Koopmans CM, Groen H, van Pampus MG, Van Der Berg PP, vd. Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild pre-eclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2012;119(9):1123-30.
112. Gibson KS, H.A.S.f.M.-F.M.S.S.C.f.p.d.o.w.w.h.d.A.J.O.G.B.-.
113. arton JR, I.N., Rhea D, Collins A, Stanziano GJ. Cost-savings analysis of an outpatient management program for women with pregnancy-related hypertensive conditions. Dis Manag. 2006;9(4):236-41.
114. Lindheimer MD, T.S., Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. J Am Soc Hypertens. 2008;2(6):484-94.
115. Schiff E, F.S., Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1996;175(5):1313-6.
116. Goldenberg RL, C.S., Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Mennemeyer ST. Bed rest in pregnancy. Obstet Gynecol. 1994;84(1):131-6.
117. Sultan AA, W.J., Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. Bmj. 2013;347.
118. McCarthy FP, O.D.J., Seed PT, Placzek A, Gill C, Sparkes J, vd. Multicenter cohort study, with a nested randomized comparison, to examine the

cardiovascular impact of preterm preeclampsia. Hypertension. 2021;78(5):1382-94.

119. Hunter R, B.-G.A., Greenland M, Linsell L, Juszczak E, Hardy P, vd. Cost-utility analysis of planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX). PharmacoEconomics-Open. 2022;6(5):723-33.
120. Gordon A, R.-G.C., Bond D, Morris J, Rawlinson W, Jeffery H. Sleep position, fetal growth restriction, and late-pregnancy stillbirth: the Sydney stillbirth study. Obstet Gynecol. 2015;125(2):347-55.
121. Duffy CR, O.A., Roehl KA, Macones GA, Cahill AG. Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate patterns in the second stage of labor. Obstet Gynecol. 2012;119(6):1129-36.
122. Shepherd E, S.R., Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, vd. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2019;16(12):e1002988.
123. https://thelaymedicalman.com/2018/09/01/magnesium-sulphate-therapy-in-preeclampsia/
124. 2004;190(6):1520-6., S.B.M.s.p.i.p.L.l.f.r.t.A.J.O.G.
125. Erişim adresi: https://www.google.com/search?q=ACOG+Committee+Opinion + No.+736 %3A+Optimizing+Postp artum+Care.+Obstet+Gynecol+2018 %3B+131%3 Ae140.+ Reaffirmed+2021.&rlz=1C1YTUH_trTR10 11TR1011&sxsrf=AJOqlzU6Tjt-vLEyOE- ObQb 8x2 shklm GhQ %3A1679158501149&ei=5ewVZOnhCL2Fxc8Pj4uD8AI& ved=0ah UKE wip6O3v, A.C.O.N.O.P.C.O.G.e.R.-G.d.A.İ.a.y.M., et al.
126. Roberts Jm M. Pregnancy related hypertansion.(In): Creasy RK , R.R., eds. Maternal–Fetal Medicine. 5 th ed. Philedelphia: WB Saunders company,2004:859-99
127. Johnson AC, T.S., Chan SL, Moseley J, LaMarca B, Nagle KJ, vd. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. PloS One. 2014;9(11):e113670.
128. Sibai BM. Diagnosis, p., and management of eclampsia. Obstet Gynecol. 2005;105(2):402-10.

129. Noraihan MN, S.P., Jammal AB. Report of 50 cases of eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 2005;31(4):302-9.
130. Yarcı Gursoy, A., G.S. Caglar, and S. Demirtas, Ischemia modified albumin in perinatology. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2017. 210: p. 182-188.
131. Gojnic, M., et al., Plasma albumin level as an indicator of severity of preeclampsia. CEOG, 2004. 31(3): p. 209-210.
132. Benoit J, R.E.P.s.p.a.l.b.a.c., f.s.J.o.O.a.G. Canada, and 33:922–926.
133. Kiseli, M., et al., The association between ischemia modified albumin and placental histopathology in uncomplicated term deliveries. Placenta, 2015. 36(9): p. 1056-1058.
134. Rossi, A., et al., Ischemia-modified albumin in pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013. 170(2): p. 348-351.
135. van Rijn, B.B., et al., Ischemia Modified Albumin in Normal Pregnancy and Preeclampsia. Hypertension in Pregnancy, 2008. 27(2): p. 159-167.
136. Gafsou, B., et al., Maternal Serum Ischemia-Modified Albumin: A Biomarker to Distinguish Between Normal Pregnancy and Preeclampsia? Hypertension in Pregnancy, 2010. 29(1): p. 101-111.
137. D'Souza, J.M.P., et al., Increased Oxidatively Modified Forms of Albumin in Association with Decreased Total Antioxidant Activity in Different Types of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Indian journal of clinical biochemistry : IJCB, 2017. 32(2): p. 200-206.
138. Gaze DC, C.L., Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. Med Princ Pract. 2006;15(4):322-324. doi:10.1159/000093000
139. doi:10.5858/arpa.2011-0645-RA, S.J.H.p.o.p.i.a.r.A.P.L.M.-.
140. https://books.akademisyen.net/index.php/akya/catalog/view/2146/2238/53584, B.A.İ.G.G.İ.A.K.P.a.y.N.E.a.
141. Alfirevic Z, S.T., Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(6).
142. Campbell M, S.A., Shumway KR, Pillarisetty LS. Physiology, Korotkoff Sound. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited

