



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PREEKLAMPSİ TANISINDA 12 SAATLİK İDRARDA PROTEİN
TAYİNİ VE SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KREATİNİN
ORANININ 24 SAATLİK İDRARDAKİ PROTEİN MİKTARIYLA
İLİŞKİSİ**

Dr. Dilara BOZTAŞ ENGİN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2020

BOLU



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PREEKLAMPSİ TANISINDA 12 SAATLİK İDRARDA PROTEİN
TAYİNİ VE SPOT İDRARDA ALBÜMİN/KREATİNİN
ORANININ 24 SAATLİK İDRARDAKİ PROTEİN MİKTARIYLA
İLİŞKİSİ**

Dr. Dilara BOZTAŞ ENGİN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Ayhan EKİCİ

2020

BOLU

ONAY

Bu araştırma, 13.03.2019 tarihinde , 2019/68 numaralı karar no ile, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.



ÖZET

Amaç: preeklampsi (PE) açısından değerlendirilen hastalarda spot idrardaki protein/kreatinin oranı (PKO) ve albumin/kreatinin oranı (AKO)'nun ve 24 saatlik idrar proteini atılımı arasındaki ilişkiyi ve PE'li hastalarda anlamlı proteinüri öngörmedeki değerini incelemektir. Bu çalışmada ayrıca 24 saatlik tetkik yerine, 12 saatlik idrar biriktirme tekniğinde analiz edilecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız toplamda 70 gebe (30 PE, 40 kontrol) ile prospektif olarak gerçekleştirildi. Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, önceki ve mevcut gebelik özellikleri, tansiyon yüksekliğine ait özellikleri, kan tetkikleri, idrar kültürü sonuçları ve idrarda protein miktarları incelenerek kıyaslandı. Spot idrardaki PKO ve AKO'nun 24 saatlik idrar, ilk ve ikinci 12 saatlik idrar sonuçlarındaki protein miktarları ile arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, eğitim düzeyi, komorbidite, insulin kullanımı, sigara alışkanlığı, risk faktörü, antihipertansif kullanımı, anti agregan kullanımı, gestasyonel hafta, gebe kalma yöntemi, gravide, parite, abortus, canlı doğum sayıları, idrar kültürü sonuçları, tansiyon yüksekliğinin saptandığı hafta ve tansiyon değerleri, idrardaki kantitatif protein düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Vaka grubunda magnezyum sülfat (MGSO₄) kullanımı ve ödem sıklığı yüksekti ($p<0,05$). Vaka ve kontrol grubu arasında hemoglobin, platelet, keratinin, aspartat aminotransferaz (AST), albümin ve c-reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Vaka grubunda üre, alanine aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Vaka grubunda spot idrardaki PKO, spot idrarda AKO, 24 saatlik idrarda protein/gün oranı, 12 saatlik idrarda protein/gün ve ikinci 12 saatlik idrarda protein/gün oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Çalışmamızda vaka grubunda spot idrardaki PKO ve AKO'nun; 24 saatlik idrar, ilk 12 saat ve son 12 saatlik idrarlardaki protein düzeyleri ile arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise spot idrardaki PKO ve AKO'nun; 24 saatlik idrar, ilk 12 saat ve son 12 saatlik idrarlardaki protein düzeyleri ile arasında korelasyon saptanmadı ($p<0,05$). Spot idrarda PKO için eğri altındaki alan (EAA) 0,787 cm², cut-

off değeri 0,21, bu kesim değeri sensitivite %80 ve spesifite %75 olarak saptandı. Spot idrarda AKO için EAA 0,780 cm², uygun kesim değeri 0,19, bu kesim değeri sensitivite %83,3 ve spesifite %60 olarak saptandı. Vaka grubumuzun doğum haftası anlamlı olarak kısa saptandı (p<0,05). Gruplar arasında doğum şekli açısından farklılık saptanmadı (p>0,05). Vaka grubunda acil olarak doğum sonlandırılma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Hipertansiyona bağlı doğum endikasyonu sıklığı vaka grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Gerek vaka gerekse kontrol grubunda hiçbir olguda dekolman saptanmadı. Gruplar arasında intrauterine gelişme geriliği (IUGG) açısından farklılık saptanmadı (p>0,05).

Sonuç olarak, spot idrardaki PKO ve AKO PE’li grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Her ne kadar sensitivitesi ve spesifitesi günlük protein miktarının ölçümü kadar yüksek olmasa da, şüpheli ve acil olgularda tanıyı desteklemek için kullanılabilir bir yöntemdir. Kullanımı daha rahat olduğundan, tekrarlanarak tanıdaki spesifite ve sensitivite artırılabilir. 24 saatlik idrar biriktirilmesine kıyasla 12 saatlik idrar toplamının oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olması sebebiyle şüpheli olgularda kullanılabilecek bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: preeklamsi, spot idrar, proteinüri

ABSTRACT

Objective: To assess the association between protein/creatinine ratio (PCR), albumin/creatinine ratio (ACR) in spot urine and protein excretion in 24-hour urine sample of the patients evaluated for preeclampsia (PE), and to review the value of such association for prediction of proteinuria in the patients with PE. Furthermore, 12-hour urine collection technique instead of 24-hour urine collection shall be analysed in the present study.

Material and Method: The study was carried out with 70 pregnant women (30 patients with PE, 40 pregnant women for control). Demographic features, previous and current pregnancy characteristics, high blood pressure status, blood analyses, urine culture results and urine protein quantities of the case and control groups were reviewed and compared. The association of PCR and ACR in spot urine sample with protein quantity in 24-hour urine, primary and secondary 12-hour urine samples were reviewed.

Findings: There was not any difference detected between the case and control groups for age, education level, co-morbidity, insulin use, smoking habit, risk factor, antihypertensive use, anti-aggregant use, gestational week, conception method, gravida, parity, abort state, number of live births, urine culture results, the week that high blood pressure was detected and blood pressure levels, and quantitative protein levels in urine ($p>0.05$). Use of magnesium sulphate (MgSO_4) and incidence of oedema were higher in the case group ($p<0.05$). No difference was detected between the case and control groups in terms of levels of haemoglobin, platelet, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), albumin and c-reactive protein (CRP) levels ($p>0.05$). Urea, alanine aminotransferase (ALT) and lactate dehydrogenase (LDH) values were significantly higher in the case group ($p<0.05$). In the case group, PCR in the spot urine, ACR in the spot urine, protein/day ratio in 24-hour urine, protein/day ratio in 12-hour urine and in secondary 12-hour urine were significantly higher ($p<0.001$). A positive and strong correlation was detected between PCR and ACR in

the spot urine sample, and protein levels of 24-hour, 12-hour and secondary 12-hour urine in the case group of the present study ($p < 0.05$). There was not any correlation was detected between PCR and ACR in the spot urine sample, and protein levels of 24-hour, 12-hour and secondary 12-hour urine in the control group ($p < 0.05$). The area under the curve (AUC) for PCR in the spot urine was 0.787 cm^2 with a cut-off value of 0.21, sensitivity and specificity values of 80% and 75%, respectively. The AUC for ACR in the spot urine was 0.780 cm^2 with a cut-off value of 0.19, sensitivity and specificity values of 83.3% and 60%, respectively. Gestational week at birth was significantly lower in the case group ($p < 0.05$). There was not any difference between the groups for mode of delivery ($p > 0.05$). The incidence of emergency termination of the pregnancy was significantly higher in the case group ($p < 0.05$). The incidence of emergency termination of the pregnancy was significantly higher in the case group ($p < 0.05$). Placental abruption was not detected both in the case and control groups. There was not any difference between the groups for intrauterine growth retardation (IUGR) ($p > 0.05$).

Consequently, ACR and PCR in the spot urine were detected significantly higher in the patients with PE. Although sensitivity and specificity is not as higher as daily protein quantity measurement, it may be used to support the diagnosis in suspected and urgent cases. Since it is a feasible method, specificity and sensitivity values for diagnosis may be increased through repeated measurements. Since 12-hour urine collection is associated with higher sensitivity and specificity rather than 24-hour urine collection, this method may be used for suspected cases.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince büyük desteğini gördüğüm anlayışlı kişiliği ile her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime büyük katkıları olan , değerli tez hocam Dr.Öğretim Üyesi Mustafa Ayhan EKİCİ'ye,

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörü ve iyi niyetli yapısıyla bize her zaman örnek olan Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Ata TOPÇUOĞLU'na,

Bilgi ve becerilerini her zaman bizimle paylaşan, karakteriyle bizlere örnek olan değerli hocam Doç. Dr. Ülkü METE URAL'a,

Eğitimim süresince çalışmaktan büyük zevk aldığım çok kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma,

Servis , poliklinik ve ameliyathanede birlikte çalıştığım tüm ebe ve hemşire hanımlara, personellere,

Hayatım boyunca desteğini her an hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan annem, babam ve ablalarım,

Uzmanlık eğitimim süresince hayatımın merkezinde olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, hayatıma renk katan biricik hayat arkadaşım Mevlüt'e , varlığıyla beni mutlu eden kıymetli oğlum Mete'ye,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Dilara BOZTAŞ ENGİN

BOLU 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gebelerde Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Gestasyonel HT;	3
2.1.2. Kronik HT.....	3
2.1.3.Kronik HT Zemininde Gelişen PE	4
2.1.4.Preeklampsi:	4
2.1.5. Eklampsi	5
2.2. Preeklampsi	6
2.2.1.Risk Faktörleri	6
2.2.2.Preeklampsi Patofizyolojisi.....	7
2.2.3. Preeklampside Patolojik Değişiklikler	12
2.2.4.Preeklampside Klinik.....	14
2.2.5.Preeklampsi Hastalarını Önceden Tahmin Etme	15
2.2.6.Preeklampsinin Önlenmesi.....	18
2.2.7.Klinik Yönetim ve Tedavi.....	19
2.2.8.Preeklampsinin Komplikasyonları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1. Preeklampside risk faktörleri .	7
Tablo 2. 2. Ağır PE tanı kriterleri.....	15
Tablo 2. 3. PE'de doğum endikasyonları	22
Tablo 2. 4. Önerilen MgSO4 rejimleri	23
Tablo 2. 5. Preeklampsinin komplikasyonları	24
Tablo 2. 6. HELPP sendroumu ayırıcı tanısı	25
Tablo 4. 1. Grupların eğitim düzeyi karşılaştırması	30
Tablo 4. 2. Grupların komorbid hastalık ve sigara alışkanlıklarının karşılaştırması	31
Tablo 4. 3. Grupların preeklampsisi için risk faktörü karşılaştırması.....	32
Tablo 4. 4. Grupların gebe kalma yönteminin karşılaştırılması	32
Tablo 4. 5. Grupların gravide, parite, abortus ve canlı doğum sayılarının karşılaştırılması...	32
Tablo 4. 6. Grupların antihipertansif kullanımının karşılaştırması	33
Tablo 4. 7. Grupların antiagregan kullanımının karşılaştırması.....	33
Tablo 4. 8. Grupların MGSO4 kullanımının karşılaştırması.....	33
Tablo 4. 9. Grupların idrar kültürü sonuçlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4. 10. Grupların ödem miktarlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4. 11. Grupların kan tetkiki sonuçlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4. 12. Grupların kantitatif yöntemle proteinüri düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4. 13. Spot idrardaki protein/kreatinin ve albümin/kretainin oranlarının 24, ilk 12 saat ve ikinci 12 saatteki protein miktarları ile karşılaştırılması	40
Tablo 4. 14. Grupların doğum şeklinin karşılaştırması	42
Tablo 4. 15. Grupların doğum aciliyetinin karşılaştırması	42
Tablo 4. 16. Gruplarda doğum endikasyonuna yolan HT sıklıklarının karşılaştırması	42
Tablo 4. 17. Grupların doğum endikasyonlarının karşılaştırılması	43
Tablo 4. 18. Grupların bebeklerindeki IUGG karşılaştırması	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Preeklampsi oluşum mekanizması	8
Şekil 2. 2. Preeklampsi patofizyolojisinde endotel hasarının önemi.....	11
Şekil 4. 1. Grupların yaş karşılaştırması.....	30
Şekil 4. 2. Grupların BMI karşılaştırması.....	31
Şekil 4. 3. Grupların gestasyonel hafta karşılaştırması	34
Şekil 4. 4. Grupların tansiyon yükselmesinin olduğu hafta ve tansiyon düzeylerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4. 5. Grupların spot idrardaki protein/kreatinin oranlarının karşılaştırılması	37
Şekil 4. 6. Grupların spot idrardaki albümin/kreatinin oranlarının karşılaştırılması	38
Şekil 4. 7. Grupların 24 saatteki idrardaki protein miktarlarının karşılaştırılması	38
Şekil 4. 8. Grupların ilk 12 saatteki idrardaki protein miktarlarının karşılaştırılması	39
Şekil 4. 9. Grupların ikinci 12 saatteki idrardaki protein miktarlarının karşılaştırılması	39
Şekil 4. 10. Spot idrardaki PKO, AKO, 24 saat, ilk 12 saat ve ikinci 12 saatteki protein miktarlarının ROC eğrisi.....	41
Şekil 4. 11. Grupların doğum haftası karşılaştırması	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKO:	Albümin/kreatinin oranı
ACOG:	American College of Obstetrics and Gynecology
ANP:	Atrial natriüretik peptid
ALT:	Alanine aminotransferaz
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST:	Aspartat aminotransferaz
AT3:	Antitrombin 3
BMİ:	Beden kitle indeksi
Ca:	Kalsiyum
CRP:	C-reaktif protein
C/S:	Sezeryan
DM:	Diabetes mellitus
DIC:	Disemine intravasküler koagülasyon
DKB:	Diastolik kan basıncı
EAA:	Eğri altındaki alan
HT:	Hipertansiyon
IM:	Intramusküler
INR:	Uluslararası düzeltme oranı
IUGG:	İntrauterin gelişme geriliği
IUI:	İntrauterin aşılama
IV:	İntravenöz
IVF:	İn vitro fertilizasyon
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
LDH:	Laktat dehidrogenaz
LMVH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
MPV:	Mean platelet volüm
Mg:	Magnezyum
MgSO4:	Magnezyum sülfat
NHBPEP:	National High Blood Pressure Education Program Working Group
Na:	Sodyum
NVD:	Normal vajinal doğum
PE:	Preeklampsi
SKB:	Sistolik kan basıncı
SP1:	Spesifik beta 1 glikoprotein
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör-alfa
USG:	Ultrasonografi
VEGF:	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
Zn:	Çinko

1. GİRİŞ

Preeklampsi (PE) halk arasında gebelik zehirlenmesi olarak bilinen etyolojisi bilinmeyen, hipertansiyon (HT) ve proteinüri ile karakterize bir hastalıktır (1).

PE toplumlar arası farklılık gösterse de gebelerin %7-10'ununda gelişmektedir (2, 3). PE, tüm dünyada perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir (4). Bu nedenle PE hastalarını belirlemek ve bu hastaların tedavisinin bir an önce başlanması gerekmektedir (4).

PE gebelik ve doğum sırasındaki tüm anne ölümlerinin % 10-15'i ile ilişkilendirilmiştir. Bu sıklık PE'yi anne ölümlerinin ikinci önde gelen nedeni yapar ve bu da yılda yaklaşık 76.000 anne ölümü anlamına gelir (5-7). Ayrıca PE, ölü doğumların %25'inden ve yenidoğan ölümlerinin % 25'inden sorumludur (8). PE'ye atfedilen bu maternal ve fetal / neonatal mortalitenin % 99'undan fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde, özellikle Afrika ve Hint yarımadasında görülür (9).

PE'nin 2000 yıldan uzun süredir varlığı bilinmektedir. Hipokrata ait yazıtlarda (M.Ö. 400) gebelik sırasında baş ağrısı, ağırlık ve konvülsiyonlar olduğu ifade edilmiştir. Zaman içinde değişik isimler ile anılmış, tanı ve tedaviler geliştirilmiş olsa da, fizyopatogenezi günümüzde hala net olarak aydınlatılamamıştır (1). Bu durum kanda dolaşan zehirli bir maddeye bağlı olarak, organlarda yer alan küçük damarların trombozu ve dejeneratif nekrozu sonucu geliştiği belirtilmiştir. Bununla birlikte güncelliğini koruyan bazı teoriler; genetik faktörlerin varlığı, anormal trofoblastik invazyon, koagülasyon bozuklukları, vasküler yapıdaki endotel bozulmaları, kardiovasküler maladaptasyonlar ve immünolojik olaylardır (1).

PE sadece mortalite değil, aynı zamanda morbidite ile ilişkilidir. PE bozulmuş plasenta, fetal büyüme bozuklukları ve spontan erken doğum ile ilişkilidir (2, 10). Ayrıca PE'de gelişen bu morbiditeler sadece olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili değildir. Gerek anne ve gerekse çocukların sonraki yaşamında artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (11).

24 saatlik idrar periyodu boyunca protein atılımının ölçümü, gebelikte proteinüri için kantitatif değerlendirme için altın standart olarak kabul edilmiştir.

Bununla birlikte, 24 saatlik idrar toplamanın kendisi zaman alıcıdır ve tanıda gecikmelere ve hatta kaçırılan tanılara neden olur. Ayrıca, kadınlar için de rahatsızlık vericidir ve eksik toplama gibi hatalara neden olabilmektedir (12). Spot idrarda protein kreatinin oranı ,PE tanısı için alternatif bir test olarak önerilmiştir (13). Gebe olmayan hasta popülasyonunda renal transplant, lupus ve diyabetik nefropati gibi diğer böbrek hastalıkları ile protein kreatinin oranının ve 24 saatlik protein atılımı arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (12, 14).

Çalışmamızın amacı PE açısından değerlendirilen hastalarda spot idrardaki PKO ve AKO'nun 24 saatlik idrar proteini atılımı arasındaki ilişkiyi ve PE'li hastalarda anlamlı proteinüri öngörmedeki değerini incelemektir. Bu çalışmada ayrıca 24 saatlik tetkik yerine, 12 saatlik idrar biriktirme tekniğinde analiz edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelerde Hipertansiyon

Gebe hastalarda görülen tansiyon yüksekliği 2000 yılında yayınlanan National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP) tarafından beş ana grupta incelenmiştir (1, 15):

1. Gestasyonel HT
2. Kronik HT
3. Kronik HT zemininde gelişen PE
4. PE
5. Eklampsi

2.1.1. Gestasyonel HT;

Geçmiş yıllarda gebeliğin tetiklediği HT veya gebeliğe bağlı geçici HT olarak isimlendiriliyordu. Gestasyonel HT, gebelikte meydana gelen tansiyon yüksekliğinin en sık nedenidir. Sıklığı nullipar gebeliklerde %6-17, multipar gebeliklerde ise %2-4 düzeyindedir (4). Bu olgularda PE gelişme riski vardır. PE gelişme riski, gestasyonel HT'nin olduğu hafta ile ilişkilidir. Gestasyonel HT'nin gelişme haftası otuzuncu haftadan önce ise, PE gelişme sıklığı %50 civarındadır. Tanı kriterleri;

1. Gestasyonel HT tanısı için; ilk tansiyon yüksekliği ($\geq 140/90$ mmHg) gebeliğin ikinci yarısından sonra yükselmiş olmalı, proteinüri olmamalı
2. Gebelik sonrası 12. Haftadan önce kan basıncı normal değerlerine dönmelidir.

Bu nedenle gestasyonel HT düşünülen olgularda, kesin tanı ancak doğumdan sonra konabilmektedir. Bu hastalara PE'nin diğer bulguları (epigastrik hassasiyet, trombositopeni, vb.) eşlik edebileceğinden klinik olarak karışabilir (1, 16).

2.1.2. Kronik HT

Gebelikten bağımsız olarak HT varlığıdır. Kronik HT tanısı için;

1. Gebelik öncesi veya trofoblastik hastalık olmaksızın 20. gebelik haftasından önce kan basıncının yüksek ($\geq 140/90$ mmHg) olması durumudur.
2. Gebelik sonrası 12. haftadan sonra kan basıncının yüksek olmasıdır (1, 16).

Kronik HT'nin zemininde birçok faktörün yer aldığı bilinse de, bu hastaların büyük bir kısmında etyoloji bilinmemektedir. HT'de genetik yatkınlık, obezite, ileri yaş (30 yaş üstü), multigravid, ve diğer organ patolojilerinden [diabetes mellitus (DM), renal hastalık, sistemik upus eritamatozis (SLE), v.b.] biri genellikle vardır. Bu hastalarda gebelikten bağımsız olarak ventriküler hipertrofi ve kalp yetmezliği, serebrovasküler olay ve böbrek yetmezliği önemli morbidite nedenleri arasında sayılabilir (1). Gebelik döneminde kronik HT'li hastalarda süperempoze PE, plasenta dekolmanı, intrauterine gelişme geriliği (IUGG) ve prematürite riski artış gösterir (1, 16).

2.1.3. Kronik HT Zemininde Gelişen PE

NHBPEP çalışma grubu tarafından 2000 yılında yayınlanan kılavuzda kronik HT zemininde gelişen PE (Süperempoze PE) tanısı için;

1. 20. gebelik haftasından önce proteinürisi olmayan bir HT'li gebede yeni başlayan proteinüri (24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla protein izlenmesi) olması ve
2. 20. gebelik haftasından önce HT veya proteinürisi olan gebelerin kan basınçlarında veya proteinüri düzeyinde ani artış olması veya trombosit sayısında azalma ($<100.000/\mu\text{L}$) olarak tanımlamaktadır (1, 16).

Kronik HT'li gebelerin %25'inden fazlasında süperempoze PE gelişmektedir. Bu hastalar plasenta dekolmanı açısından yüksek risk grubundadır. Kronik HT'li gebelerde tipik olarak 24. gebelik haftasını takiben, kronik HT'si olmayan hastalara kıyasla klinik daha ağır seyreder. Yine bu hastalarda IUGG insidansı daha fazladır (1, 16).

2.1.4. Preeklampsi:

PE endotel disfonksiyonu ve vazospazm sonucu organ perfüzyonunun azalması ile seyreden bir durumdur. Birçok organ sistemini tutan gebeliğe özgü bir sendrom olup, gebeliğin bitimi ile sonlanır. PE tanısı için;

1. 20. gebelik haftasından sonra tansiyon değerlerinin yükselmesi ($\geq 140/90$ mmHg)
2. 24 saatlik idrarda protenüri ($\geq 300\text{mg}$) varlığının olması tanısaldır (1, 16).

2.1.5. Eklampsi

PE’li gebelerde sürece yeni başlamış grand mal konvulsiyon ataklarının dahil olması eklampsi olarak tanımlanır. Birçok semptomun varlığı, eklampsi tanısını koymada yardımcı olur. Bu hastalarda mental durum değişikliği, konvülziyon, dirençli oksipital ve/veya frontal baş ağrısı, fotofobi, bulanık görme, epigastrik ve/veya sağ üst kadranda ağrısı gibi semptomlar olabilir. Olguların %50-70 baş ağrısı ve %19-32’sinde görsel bulgular gelişmektedir (17). Eklampsi hastalarında konvülziyonlar gebelik, doğum ve doğum sonrası (28 gün) görülebilir. Eklampsi %38-53 antepartum, %11-44 postpartum, %18-36 intrapartum dönemlerdedir (18). Bu konvulziyonlar genel olarak, tonik- klonik tiptedir. Doğum sonrası 48-72 saat içinde görülen konvulziyonlar, genellikle eklampsi sebebiyledir. Eklampsi tanısı konabilmesi için, konvulziyon ve komaya yol açan diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

Eklampsiye bağlı mortalite sıklığı toplumların gelişmişliklerine göre değişkenlik gösterir. Gelişmekte olan veya gelişmiş ülkelerde eklampsiye bağlı mortalite oranı %14 düzeyindeyken gelişmiş ülkelerde bu oran %0-1,8 düzeyindedir (17). Bu durum gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerdeki antenatal bakımdaki zayıflığa bağlanmaktadır. Gerek PE gerekse eklampsinin mortalitesi 30 yaşın üstü gebelerde, prenatal bakımın yetersiz olduğu gebelerde, siyah ırkta ve 28. haftadan küçük gebelerde daha fazladır. Eklampside maternal morbidite ve mortaliteyi arttıran temel sebeplerin başında ablasyo plasenta (%7-10), dissemine intravasküler koagülopati (DIC) (%7-11), akciğer ödemi (%3-5), akut böbrek yetmezliği (%5-9), aspirasyon pnömonisi (%2-3) ve kardiopulmoner arrest (%2-5) gelmektedir (17). Eklampside görülen DIC (%8), %10-15 HELLP (%10-15) ve karaciğer hematomu riski PE’deki hastalarla benzerlik gösterir. Eklampsi hastalarında perinatal mortalite (%5,6-%11,8) oldukça yüksek olup, bu durum prematürite, ablasyo plasenta ve ağır ve fetüsteki ağır IUGG ile ilişkilidir (17).

Eklampsi her ne kadar gebeliğin hipertansif hastalıkları içinde anılsa da, olguların %16’sında HT saptanmamıştır. Bu hastaların %20-54 ağır HT [sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı (DKB) ≥ 110 mmHg] ve %30-60 hafif HT (SKB 140-160 mmHg ya da DKB 90-110 mm Hg) bildirilmiştir (17). 32.

haftadan küçük gebelerde eklampsili olgularda HT atak %71 olasılıkla ağır seyirlidir. 32. haftadan büyük olguların %10-15 HT kliniği yoktur (1, 19).