2023 Oct 18]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539778/

143. John, J.E., et al., Evaluating Ischemia-Modified Albumin as an Early Biomarker for Hypertensive Disorders During Pregnancy: A Case-Control Study. Cureus, 2022. 14(10): p. e30867.
144. Karaşin, S.S. and T. Çift, The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet, 2020. 42(3): p. 133-139.
145. Mokhtar ER, Abd El-Hakam FA, Ebriheem EE, El Attar S, Hassan MM, Al Anany MG. Maternal serum perlecan and ischemia modified albumin levels as biomarkers of preeclampsia severity. Egypt J Immunol. 2022;29(3):64-79.
146. Üstün, Y., et al., Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2011. 24(3): p. 418-421.
147. Seshadri Reddy, V., et al., A diagnostic test accuracy meta-analysis of maternal serum ischemia-modified albumin for detection of preeclampsia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019. 32(13): p. 2173-2181.
148. Afrose, D., et al., The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis. Biol Sex Differ, 2022. 13(1): p. 26.
149. Seshadri Reddy, V., et al., Maternal serum and fetal cord-blood ischemia-modified albumin concentrations in normal pregnancy and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2018. 31(24): p. 3255-3266.
150. Ozkan S, Erel CT, Madazli R, Aydinli K. Serum leptin levels in hypertensive disorder of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Jun 1;120(2):158-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.02.046. PMID: 15925044.
151. Shi JM, Yang Z, Li FQ, Wang GJ. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2020;55(1):29-35. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2020.01.006.
152. Chen H, Tao F, Fang X, Wang X. Association of hypoproteinemia in preeclampsia with maternal and perinatal outcomes: A retrospective analysis of high-risk women. J Res Med Sci. 2016 Nov 2;21:98. doi: 10.4103/1735-1995.193170. PMID: 28163744; PMCID: PMC5244641.

153. Kinoshita H, Watanabe K, Azma T, Feng GG, Akahori T, Hayashi H, Sato M, Fujiwara Y, Wakatsuki A. Human serum albumin and oxidative stress in preeclamptic women and the mechanism of albumin for stress reduction. Heliyon. 2017 Aug 2;3(8):e00369. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00369. PMID: 28808694; PMCID: PMC5544496.
154. Benoit J, Rey É. Preeclampsia: should plasma albumin level be a criterion for severity? J Obstet Gynaecol Can. 2011 Sep;33(9):922-6. doi: 10.1016/s1701-2163(16)35017-4. PMID: 21923989.
155. Brown MA, Buddle ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. Med J Aust. 1996 Oct 7;165(7):360-5. doi: 10.5694/j.1326-5377.1996.tb125017.x. PMID: 8890841.
156. Gojnic M, Petkovic S, Papic M, Mostic T, Jeremic K, Vilendecic Z, Djordjevic S. Plasma albumin level as an indicator of severity of preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31(3):209-10. PMID: 15491066.
157. Giguère Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, Lafond J, Légaré F, Orman JC. Preeklampsiyi öngörmede biyokimyasal ve ultrasonografik belirteçlerin birleştirilmesi: sistematik bir derleme. Klinik Kimya 2010 Mart; 56(3):361-75. doi: 10.1373/clinchem.2009.134080. Epub 2009 31 Aralık. PMID: 20044446.
158. Oancea M, Grigore M, Ciortea R, Diculescu D, Bodean D, Bucuri C, Strilciuc S, Rada M, Mihu D. Uterine Artery Doppler Ultrasonography for First Trimester Prediction of Preeclampsia in Individuals at Risk from Low-Resource Settings. Medicina (Kaunas). 2020 Aug 26;56(9):428. doi: 10.3390/medicina56090428. PMID: 32858825;
159. Pongrojpaw D, Chanthasenanont A, Nanthakomon T. Second trimester uterine artery Doppler screening in prediction of adverse pregnancy outcome in high risk women. J Med Assoc Thai. 2010 Dec;93 Suppl 7:S127-30. PMID: 21294407.
160. Carbillon L, Uzan M, Largillière C, Perrot N, Tigaizin A, Paries J, Pharizien I, Uzan S. Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth

weight. Fetal Diagn Ther. 2004 Jul-Aug;19(4):381-4. doi: 10.1159/000077971. PMID: 15192302.

161. Li L, Zheng Y, Zhu Y, Li J. Serum biomarkers combined with uterine artery Doppler in prediction of preeclampsia. Exp Ther Med. 2016 Oct;12(4):2515-2520. doi: 10.3892/etm.2016.3625. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27698752; PMCID: PMC5038468.
162. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010 Jun;202(6):559.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.048. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20347432.
163. Lopez-Mendez MA, Martinez-Gaytan V, Cortes-Flores R, Ramos-Gonzalez RM, Ochoa-Torres MA, Garza-Veloz I, Martinez-Acuña MI, Badillo-Almaraz JI, Martinez-Fierro ML. Doppler ultrasound evaluation in preeclampsia. BMC Res Notes. 2013 Nov 19;6:477. doi: 10.1186/1756-0500-6-477. PMID: 24252303; PMCID: PMC3843591.
164. Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezzeccheri V, Biolcati M, Bonazzi B, Gabrielli S, Pilu GL, Rizzo G, et al. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study. J Ultrasound Med. 1995 May;14(5):343-8. doi: 10.7863/jum.1995.14.5.343. PMID: 7609011.