Eklampsili hastalarda genel olarak proteinüri mevcuttur. 389 eklampsili hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, olguların %48'inde proteinüri seviyesi +3 düzeyindedir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde meydana gelen ani kilo artışı eklampsinin ilk işareti olabilir (17).

PE'li hastalarda eklampsisi gelişmesinin nedeni tam olarak bilinmese de, eklampside serebral kan akımında değişiklik olduğu ve dönüşüm nedeninin serebral vazospazm olduğu düşünülmektedir.

Gebeliğin sonlanmasından 48 saat sonra ve 4 hafta arasında oluşan eklampsisi tipine geç postpartum eklampsisi adı verilir. Bu hastaların %56'lık kısmında PE kliniği doğum veya postpartum erken dönemde ortaya çıkar. Bu hastaların %44'lük kısmında ise ilk klinik semptom ve bulgular postpartum 48. saatte ortaya çıkar (17).

2.2.Preeklampsisi

PE sıklığı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, tüm gebeliklerin %7-10'nunda görülür. PE gerek ülkemizde gerekse dünyada perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (2, 3). Fetal olarak IUGG, prematürite ve perinatal asfiksiye; maternal olarak ise plasenta dekolmanı, intrakraniyal kanama, karaciğer ve böbrek yetmezliğine hatta ölüme yol açabilir (2, 3).

2.2.1. Risk Faktörleri

PE genç ve nullipar kadınlarda daha sık görülür ve PE olgularının 2/3'ü genç nullipardır. Bununla birlikte PE için ikinci pik dönemi mevcut olup, ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar gebelerde yapar. PE'de tanımlanan bazı risk faktörleri vardır ve bu hastalarda PE daha sıktır. PE geçiren bir olgunun sonraki gebeliklerinde PE tekrarlama riski artar. İlk gebelikte PE görülen olgularda, eğer PE ikinci trimesterde gelişmiş ise sonraki gebeliklerde PE görülme riski önemli ölçüde artış gösterir (20, 21). PE'dek risk faktörleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 1. Preeklampside risk faktörleri (20, 21).

<20 yaş veya >35 yaş	Obezite
Nulliparite	Gestasyonel trofoblastik hastalık
Primiparite	Babanın eski eşinde preeklampsi öyküsü
Çoğul gebelik	Hidrops fetalis
In Vitro Fertilizasyon (IVF)	1. akrabalarda preeklampsi öyküsü
Preeklampsi öyküsü	Diabetes mellitus
Kronik hipertansiyon	İrk (afrika) ve genetik predispozan
Böbrek hastalıkları	Vasküler hastalık
Bağ dokusu hastalıkları	Antifosfolipid antikor sendromu
Çevresel faktörler	Ailesel trombofilil

2.2.2. Preeklampsi Patofizyolojisi

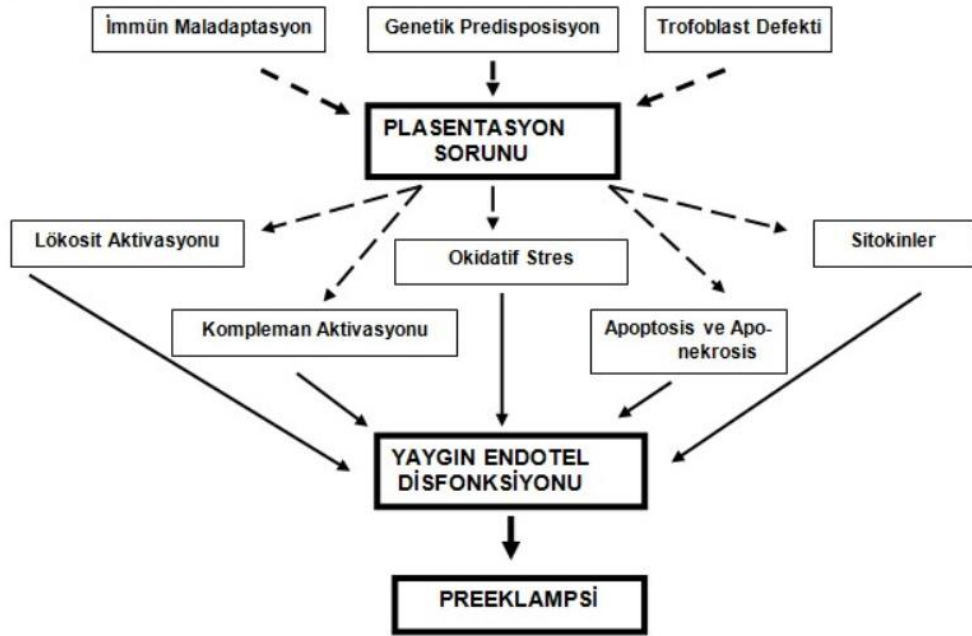
Gebeliğin başlamasıyla birlikte, gelişen bu yeni duruma adapte olabilmek için başta kardiyovasküler sistem olmak üzere vücut birçok fizyolojik değişikliğe uğrar. Kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisinde artış meydana gelir. Gebeliğin başlangıç dönemlerinden itibaren arteriollerde dilatasyon azalarak, periferik direnci düşürür (16). PE patofizyolojisinde birçok teori ortaya atılmıştır.

PE’de meydana gelen glomerüler kapiller endotelial hücrelerdeki değişiklikler glomerüloendotelyozis adını alır. Bu değişiklikler HT’nin diğer şekillerinde veya diğer renal patolojilerde saptanmaz. Gebelik sonrası bu değişikliklerin kaybolduğu gösterilmiştir. Bu sebeple; kronik HT, mikrovasküler hastalıklar, endokrinolojik ve koagülatif bozuklukların PE gelişimine risk oluştursa da, PE’nin farklı bir hastalık olduğu ifade edilmiştir. Gebeliğin yol açtığı HT’nin etyolojisinde birçok faktör suçlanmış olsa da, etyolojisi aydınlatılamamıştır.

Bu konuda ilk teori, kanda dolaşan zehirli bir maddenin organ ve küçük damarlarda tromboza yol açması suretiyle, organlarda dejeneratif nekrozun başladığıdır (16).

PE ve eklampsi patofizyolojisindeki temel unsur vazospazmdır. Bu görüş tırnak yatağında, oküler fundi’de ve bulbar konjunktivada direk gözlemler sonucunda geliştirilmiş ve vazospazmın organlarda yol açtığı histolojik değişikliklere bağlanarak üretilmiştir. Bu teoride vasküler yapıdaki daralmanın, kan akımına karşı dirence yol açtığı ve arteriyel HT ile sonuçlandığı ileri sürülmüştür. Bu teoride anjiyotensin II’nin,

endotel hücrelerinde büzülmeye, dolayısıyla endotel hücre hasarına yol açtığı belirtilmiştir. Bunun sonucunda, interendotelyal hücreler trombosit ve fibrinde dahil olmak üzere kan bileşenlerini sızdırarak subendotelyal depolanma başlar. Vasküler yapıdaki değişikliklerin, doku düzeyinde yol açtığı lokal hipoksinin hemoraji, nekroz ve ağır PE’de görülebilen fibrin depolanması ile sonuçlandığı ileri sürülmüştür (16) (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1 Preeklampsia oluşum mekanizması

Artmış pressör cevaplar; Normal şartlarda gebelik esnasında infüze edilen vazopressörlerin vücuttaki sistemleri etkilemediği gösterilmiştir. Norepinefrin, anjiotensin II ve vazopressin kullanılarak yapılan çalışmada PE’li gebelerin pressörlere vasküler yapılarda reaktif kaldığı ifade edilmiştir. Anjiotensin II’ye karşı artmış vasküler duyarlılığın, gebelik öncesi varolduğu ispat edilmiştir (16, 22).

Prostaglandinler ve benzeri maddelerin ne tür bir mekanizma ile gebelik döneminde vasküler reaktiviteyi tetiklediği halen net değildir. PE’li olgulardaki prostasiklin ve ürünlerinin düştüğü ve tromboksan A2’nin ise arttığı belirtilmiştir. Bu bağlamda artan tromboksan A2 ve azalan prostasiklin ve prostaglandin E2’nin vazokonstriksiyon ve infüze edilen anjiyotensin II’ye karşı duyarlı olduğu bildirilmiştir (23, 24).

Nitrik oksit güçlü bir vazodilatatör olup, endotel hücrelerinden salınır. Prekürsörü L-arginin'dir. NO trombositlerin endotel hücrelerine agregasyonu ve adezyonunu engeller (25). Gebelik döneminde gelişen HT'de azaldığı ifade edilmiş olup, gebe hayvanlarda yapılan deneylerde, NO inhibisyonunda PE benzeri bir tabloya yol açtığı ifade edilmiştir (26). NO'nun inhibisyonunda ortalama arter basıncında artış, kalp atım hızında azalma ve gebeliğe bağlı vazopressör duyarsızlığında geri dönüşüm olduğu gösterilmiştir. NO gebelerde düşük basıncı koruyarak fetoplasental perfüzyona katkıda bulunmaktadır. Gebelik dönemde NO düzeyinin düşmesinin PE'ye katkıda bulunduğu ifade edilmiştir (27, 28).

Endotelin -1 sadece insanlarda salınan endotelin türevi olup, güçlü vazokonstriktör etkilidirler. Plazma endotelin-1'in normotansif gebelerde yüksek olduğu, özellikle PE'li gebelerde çok yüksek düzeylere kadar çıktığı ifade edilmiştir (29).

Vaskülogenezde ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde görev alan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) glikozillenmiş glikoprotein yapısındadır. VEGF insan plasentasında bulunan ve gebeliğin ilk 20 haftasında trofoblast ve uterin vasküler artışa paralel olarak artar. PE'li gebelerde uteroplasental damar direncine paralel olarak, yüksek seviyelere çıktığı ifade edilmiştir (30, 31).

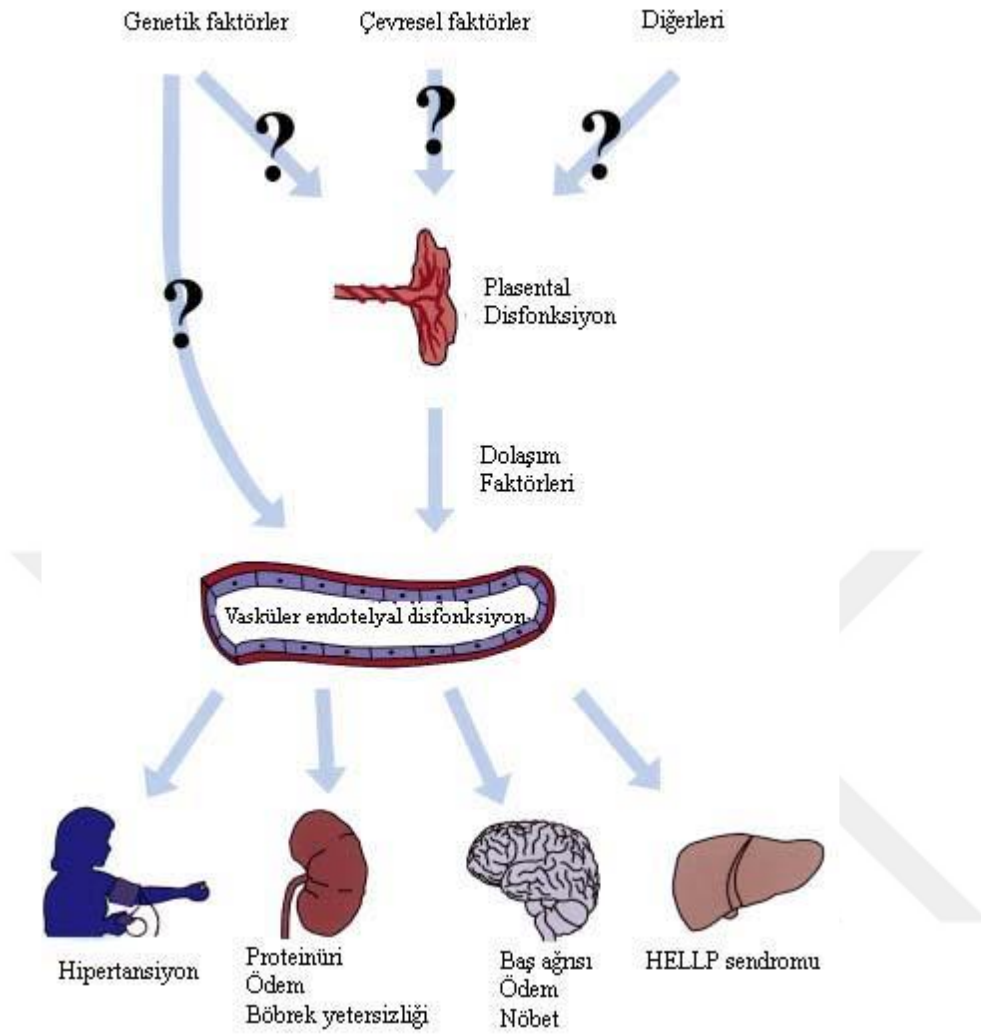
PE'de genetik yatkınlığı düşüncesi, birinci derece yakınında PE görülen hastalarda PE sıklığının fazla olmasına dayandırılmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde (monozigot) PE sıklığı, çift yumurta (dizigot) ikizlere kıyasla yüksektir. Gerek anne gerek baba gerekse fetus ait genlerin PE ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (32). Bununla birlikte PE'deki genlerin geçiş paterninin, inkomplet penetranslı otozomal dominant veya resesif geçiş gösterdiğini öne süren çalışmacılar mevcuttur (33). PE'yi kolaylaştıran genetik alt yapının 2 veya daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal genotipler ile arasındaki karmaşık ilişki sonucu oluştuğunu ifade eden çalışmalar da vardır. PE'de birden fazla gen varlığının etkili olduğu ifade edilmiştir. Kan basıncında düzenleme, plasentadaki damarların düzenlemesi, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarının da genlerin kontrolünde olduğu bu nedenle PE gelişiminde genlerin rol aldığı söylenebilir (34-36).

Gebelik gelişimi esnasında, vücuda alınan spermin reddinin engellenmesi amacıyla hümmoral ve hüccresel aracılı bazı immünolojik fonksiyonlar suprese edilmektedir. Bu süreç kadının, sperm ile karşılaşmasından hemen sonra başlar. Bu immünolojik tolerans hem gebenin sistemik dolaşımında, hem de uteroplental kan akımında değışikliklere yol açabilir (37).

PE’de meydana gelen nötrofil aktivasyonu, immünolojik faktörlere bağı gelişebilir. Desidua yapısı, farklı mediyatör salgılayan çok sayıda hücre tipine sahiptir. Placenta dinamik bir yapıya sahip olup, apoptozis ve mitoz aynı anda olmaktadır. Redman ve ark (38) yaptığı çalışmada PE’li gebelerde sitotrofoblast hücrelerin daha fazla olduğunu ve bu hücrelerden salınan mediatörlerin nötrofilleri aktive ederek sistemik inflamatuvar yanıtı ve endotel hücre hasarına yol açtığını ifade etmiştir.

Gebeliğe bağı PE’de plasentadaki antijenik bazı bölgelerin blokajına yol açan antikörlerin yetersizliği, HT’ye yol açabilen faktörlerin düzeylerinin artması ile sonuçlanır. İmmünizasyonun, yeni bir eş tarafından gebe bırakılan multipar kadınlarda PE’ye daha sıklıkla yol açabileceğı ifade edilmiştir. PE gelişen kadınlar, ikinci trimesterin erken fazından başlayan düşük T-helper hücrelerine sahiptirler (39).

PE’de endotelial hücre disfonksiyonu “normalin generalize düzensizlik durumu, gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu” sonucu geliştiğı öne sürmüştür. Bu hipoteze göre PE, maternal dolaşımdaki aktif lökositlerin anormal durumuna bağı gelişir. Desidua aktive olduğu zaman ortama zararlı maddeler salgılayan birçok hücre aktive olur ve endotelial hücre yaralanmasını kışkırtan mediatörler olarak işlev görürler. Yani tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin içeren sitokinler PE ile ilişkili oksidatif strese yaratırlar. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar ve bu durum endotel hasarına zemin hazırlar. Bu hasar NO’nun üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar. PE’de antioksidanların (E ve C vitamin ve β –karoten) faydası olduğu gösterilmiştir (40, 41) (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2. Preeklampsi patofizyolojisinde endotel hasarının önemi

Uterin kan akımı, uterin arter ile aracılığıyla sağlanır. Uterin arterin dalları, arkuat arterlere, daha distalde radial arterlere dönüşerek myometriuma dik açı ile girerler. Bu damarsal yapı, myometriyum içinde bazal ve spiral arterlere dönüşerek myometrium, gebelik süresince plasentanın desidua tabakalarını ve intervillöz mesafeyi besler (42). Gebelik sürecinde, fetal ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak amacıyla uterin kan akımı 10 katına çıkartılır. Bu akımın artırılması trofoblastik dalga invazyonu sayesinde olmaktadır (42). PE’de oluşan fizyolojik değişiklikler, sadece arterlerin desiduada seyreden kısmındadır. Myometrium içerisinde yer alan damarlarda invazyon ve dilatasyon gerçekleşmez. Bu nedenle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, fetoplasental kan akımında beklenen artış olmaz ve IUUG meydana gelir (43, 44).

PE’de, trofoblastik invazyon ve immünolojik reaksiyonlardaki yetersizliğin sonucu fetoplasental hipoperfüzyonla sonuçlanır. Bu durum sonucunda maternal dolaşıma faktör veya faktörlerin salınımı gerçekleşir.

Endotel hücrelerinin endotelin, antikoagulan özellikleri vardır ve vasküler düz kasların agonistlere yanıtını yumuşatır. Öte yandan hasarlı bir endotelde, koagülasyonu bozulur ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılık gelişir ve PE klinik sendromu ortaya çıkar. PE’deki endotelial yapıdaki bozulma arasında; glomerüler kapiller endotel morfolojisindeki karakteristik değişiklikler, artmış kapiller permeabilite ve bu aktivite ile ilişkili olarak maddelerin artmış kan düzeyleri sayılabilir (16).

Dekker ve ark (15) erken başlangıçlı ağır PE’li vakalarda tromboza yol açan hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış; PE’nin protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, hiperhomosisteinemi ve antikardiolipin antikorları ilişkisini tespit etmiştir (45).

2.2.3. Preeklampside Patolojik Değişiklikler

Karaciğer; Tüm PE vakalarında olmasa da PE’li vakalarda muhtemel vazokonstriksiyon ve iskemiye bağlı karaciğer karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hemolize bağlı hiperbilirubinemi görülebilir (46). Eklampsi sebebiyle ölen hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında, olguların karaciğerlerinde %60 oranında makroskobik değişiklikler ve %33 oranında mikroskobik patolojiler tesbit edilmiştir. Bu olgularda ilk aşamada arterioller vazodilatasyona sekonder sinüzoidlere kanama, hepatositlerde dilatasyon ve deformasyon; sonraki aşamada ise vazospazma bağlı hepatik infarkt geliştiği rapor edilmiştir. Eklampitik hastaların karaciğerinde %66 oranında hemoraji ve %40 oranında nekroz lehine lezyonlar tesbit edilmiştir (47).

Böbrek; PE’li ve eklampitik hastalarda böbreklerde oluşan değişiklikler diğer HT ve böbrek hastalıklarından farklıdır. PE’de glomerüller, tübüler, arterioller değişiklikler olmaktadır (48). Glomerüllerde pek çok karakteristik lezyon oluşmaktadır. Glomerül hacmi hafif azalmış, proksimal tubul içine protrude olmuş ve glomerül kapillerin lümeni daralmıştır. En önemli değişiklik glomerül kapiller duvarını döşeyen endotel hücrelerinde olmaktadır. PE’de sitoplazmik hacimlerin arttığı ve lipid damlacıklarının biriktiği, bu nedenle mezengial hücrelerin ayırt

edilemediği ifade edilmiştir. Endotel hücreleri hacim olarak artarak kapiller lümeni oklüze ederler. Bazal membran incelmış olup, elektrodens moleküller içermektedir. Epitel hücrelerin podositleri değişime uğramamıştır. Buna “glomerüler kapiller endoteliozis” denmektedir. Glomerüler lezyonlar PE için patognomonik olmasa da karakteristiktir. Hastaların klinikleri glomerüler hasarla orantılı olup, doğumdan 5-10 hafta sonra lezyonlar düzelmeye başlar. Glomerüler lezyonlar HT ile çok ilişkili olmasa da, proteinüri ile ilişkilidir (48). Böbrekteki tübüler yapı değişiklikleri daha nadirdir. Proksimal tübüller genişler ve epitelyal yapısı incelir. Tübüler nekroz gelişebilir. Jukstaglomerüler aparatusta genişleme olabilir ve tübül yapılarının içinde hyalin depozitleri birikmeye başlar. Uzamış ağır PE’lerde yağ depozitleri görülebilir (48).

Plasenta; PE’de sinsityotrofoblast hücrelerinde ölüm ve dejenerasyon meydana gelir. Mikrovillusların dansitesinde azalma, endoplazmik retikulumlarda dilatasyon, pinositoz ve sekretuar aktivitede de azalma olur. Villöz sitotrofoblastlarda mitotik aktivitede artma gelişir ki, bu durum trofoblastların bazal membranında irregüler incelmeye neden olur. Tüm bu değişikliklerin sebebi kesin olarak bilinmese de, hipoksiye bağlı perfüzyon bozukluğuna bağlı gelişmiş olabileceği ifade edilmiştir (44).

Beyin; PE’ye bağlı olarak serebral dilatasyon ve vazospazm gelişebilir. Kan basıncı artışına bağlı olarak serebral damarlarda vazokonstriksiyon, takiben devreye giren otoregülasyon mekanizmaları sonucu vazodilatasyon gelişmektedir. Sonuç olarak serebral dokularda hipoperfüzyon olmakta ve interstisyel veya vazojenik ödem gelişmektedir (17). Ağır PE’de oluşan iskemi, sitotoksik ödem ve infarkt eklamptik konvulsiyonlara yol açmaktadır (17).

Diğer organlardaki değişiklikler; Eklampsisi sebebiyle ölen hastaların yapılan otopsilerinde %50 oranında subendokardial hemoraji tesbit edilmiş ve bu hemorajilerin intraventriküler septumun sol tarafında yer aldığı belirtilmiştir. Miyokardiyal dokuda da hemoraji bildirilmiş olsa da nadirdir. Adrenal dokudan yapılan perkutan biopside nekroz ve hemoraji gözlenmiştir (44).

2.2.4. Preeklampside Klinik

PE'de gelişen HT, olgularda meydana gelen erken ve kesin bulgudur. Geçmiş dönemlerde SKB'de 30 mmHg, DKB'de 15 mmHg ve üzerinde artışı PE için tanı kriteri olarak kabul görmekteydi. NHBPEP bu değerleri PE'nin tanı kriterlerinden çıkarmış ve bu kadınların daha yakın takibini önermiştir (15). Bu değişikliğin temel nedeni gün içerisinde ve gebeliğin ikinci trimesterinde kan basıncındaki değişikliklerin olması ve kronik HT'li olguların tansiyon değerlerinin yüksek olmasıdır. Bu hastalar yanlışlıkla PE olarak değerlendirilmektedir. 20. gebelik haftasından sonra tansiyon değerlerinin SKB için 140 mmHG ve DKB için 90 mmHg ve üzeri olması PE için tanı kriteri kabul edilmiştir (16, 44).

Proteinüri PE'nin ikinci tanı kriteri olup, glomerüler hasarın göstergesidir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az iki idrar örneğinde 1+'den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterli kabul edilir. 24 saatlik idrarda protein miktarının bakılması gold standarttır (16, 44). PE'de bazı dönemlerde renal damarlardaki spazm sonucu değişken düzeylerde proteinüri saptanabilir. Ayrıca idrara kan, bakteri, vaginal sekresyon ve amnion sıvısı bulaşmasına bağlı olarak yalancı proteinüriler saptanabilir. İdrar dansitesindeki uç değerler (<1010 ve >1030), pH'nın 8 üzerinde olması, aşırı egzersiz ve postür proteinüri miktarında değişimlere yol açabilir (16, 44).

PE'de gelişen temel bulgulardan biri olan ödem, kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artışı ile ilişkilidir. PE'de proteinüri onkotik basıncı düşürürken, vasküler endotel hasar vasküler permeabiliteyi bozar. PE'li olgularda ödem el sırtında ve yüzde daha yaygın olmak üzere tüm vücuttadır. Gebelerde saptanan hafif ve orta derecede ödemin sıklıkla görülmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Günümüzde ödem tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır (16, 44).

PE hafif ve ağır PE olarak iki alt gruba ayrılır.

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) Ocak 2002 de yayınladığı bültende, ağır PE için kriterler yayınlamış kalan tüm olguların hafif olduğunu ifade etmiştir (Tablo 2.2) (49):

Tablo 2. 2. Ağır PE tanı kriterleri

• Hasta yatakta istirahat halinde iken, en az 6 saat aralıklarla 2 kere ölçülen kan basıncının 160/110 mmHg ve daha yüksek olması
• 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla proteinüri
• 24 saatte 500ml'den az oligüri
• Serebral ya da görsel rahatsızlıklar
• Pulmoner ödem veya siyanoz
• Epigastrik ya da sağ üst kadran ağrısı
• Karaciğer fonksiyonlarının bozulması
• Trombositopeni
• Fetusta gelişme geriliği

2.2.5. Preeklampsi Hastalarını Önceden Tahmin Etme

PE'li olgularda erken tanının konması durumunda; maternal-fetal morbidite ve mortalite azaltacağından , bu konu detaylı olarak incelenmiştir.

Kan basıncı ölçümü: İkinci trimesterin başında DKB yüksekliğinin PE'yi öngörmeye etkili olabileceği tesbit edilmiştir. Bununla birlikte pozitif prediktif değeri düşük olduğundan tek başına anlamlı değildir (16, 44).

Anjiyotensin infüzyon testi; DKB 'de 20 mmHg artış oluşana kadar anjiyotensin-2 infüzyonu verilir. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyon ile bu seviyeyi yakalayanlar PE için riskli kabul edilir. Yanlış negatiflik oranı yüksek olması sebebiyle pratikte kullanımda yeri yoktur (16, 44).

Roll-Over testi; Pozitif olguların çoğunda gestasyonel HT saptanmıştır. Sol lateral yatırılan 28-32 haftalık gebenin manevra ile sırt üstü dönmesi sağlanarak DKB ölçülür, 20 mmHg ve daha fazla yükselmesi pozitif kabul edilir. Her ne kadar basit ve ucuz bir yöntem olsa da, test için bildirilen sensitivite (%0-90), spesifite %24-91 ve prediktif değerlerin (%85-90) çok değişken olması sebebiyle kullanımı kısıtlıdır (16, 44).

Serum ürik asit düzeyi: PE'de renal damarlarda vazospazm ve glomerüler fonksiyon bozukluğuna sekonder olarak, gebede ürik asit düzeyi artar. Yapılan bir çalışmada hastalığın şiddeti ve ürik asit yüksekliği arasında korelasyon bildirilmiştir (16, 44, 50).

Fibronektin; Endotelin bazal tabakasında bulunur ve endotel hasarı ile artış gösterir. PE'deki endotel hasarına bağlı olarak düzeyinde artış olduğu ifade edilmiş; kan basıncı yüksekliği, PE'ye bağlı intrauterine gelişme geriliği ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PE gelişen vakalarda, PE gelişmeden önce (16. Hafta) fibronektin düzeyinin yüksek olduğu ifade edilmiştir. Testin duyarlılığını %69 düzeyinde bulunmuştur (16, 44, 51).

Plasma Antitrombin 3 (AT3) düzeyi; AT3 trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engellemenin yanında faktör 10-12'yi inhibe ederek antikoagülan olarak etki eder. PE'li gebelerin AT3 düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Bununla birlikte bu değişim PE'nin ilerleyen dönemlerinde geliştiğinden, erken tanı testi olarak kullanılmaz. PE'nin ağırlığının belirlenmesinde kullanılır, önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir (52).

İdrar kalsiyum ölçümü; Hipokalsiüri ve PE birlikteliği çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanında diyetle kalsiyum tüketiminin azaltılmasının PE patogenezinde rol aldığı ifade edilmiştir. Kalsiyum ve PE ilişkisinin irdeleneceği daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır (53, 54).

Üriner kallikrein atılımı; Kallikrein vazospazm yapan ve kan basıncının dengelenmesinde rol alan bir peptid olup, üriner olarak aşırı atılımının PE oluşumunda rol aldığı ifade edilmiştir (16, 55).

Atriyal Natriüretik Peptit (ANP); Atriumlardaki myokardial hücrelerden salgılanan bu peptit; idrardan sodyum atılımını artırarak vazodilatasyon yapar. PE'li gebelerde ANP artışı gösterilmiştir. Bu durum PE'li olgulardaki tansiyon yüksekliğini engellemek için yapılan bir savunma sistemi olduğu fikri benimsenmiştir (56, 57).

Oksidatif stres belirteçlerinin aktivitesi ve düzeyi; PE'de bozulan endotel yapısı, hipoksi ve artan mitokondriyal aktivite sebebiyle serbest oksijen radikalleri artış gösterir. Oksidatif stres markerlarından malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri ve lipoproteinlerin arttığı gösterilmiştir (58, 59).

İmmünolojik faktörler; PE'li gebelerde interferon, interlökinler, TNF gibi immün sistemde görev alan mediatörlerin 10 kata kadar yükseldiği bildirilmiştir. Bu yüksekliğe PE'de olan endotel bozukluk ve hipoksinin yol açtığı düşünülmektedir

(60). İnterlökün 4'ün ilk trimesterdeki normotansif gebelerde yüksek seyrettiği, bununla 20 haftadan sonra olan yükselmelerin PE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

Plasental peptidler; Plasenta kaynaklı PAP-A, HPL ve Pregnancy spesifik beta1 glikoprotein (SP1) düzeylerinin ikinci trimesterin başında azalmasının PE ile ilişkili olduğu bulunmuştur (62). Plasentadan salgılanan İnhibin A ve Aktivin A'nın PE ve gestasyonel HT'de arttığı belirlenmiştir (63). Yapılan bir çalışmada inhibin A düzeyinin PE ve gestasyonal HT hastalardaki düzeyinin kontrol grubu ile benzer olduğu, ancak fetal büyüme geriliği saptanan olgularda daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (64). Plasental trofoblastlar tarafından salgılanan diğer bir hormone da adiposit kökenli leptindir. Ağır PE'li olgularda leptin gen ekspresyonu arttığı, gebenin kan basıncı ile iyi korele olduğu ve IUGG olan hastalarda yüksek düzeylere ulaştığı ifade edilmiştir (65).

Doppler ultrosonografi (USG) kullanımı; Doppler USG gebelik esnasında uteroplazental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişiklikleri incelemeye yardımcı bir yöntemdir. Uterin arter ikinci trimesterde ölçümü, PE'nin erken taranması amacıyla kullanılmış; yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplazental yetmezlik sebebiyle kan akımda azalma olduğu ifade edilmiştir (16, 44). Schwarze ve ark. 23-26. haftalar arasında yapılan uterin arter dopplerinde PE, IUGG ve plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede etkili olduğunu ifade etmiştir (66).

Homosistein; Yapılan çalışmalarda PE'li olgularda homosistein düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca homosistein yüksekliğinin spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Son çalışmalarda hiperhomosisteinemisinin PE'nin bir komplikasyonu olduğu ifade edilmiştir (67, 68).

Mean platelet volüm (MPV) değerleri; Ağır PE'de trombositopeni gelişebileceği bilinmektedir. Endotel hasarına bağlı olarak trombositlerin aktivasyonunun artabileceği, mikrotrombüslerin oluşabileceği ve trombosit tüketimini artırabileceği ifade edilmiştir. Bu tüketimin karşılanabilmesi amacıyla kemik iliğinde bulunan megakaryositlerden, perifere daha büyük hacimde ve daha aktif trombositler salınmaktadır. PE'li olgularda hasta kliniği ile, MPV'nin ters orantılı olduğu gösterilmiştir (69, 70).

2.2.6. Preeklampsinin Önlenmesi

PE'nin gelişimini önleme ve sıklığını azaltmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Ancak PE'nin etyolojisinin net olarak bilinmemesi ve birçok etkenin PE gelişiminde rol alması sebebiyle uygulanan tedavilerin hiçbirisi hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir. Diyet düzenlemesi, düşük doz aspirin ve antioksidan uygulamaların PE'yi azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (44).

Diyetin Düzenlenmesi

PE'de sodyum (Na) kısıtlaması, geçmiş dönemlerde de kullanılan bir yöntem olsa da, Na kısıtlayıcı diyetin gestasyonel HT'yi önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum (Ca) düzeyinin düşürülmesi veya Ca kanal blokajının yapılmasının HT üzerinde etkili olduğu ifade edilse de, Ca kısıtlamasının gestasyonel HT'de etkisiz olduğu göstermişlerdir (16, 44). PE'li olgularda Ca düzeyinin düşük olduğu ve Ca takviyesinin PE riskini azalttığı ifade edilmiştir (71). Çinko'nun (Zn) PE üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada PE'de Zn'nin düştüğü ve Zn'nin serbest oksijen radikalleri üzerinden etkili olabileceği, bu nedenle Zn'nin PE tedavisinde yeri olabileceği ifade edilmiştir (72).

Magnezyum'un (Mg) endotel hücrelerine karşı koruyucu özellik sergilediği, ancak bu etkinin patogenezi bilinmediği ifade edilmiştir. Bu etkinin lipid peroksidasyonu üzerinden etkili olabileceği belirtilmiştir. PE'li olgularda Mg seviyesinin düşük olduğu ifade edilse de (73, 74); yapılan geniş bir seride oral Mg takviyesinin PE gelişimini azaltmadığı belirtilmiştir (75).

Yapılan bir çalışmada diyete eklenen balık yağı kapsülleri ile esansiyel yağ asidi verilerek, prostoglandinlerin dengesi prostosiklin yönüne kaydırılmaya çalışılsa da etkili olduğu gösterilememiştir (76).

Antioksidan Tedavi

PE gelişiminde ve PE'de oksidatif stresin rol aldığı ve E-C vitamini gibi antioksidanların verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak PE insidansını azalttığı gösterilmiştir. PE riski sebebiyle takibe alınan hastalarda vitamin C (1000u/gün) ve vitamin E (400 mIU /gün) uygulanmış; PE riskinin azaldığı

gösterilmiştir (77). Öte taraftan yapılan bir çalışmada verilen E ve C vitaminlerinin gestasyonel HT üzerinde etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (74).

Besin ile alınan betakaroten, gebelerde likopen seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada PE'li olgularda beta katoren düzeyinin hafif PE'de değişkenlik göstermediği, ancak ağır PE'lilerde düşük olduğu gösterilmiştir (78).

Düşük Doz Aspirin

Aspirin siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak inhibe ederek tromboksan A2 sentezini selektif olarak baskılamaktadır. Vainio ve ark. aspirin kullanımının gerek PE'yi gerekse gestasyonel HT'yi azalttığını göstermişlerdir (79). Aspirinin özellikle 37.gebelik haftası öncesi PE görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Düşük doz aspirine 14.-16. gebelik haftaları arasında başlanmaktadır. Bu dönemde başlanan düşük doz aspirinin hem anne hem de fetusta güvenli olduğu varsayılmaktadır. Aspirinin düşük risk grubunda PE'yi önlemede etkisiz olduğu, ancak yüksek riskli gebelerde etkili olduğu ifade edilmiştir (16, 44).

2.2.7. Klinik Yönetim ve Tedavi

Erken tanı, yakın takip, doğumun zamanı ve nihai küratif tedavi hastalığın klinik yönetiminde önemlidir. Gebeliğe bağlı HT'nin tek kesin tedavisi doğum olup, diğer bütün tedaviler ve öneriler semptomatiktir. Tedavide amaç anne sağlığının korunması, sonra yoğun ve uzun neonatal bakımı gerektirmeyen bebeğin doğmasını sağlamaktır. Bu tabloda iki hasta (anne ve fetus) olduğu unutulmamalı, mümkünse ikisinin de menfaati göz önünde bulundurulmalı, mümkün olmayan durumlarda alınan karar anne sağlığı odaklı olmalıdır. Ağır PE'lerde, fetusu düşünülmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. Hafif PE'lerde ise, fetusu düşünerek yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanmaya çalışılmalıdır (16, 44).

PE'nin tüm sistemleri etkilediği göz önüne alınarak, hasta tüm klinik ve laboratuvar detayları ile değerlendirilmeli ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir (80). Doğum zamanının belirlenmesinde maternal ve fetal durum, gestasyonel yaş, doğum eyleminin başlaması, hastalığın şiddeti, Bishop skoru ve annenin isteği gibi durumlar göz önüne alınmalıdır. Ek olarak şiddetli PE'li olgularda serebral hemoraji ve ensefalopatiyi önlemek için doğum en kısa sürede gerçekleştirilmelidir.

Hafif PE'nin Tedavisi

Termden uzak hafif PE'li olgularda tedavi yaklaşımda tartışmalar sürmektedir. Hastaların yatırılarak veya ayaktan tedavi arasındaki ikilem halen sürmektedir. Gestasyonel HT ve PE'de yatak istirahati için hastaneye kabul, ciddi HT'ye gidişi erteleyebilir veya önleyebilir. Öte taraftan yatırılan veya istirahat ile ayaktan tedavi edilen olgularda yapılan bir çalışmada perinatal ölüm açısından fark bulunmamıştır (81). Gilstrap ve ark. hafif PE'li 576 olguyu 25-38. gestasyonel haftalar arasında hospitalize etmiş ve olguların %81'inin beş gün içinde normotansif olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada olguların %68'inde 37 haftadan küçük doğum gerçekleşmiştir (82). Crowther ve ark. çalışmasında istirahatın fetal büyümede ilerleme ve neonatal ölümden azalma sağladığını, evde istirahat eden veya hospitalize edilen gebelerde fetal büyümede ilerleme ve neonatal ölüm oranlarının benzer olduğunu göstermişlerdir. Evde fetal hareket takibi ve devamlı antenatal poliklinik bakımının hastanede yatmaya karşı güvenilir bir alternatif olduğu belirtilmiştir (83).

PE'li olguların daha erken gestasyonel yaşta doğum yaptığı bildirilmiştir. Bu hastalardaki yönetim planı gestasyonel yaş, maternal ve fetal bulgulara dayanır. 37 haftadan büyük gestasyonel yaşa sahip PE'li olguların takip ve tedavi protokolü Bishop skoruna göre planlanır. İndüksiyon planlanıyorsa, sadece iyi bir serviksi olanlar doğum indüksiyonu alırlar. Bishop skoru düşük olan hastalarda 40 haftaya kadar hasta gerek hastanede gerekse evde yakın takip altında tutulur. 37 haftanın altındaki PE'li gebelerin ayaktan veya yatarak tedavileri servikal kriterlere göre planlanır. Güvenliği zayıf olanlar, anormal fetal testleri ve erken travayı DKB'si 100 mm Hg fazla olanlar ve proteinürisi 500 mg üzeri olanlar hospitalize edilirler. Bu hastalara tuz kısıtlaması yapılmadan normal hastane diyeti verilir. Aktiviteleri mutlak yatak istirahati ile kısıtlanmaz ve antihipertansif ilaçlar verilmez

Gebeler antepartum dönemde hem annenin hemde bebğin iyilik hali için değerlendirmeye alınır protein kaçağı 1gr'dan fazla olan gebeler en az haftada iki kez, proteinürisi olmayan hastalar ise haftada en az bir kez kontrol edilmelidirler. Bu hastalara en az haftada bir kez platelet sayımı, haftada bir kez karaciğer enzim takibi, en az 3 haftada bir (USG) ile fetal takip ve haftada bir de NST ile değerlendirme

önerilir. Eğer hastaların progresyonu olumsuz yönde ilerler veya ağır PE'ye dönüşürse hospitalizasyon zorunludur.

Yapılan çalışmalarda hafif PE'de antihipertansif ilaç kullanımının çok fazla destekleyicisi bulunmamaktadır. Hidralazin, metildopa, nifedipin, prazosin, diüretikler ve betabloker kullanılabilir. Bu olgularda antihipertansif kullanımının temel amacı kan basıncı regülasyonu sağlamak değil, terminden uzak gebeyi mümkün olduğu kadar termine taşımaktır.

Ağır PE'nin Tedavisi

PE, hem anneyi hem de fetusu etkileyen bir patolojidir. Geleneksel yaklaşımda ağır PE'li olgularda fetal durum dikkate alınmaksızın doğum gerçekleştirilir. Her ne kadar bu durum anneyi tedavi etse de, terminden uzak bebeklerde mortaliteyi ve morbiditeyi artırır. Konservatif tedavi verilerek fetal mortalite ve morbidite azaltılsa da, bu olgular dikkatli seçilerek fetomaternal monitörizasyon ile yakın takip edilmelidir (16, 44).

Genelde ağır PE'nin yönetimi gestasyonel yaşa bağımlı olup, 34 haftayı dolduran gebeler 24 saat içinde doğurtulur. Daha küçük bebeklerde respiratuar distress sıklığını azaltmak amacıyla anneye kortikosteroid uygulanır (16, 44). Sibai ve ark. yaptıkları çalışmada 28-32 haftalık ağır PE'li hastalarda uygulanan agresif tedavinin, beklemeye dayalı yöntemlerden daha kötü sonuçlar verdiğini ifade etmişlerdir (84). Bu çalışmada bekleme yönetiminin uygulandığı gebelerde, maternal mortaliteyi artırmadan gebelik süresi 15,4 gün uzatılabilmektedir. Ek olarak bekleme grubunda neonatal yoğun bakım sıklığı, yoğun bakım takip süresi, respiratuar distress sendromu ve nekrotizan enterokolit sıklığının azaldığı görülmüştür (84).

27 haftadan küçük ağır PE'li gebelerde beklemenin getireceği risk fayda açısından hastalar detaylı şekilde bilgilendirilmelidir. Anne ve fetus durumundaki herhangi bir kötüleşme hali acil doğumu gerektirir. Bu süreçte yapılacak doğumun anne için olumlu etkileri varken, bebekte olumsuz etkileri (intraventriküler ve neonatal yoğun bakım süresinde uzama) vardır (84). 24 haftadan daha büyük gebeliklerde 1 veya 2 haftalık kazanımlar bile perinatal yaşamı belirgin derecede iyileştirmekte ve mortalite veya morbiditeyi azaltmaktadır. Bu hasta grubu için yakın takip gereklidir.

Odendaal ve ark. bu gebelerde günde en az 3 kez NST uygulanmasını önermişlerdir (85).

Konservatif yaklaşımda bulunulan ağır PE'li olgularda doğum endikasyonları Tablo 2.3'te özetlenmiştir

Tablo 2. 3. PE'de doğum endikasyonları (44)

a) Fetal endikasyonlar:	b) Maternal endikasyonlar:
• 33-34 gebelik haftasından büyük olması • Fetal distress • Ağır oligohidroamnios • Erken membran rüptürü	• Erken doğum tehdidi • Tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon • Pulmoner ödem • Böbrek yetmezliği • Tedavi ile düzelmeyen oligüri • Trombositopeni • Serebral ve vizüel bulgular • Annenin isteği

Doğum kararını takiben mümkün ise vajinal doğum tercih edilmeli ve en kısa süre zarfında gerçekleştirilmelidir. Genel olarak PE'li olgular, diğer normotansif gebelere kıyasla konvülsiyon açısından yüksek risklidir. Bu risk PE şiddeti ile yakından ilişkilidir. Gestasyonel HT olgularda proteinürlü vakalarda konvülsiyon riski, proteinürisi olmayandan daha büyük riske sahiptir. Term döneminden uzak, serebral bulgu varlığı olan ve HELLP sendromu gelişmiş ağır PE'li olguların konvülsiyon açısından riski en yüksektir (44, 80, 86).

PE'li olguların konvülsiyon profilaksisinde magnezyum sülfat ($MgSO_4$), eklampsik atakların profilaksisinde en sık tercih edilen ilaçtır. Diazepam, hometkrazole, barbiturat ve fenitoin gibi konvülsiyon engelleyen ilaçlar zorunlu haller dışında kullanımı uygun değildir. $MgSO_4$ uygulamasında intramüsküler (IM) veya intravenöz (IV) uygulamalar kullanılabilir. Fenitoin, eklampsi ve PE'de efektif bir antikonvülzan olduğu gösterilmiştir ve bazılarında $MgSO_4$ 'ün alternatifi kabul edilmiştir (44, 80, 86) (Tablo 2.4).

Tablo 2. 4. Önerilen MgSO₄ rejimleri (44)

Pritchard Rejimi	Zuspan Rejimi	Sibai Rejimi
Yükleme: 10 gr IM (her iki kalçaya 5 gr) İdame: 5 gr IM 4 saatte bir	Yükleme: 4 gr IV İdame: 1-2 gr IV/saat	Yükleme: 6 gr IV İdame: 2-3 gr IV/saat

Renal klirens yüksek oranda değişkenlik göstermesi sebebiyle 6 saat arayla serum Mg düzeyi ölçülmelidir. Klinik olarak toksik doza ulaşma belirtileri, patella refleksinin kaybı, idrar çıkışı ortalama 25cc/saatin altına düşmesi ve solunum sayısının 14 soluk/dk fazla olmasıdır. Toksisiteye karşı % 10'luk kalsiyum glukonattan 10 ml hazır bulundurulmalıdır. Tedavi postpartum 24 saatten önce kesilmemelidir. MgSO₄ gerek profilaksi gerek terapötik etkili bir antikonvülzan ajan olmasına rağmen, konvülziyon durumunda fayda sağlanamazsa tedaviye 5-10 mg diazepam veya 125 mg fenobarbital eklenebilir. Konvülziyon profilaksisinde MgSO₄'a alternatif olarak fenitoin kullanılabilir. MgSO₄ tedavisinde rağmen PE'den eklampsiye dönüşüm insidansı % 0,15-0,3 iken, MgSO₄ tedavisi verilemeyenlerde bu oran % 1,2'dir (44, 80, 86).

Sıvı Dengesinin Sağlanması

Hastanın mevcut durumu ile sıvı açığı yoksa, hidrasyon 100 ml/saat ile sınırlandırılmalıdır. Aşırı sıvı yüklemesi pulmoner ödeme yol açabilir. Uygulanan MgSO₄ ve oksitosin aşırı sıvı yüklenmesine yol açabilir. Plazma hacim genişleticilerinin yararı gösterilemiştir (44, 80, 86).

Antihipertansif ilaçlar ağır PE'nin akut tedavisinde uygulanmaktadır. DKB'nin 110 mmHg'dan yükseğe çıkması durumunda başlanır. Amaç DKB'yi 90-105 mmHg arasında tutmaktır. Bu hastaların genel olarak rölatif hipovolemik olması sebebiyle DKB'nin 90 mmHg'nın altına inmesi durumunda uterin perfüzyon bozulmaktadır. Agresif yaklaşımlarda, olguların hipovolemik olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Olguların vazodilatör ilaçlara karşı aşırı duyarlı hassas olmaları, hipovolemik olması sebebiyle ciddi hiptansif ataklar olabilir. PE'de uygulanan antihipertansiflerin İV (Hidralazin, Nitroprussid, Diazoksit ve Labetolol) ve oral (Alfametildopa, Klonidin,

Nifedipin) kullanılan formları vardır. IV formları genel olarak akut yüksekliklerde, oral formlar ise uzun süreli tedavide kullanılır (44, 80, 86).

Ağır PE’de annenin durumu stabil hal aldıktan sonra doğum en kısa zamanda yaptırılmalıdır. Ağır PE sezaryan endikasyonu olmayıp, normal vajinal doğum (NVD) doğurabilecek vakalar NVD’ye yönlendirilmelidir. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve serviksin durumu göz önüne alınarak karar verilmelidir.

2.2.8. Preeklampsinin Komplikasyonları

PE’ye bağlı birçok komplikasyon tanımlanmış olup, Tablo 2.5’te komplikasyonlar özetlenmiştir (87).

Tablo 2. 5. Preeklampsinin komplikasyonları

Maternal komplikasyonlar	Fetal komplikasyonlar
Konvülsiyonlar	Fetal gelişme geriliği
Akut böbrek yetmezliği	Perinatal ölüm
Kalp yetmezliği	Prematüre doğum
Pulmoner ödem	Oligohidroamnios
İntrakraniyal kanama	Fetal asfiksi
Serebral ödem	
Körlük	
Karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü	
Akut karaciğer yetmezliği	
Abruptio plasenta-DIC	
HELLP sendromu	

HELLP Sendromu

HELLP sendromu insidansı %0,1-0,6 arasında olup, anne için yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olan PE’nin ağır formudur. Hepatik hücrelerde hasar meydana gelmektedir. Bu hasara bağlı olarak karaciğer enzimlerinde yükselme meydana gelir. Hepatik hasarı takiben hemoliz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu başlar. Küçük terminal arteriollerde trombozlar görülür.. Sonuç olarak periferik organlarda iskemi ve hepatositlerde nekroz gelişir. Karaciğerde periportal ya da fokal

parankimal nekroz görülse de, nadiren karaciğerin büyük damarları da tutulabilmektedir. Her ne kadar HELLP sendromu PE'nin komplikasyonu olsa da, HELPP'te HT zorunlu değildir. HELLP sendromu için tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Hemoliz: Periferik yaymada şistositlerin görülmesi, serum billuribinin artması (>1.2 mg /dl) ya da artmış laktat dehidrogeenaz (LDH) konsantrasyonu (>600 U/L)
2. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi: alanine aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotrasferaz (AST) >70 U/L, LDH'nın artması (>600 IU/L).
3. Trombositopeni: Platelet sayısı $<100.000/mm^3$

Bu testler haricinde HELLP sendromu için laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, periferik yayma, Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), Uluslararası düzeltme oranı (INR), serum AST ve ALT, kreatinin, glikoz, LDH düzeyleri çalışılmalıdır.

HELLP sendromu bir çok klinik ile karışabilen bir sendrom olup; ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2. 6. HELPP sendroumu ayırıcı tanısı (44)

-
1. Gebeliğin akut karaciğer yağlanması
 2. Gebelikte apandisit ve safra kesesi hastalıkları
 3. Diabetes insipidus
 4. Gastroenterit
 5. Glomerülonefrit
 6. Hemolitik üremik sendrom
 7. Hepatik ensefalopati
 8. Hiperemezis gravidarum
 9. İdiopatik trombositopeni
 10. Böbrek hastalıkları
 11. Peptik ülser
 12. Pyelonefrit
 13. Sistemik lupus eritematozus
 14. Trombotik trombositopenik purpura
 15. Viral hepatitler
-

HELLP sendromu progresif seyreder. Maternal ve fetal mortalite ve morbidite artmıştır. HELLP sendromlu hastalar hemen hospitalize edilmeli ve doğum üntesine yatırılmalıdır. Tüm hastalara ağır PE’de olduğu gibi davranılmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Mart 2019 –Şubat 2020 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetrik kliniğinde takip edilen 70 gebe ile prospektif olarak gerçekleştirildi. Olguların fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarına göre 30 PE, 40 sağlıklı gebeden oluşan iki grup oluşturuldu. PE’li gruplar vaka, sağlıklı gebeler kontrol olarak kabul edildi.

Dahil olma kriterleri

- SKB’si 140 mmHg ve üzeri, DKB’si 90 mmHg ve üzeri olan hastalar
- İdrar dipstick testinde en az +1 proteinürisi olan hastalar
- 20 hafta üzeri gebeler
- 18-45 yaş aralığı gebeler
- Çalışmaya girmeyi kabul edip onam verenler

Dışlama kriterleri

- 18-45 yaş aralığı dışında olanlar
- Çalışmaya girmeyi ret edip onam vermeyenler
- Proteinürisi olmayanlar
- Normotansif olanlar
- Geçmiş dönemde protein kaybettiren nefropatisi, kronik karaciğer hastalığı, bilinen trombofilisi ve hematolojik hastalığı olan hastalar
- Vaginal kanaması olanlar
- Birinci trimester gebeler

Olguların yaş, eğitim, gebelik öncesi ve gebelik esnasındaki beden kitle indeksi (BMİ), komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, gebelik oluşma şekli, gravida, parite, abortus, canlı doğum, gebelik haftası, tansiyon yüksekliğinin olduğu gebelik haftası, SKB, DKB, gibi parametreler tesbit edildi. Hemogloblin, platelet sayısı, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, c-reaktif peptit (CRP) ve albumin gibi biyokimyasal parametrelere bakıldı. İdrarda kantitatif protein, spot idrardaki PKO, spot idrardaki AKO, 24 saatlik idrarda protein/gün oranı, 12 saatlik idrarda protein/gün ve ikinci 12

saatlik idrarda protein/gün incelendi. Gebelerin doğum şekli, term süreleri, doğumun aciliyeti, doğum endikasyonları ve komplikasyonları incelendi.

PE şüphesi duyulan, tanı için 24 saatlik idrar toplaması gereken hastalara, iki ardışık 12 saatlik idrar toplamaları sağlandı .Hastalara iki ayrı idrar toplama kabı verildi ve sabah 06.00 daki ilk idrarın dışarı atılmasıyla idrar toplama işlemi başlatıldı. İlk 12 saatlik idrar toplama sabah 06.00- akşam 18.00 saatleri arasında olup(diüurnal örnek) sonrasında hastalara yeni bir idrar toplama kabı verildi. İkinci idrar toplama işlemi akşam 18.00 –sabah 06.00 arasında olup sabah ilk idrarı içeriyordu (nokturnal örnek). Sonrasında hastalardan yeniden bir idrar örneği istenerek spot idrarda protein, albümin ve kreatinin ölçüldü ve birbirine oranı hesaplandı. Diüurnal ve nokturnal örnekler önce tek başlarına değerlendirildi sonrasında ortak bir kaptaki birleştirilerek tekrar günlük toplam protein miktarı bakıldı. Katılımcılara günlük en az 6 kez kan basıncı ölçümü yapıldı, günlük dispne,epigastrik ağrı ,baş dönmesi ,baş ağrısı, vizüel semptomlar gibi şiddetli PE bulguları sorgulandı. İdrar toplama esnasında fiziksel egzersiz , yatak istirahati ve klinikte yürüme ile sınırlandırıldı.

Hematojik parametreler için antikoagülan içeren mor tüp 2 cc kan örneği alınarak merkez laboratuvarına çalışılmak üzere yollandı. Antikoagülan ve kan numunesinin tam olarak karışmasını sağlamak amacıyla, örnekler 10 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra Cell Dyn 3700 (Abbott, IL, ABD) cihazında çalışıldı.

Biyokimyasal parametreler için antikoagülan içermeyen standart tüp içerisine 2 cc kan örneği alınarak merkez laboratuvarına çalışılmak üzere yollandı. Alınan kan örneğinde plazma ayrılmasının sağlanması amacıyla 1500 x g'de, 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum Architect c8000 (Abbott, IL, ABD) otoanalizöründe cihazında üreticinin talimatları doğrultusunda çalışıldı.

Tam idrar tetkiki amacıyla hastaya numune verilen idrar kabı, geciktirilmeden merkez laboratuvarına yönlendirildi. Numune içerisine cihaz ile uyumlu strip batırılarak 1 dakika kadar beklendi. Numune içerisinden çıkartılan strip yarı-otomatik Uri-Screen 500 (Made in Germany) cihazında çalışıldı.

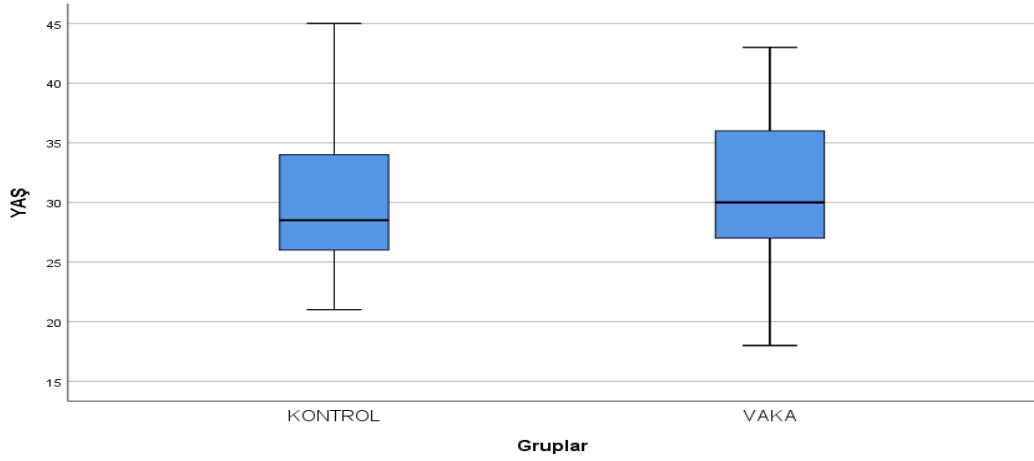
24 saat ve 12 saatlik idrar örnekleri urine/CSF protein (Abbott Ref No: 7D79-21; 7D79-31) ile protein denatüre edici ajan olarak benetonyum klorürün kullanılarak

alışıldı. Spot idradaki mikroalbümin ve kreatinin (Abbout Ref No: 3L81-22; 3L81-32; 3L81-41) ile ölçüldü.

İstatistiksel analizler, SPSS for Windows 22.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımları kolomogrov Smirnov Testi ile yapıldı. Verilerin sürekli olmayan nonparametric veriler ile uyumlu olduğu belirlendi. Nonparametrik verilerin gösteriminde ortanca, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenlerin gösteriminde ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. İki nonparametrik verinin karşılaştırmasında spearman korelasyon analizi; nonparametrik verilerin. Kategorik değişkenle analiznde Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact kesin kikare testleri kullanıldı. Spesifite, sensitivite, eğri altındaki alan (EAA)'ın tespitinde ROC eğrisinden faydalanıldı. $P<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hastaların yaş ortancası 30 yıl (Min:18- Maks: 43), kontrol grubunda 28,5 (Min:21, Maks:45) olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. Grupların yaş karşılaştırması

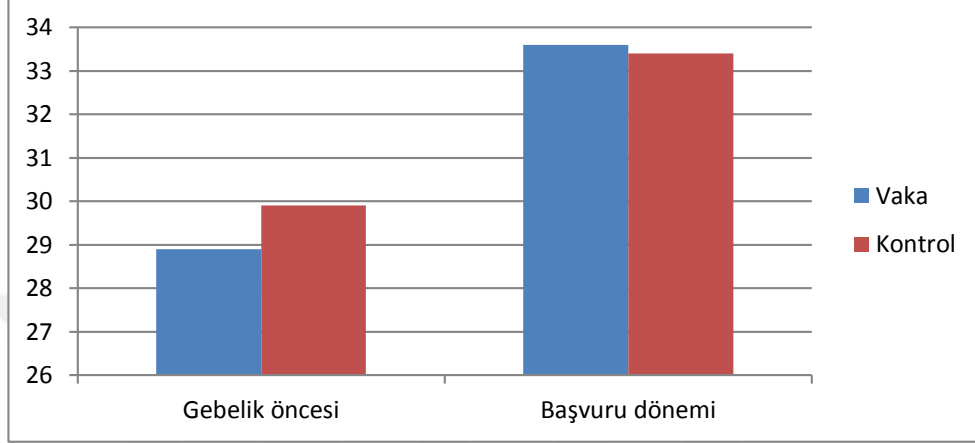
Çalışmamızda vaka grubunun 15'i (%50) ilköğretim, 8'i (%26,7) ortaöğretim, 5'i (%16,7) önlisans, 1'i (%3,3) lisans ve 1'i (%3,3) yüksek lisans mezunuyken; kontrol grubunun 17'si (%42,5) ilköğretim, 14'ü (%35) ortaöğretim, 3'ü (%7,5) önlisans ve 6'sı (%15) lisans mezunuydu. Gruplar arasında eğitim düzeyi açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4. 1. Grupların eğitim düzeyi karşılaştırması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
İlköğretim	17 (42,5)	15 (50)	0,238
Ortaöğretim	14 (35)	8 (26,7)	
Önlisans	3 (7,5)	5 (16,7)	
Lisans	6 (15)	1 (3,3)	
Yüksek lisans	0	1 (3,3)	

Vaka grubumuzun gebelik öncesi BMI ortancası 28,3 kg/m² (Min:21,2 kg/m²; Maks: 40,1 kg/m²); başvuru anındaki BMI ortancası 33,5 kg/m² (Min:25,4 kg/m²; Maks: 45,5 kg/m²) olarak saptandı. Kontrol grubumuzun gebelik öncesi BMI ortancası

27,8 kg/m² (Min:20,2 kg/m²; Maks: 46,9 kg/m²); başvuru anındaki BMİ ortancası 31,3 kg/m² (Min:21,5 kg/m²; Maks: 47,9 kg/m²) olarak saptandı. Gruplar arasında gerek başvuru gerekse gebelik öncesi BMİ açısından farklılık saptanmadı (p>0,05) (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. Grupları BMİ karşılaştırması

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında komorbid hastalık (astım, hipotiroidi, epilepsi, fibromiyalji, HT ve DM), insülin kullanımı ve sigara içiciliği arasında farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Grupları komorbid hastalık ve sigara alışkanlıklarının karşılaştırması

		Gruplar		P
		Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Astım		2 (5)	0	0,503
Hipotiroidi		2 (5)	3 (10)	0,645
Epilepsi		1 (2,5)	0	>0,999
Fibromiyalji		0	1 (3,3)	0,429
Hipertansiyon		3 (7,5)	4 (13,3)	0,452
SLE		1 (2,5)	0	>0,999
Diyabetes	Gestasyonel	6 (15)	9 (30)	0,171
mellitüs	Gebelik öncesi	2 (5)	0	
İnsülin kullanımı (n:8/9)		3 (37,5)	4 (44,4)	>0,999
Sigara		1 (2,5)	5 (16,7)	0,077

Gruplar arasında çoğul gebelik, önceki doğum sonlanım süresi, önceki doğum şekli, PE öyküsü ve ailede PE öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Grupları preeklemsi için risk faktörü karşılaştırması

		Gruplar		p
		Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Çoğul gebelik		4 (10)	4 (13,3)	0,717
Önceki doğumun sonlanımı	Preterm	4 (16,7)	4 (21,4)	0,473
	Term	20 (83,3)	14 (73,7)	
	Postterm	0	1 (5,3)	
Önceki doğum şekli	Sezeryan (C/S)	14 (58,3)	10 (52,6)	0,926
	NVD	8 (33,3)	7 (36,8)	
	C/S+NVD	2 (8,3)	2 (10,5)	
Önceki gebelikte PE öyküsü		9 (36)	3 (15,8)	0,136
Ailede PE öyküsü		11 (27,5)	5 (16,7)	0,285

Çalışmamızda kontrol grubunun 37'sinde (%92,5) spontan, 3'ünde (%7,5) intra uterin fertilizasyon (IVF) yöntemi ile gebelik başlamışken; vaka grubunun 28'inde (%93,3) spontan, 1'inde (%3,3) intra uterin aşılama (IUI) ve 1'inde (%3,3) IVF yöntemi ile gebelik başlamıştı. Gruplar arasında gebe kalma yöntemi açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Grupların gebe kalma yönteminin karşılaştırılması

		Gruplar		p
		Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Spontan		37 (92,5)	28 (93,3)	0,395
Intrauterine aşılama		0	1 (3,3)	
İntra uterin fertilizasyon		3 (7,5)	1 (3,3)	

Gruplar arasında gravida, parite, abortus ve canlı doğum açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Grupların gravide, parite, abortus ve canlı doğum sayılarının karşılaştırılması

		Gruplar		p
		Kontrol (n:40) Ortanca(Min-Maks)	Vaka (n:30) Ortanca(Min-Maks)	
GRAVİDA		2 (1-6)	2 (1-7)	0,439
PARİTE		1 (0-4)	1 (0-5)	0,930
ABORTUS		0 (0-36)	0 (0-6)	0,670
Canlı doğum		1 (0-4)	1 (0-2)	0,551

Çalışmamızda vaka grubundaki hastaların 19'unun (%63,3) antihipertansif kullanırken, kontrol grubunda 19 (%47,5) hastanın antihipertansif kullandığı saptandı. Gruplar arasında antihipertansif kullanım sıklığı açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). En sık kullanılan antihipertansifin alfa metil dopa olduğu saptandı. Gruplar arasında kullanılan ilacın türü açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Grupları antihipertansif kullanımının karşılaştırması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Antihipertansif kullanımı	19 (47,5)	19 (63,3)	
Alfa metil dopa	16 (40)	16 (53,3)	
Alfa metil dopa+Nifedipin	1 (2,5)	2 (6,7)	0,274
Alfa metil dopa+Amlodipin	0	1 (3,3)	
Amlopodipin	5 (5)	0	

Çalışmamızda vaka grubunun 4'ünün (%13,3) aspirin, 4'ünün (%13,3) aspirin ve LMWH, 1'inin (%3,3) LMWH; kontrol grubunun 5'inin (%12,5) aspirin, 3'ünün (%7,5) düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) kullandığı saptandı. Gruplar arasında aspirin ve LMWH kullanımı açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Grupları antiagregan kullanımının karşılaştırması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Aspirin	5 (12,5)	4 (13,3)	
Aspirin+LMWH	0	4 (13,3)	0,107
LMWH	3 (7,5)	1 (3,3)	

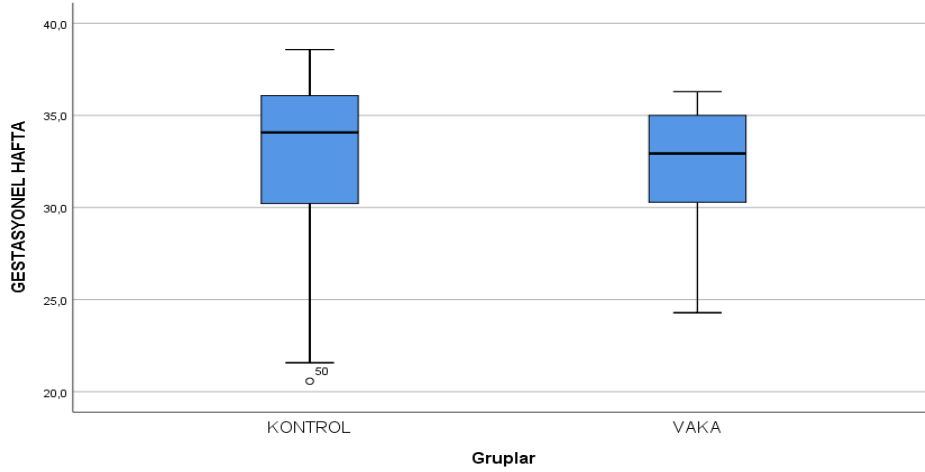
Çalışmamızda vaka grubundaki hastaların 12'sinin (%40) MGSO4 kullanırken, kontrol grubunda 3 (%7,5) hastanın MGSO4 kullandığı saptandı. Vaka grubunda MGSO4 kullanım sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Grupları MGSO4 kullanımının karşılaştırması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
MGSO4 kullanımı	3 (7,5)	12 (40)	

Vaka grubumuzun gestasyonel haftası ortancası 32,9 hafta (Min:24,3 hafta; Maks: 36,3 hafta); kontrol grubumuzun gestasyonel haftası ortancası 34,1 hafta

(Min:20,6 hafta; Maks: 38,6 hafta) olarak saptandı. Vaka ve kontrol grubu arasında gestasyonel hafta açısından farklılık saptanmadı (p:310) (Şekil 4.3)



Şekil 4. 3. Grupları gestasyonel hafta karşılaştırması

Çalışmamızda vaka grubunda 3 (%10) hastada, kontrol grubunda ise 2 (%5) vakada idrarda üreme saptandı. Vaka grubunda bir olguda E.coli, bir olguda klebsiella ve bir olguda Proteus mirabilis ürerken; kontrol grubunda bir olguda klebsiella ve bir olguda Metisilin dirençli stafilokok üredi. Gruplar arasında idrar kültüründe üreme açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. Grupların idrar kültürü sonuçlarının karşılaştırılması

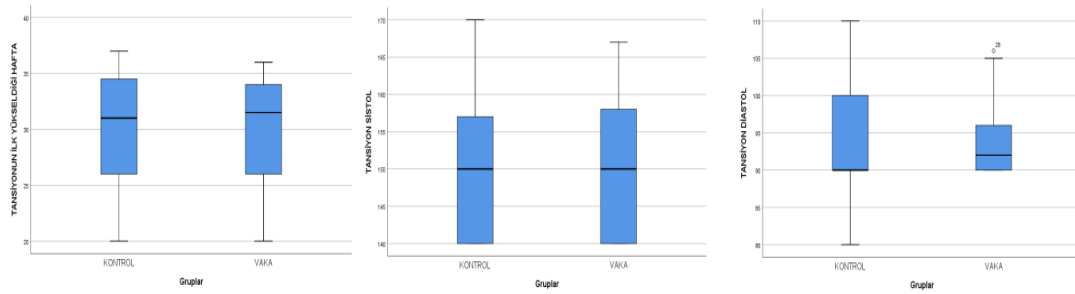
	Gruplar		P
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Kültürde üreme var	2 (5)	3 (10)	0,645
E. coli	0	1	
Klebsiella	1	1	
Metisilin dirençli stafilokok	1	0	
Proteus mirabilis	0	1	

Çalışmamızda vaka grubunun 4'ünde (%13,3) ödem saptanmazken, 17'sinde (%56,7) +1 ödem, 7'sinde (%23,3) +2 ödem ve 2'sinde (%6,7) +3 ödem saptandı. Kontrol grubunda ise hastaların 18'inde (%45) ödem saptanmazken, 15'inde (%37,5) +1 ödem, 6'sında (%15) +2 ödem ve 1'inde (%2,5) +3 ödem saptandı. Vaka grubunda ödemli hasta sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. Grupların ödem miktarlarının karşılaştırılması

		Gruplar		p
		Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Ödem	Yok	18 (45)	4 (13,3)	0,042
	+1	15 (37,5)	17 (56,7)	
	+2	6 (15)	7 (23,3)	
	+3	1 (2,5)	2 (6,7)	

Vaka grubumuzda tansiyonun yükseldiği hafta ortancası 31,5 hafta (Min:20 hafta; Maks: 36 hafta); kontrol grubumuzda tansiyonun yükseldiği hafta ortancası 31 hafta (Min:20 hafta; Maks: 37 hafta) olarak saptandı. Vaka grubumuzda SKB ortancası 150mmHg (Min:140mmHg; Maks: 167mmHg); kontrol grubumuzda SKB ortancası 150 mmHg (Min:140 mmHg; Maks: 170 mmHg) olarak saptandı. Vaka grubumuzda DKB ortancası 92mmHg (Min:90 mmHg; Maks: 116 mmHg); kontrol grubumuzda DKB ortancası 90 mmHg (Min:80 mmHg; Maks: 110 mmHg) olarak saptandı. Gruplar arasında tansiyonun yükseldiği hafta, SKB ve DKB açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Vaka ve kontrol grubu arasında gestasyonel hafta açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla $p:0,981$, $p:0,918$, $p:0,307$) (Şekil 4.4)



Şekil 4. 4. Grupların tansiyon yükselmesinin olduğu hafta ve tansiyon düzeylerinin karşılaştırılması

Vaka grubunun hemoglobin ortanca değeri 12,1g/dl (Min:9,2 g/dl- Maks: 14,1 g/dl), platelet ortanca değeri 250,5 K/uL (Min:97,7 K/uL- Maks: 505 K/uL), üre ortanca değeri 17 mg/dl (Min: 9 mg/dl- Maks: 39 mg/dl), kreatinin ortanca değeri 0,6 mg/dl (Min:0,43 mg/dl- Maks: 0,94 mg/dl), AST ortanca değeri 15 U/L (Min:10 U/L - Maks: 36 U/L), ALT ortanca değeri 11 U/L (Min:6 U/L - Maks: 71 U/L), LDH ortanca değeri 213,5 U/L (Min:145 U/L - Maks: 419 U/L), albümin ortanca değeri 33,3

g/dl (Min:26,9 g/dl- Maks: 40,3 g/dl) ve CRP ortanca değeri 6,1 mg/L (Min:1 mg/L- Maks: 59,4 mg/L) olarak saptandı. Kontrol grubunun hemoglobin ortanca değeri 11,6 g/dl (Min:9 g/dl- Maks: 14,9 g/dl), platelet ortanca değeri 241 K/uL (Min:151 K/uL- Maks: 420 K/uL), üre ortanca değeri 14 mg/dl (Min:4 mg/dl- Maks: 26 mg/dl), kreatinin ortanca değeri 0,58 mg/dl (Min:0,48 mg/dl- Maks: 0,72 mg/dl), AST ortanca değeri 14,5 U/L (Min:9 U/L - Maks: 95 U/L), ALT ortanca değeri 9 U/L (Min:6 U/L - Maks: 14 U/L), LDH ortanca değeri 183,5 U/L (Min:134 U/L - Maks: 500 U/L), albümin ortanca değeri 34,5 g/dl (Min:28 g/dl- Maks: 44,5 g/dl) ve CRP ortanca değeri 5,2 mg/L (Min:1 mg/L- Maks: 36 mg/L) olarak saptandı. Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında hemoglobin, platelet, kreatinin, AST, albümin ve CRP düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Vaka grubunda üre, ALT ve LDH değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Grupların kan tetkiki sonuçlarının karşılaştırılması

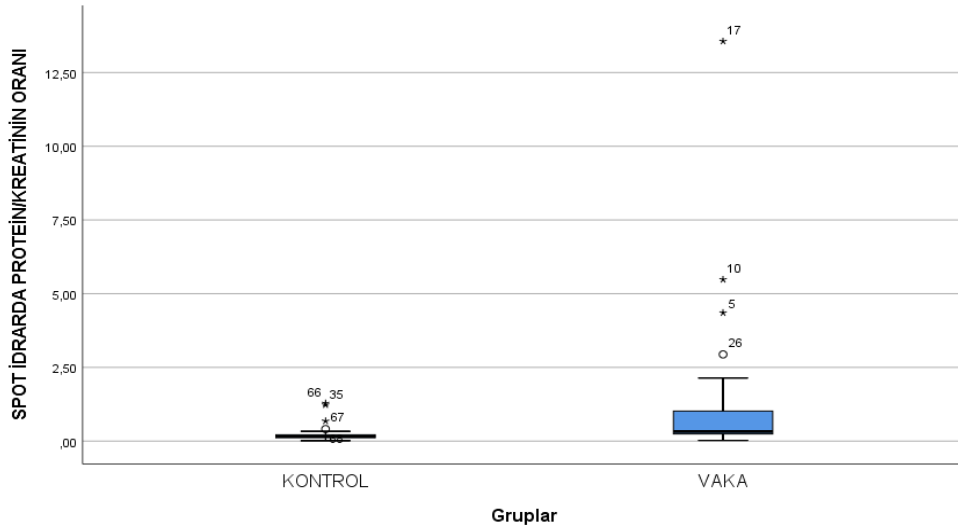
	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) Ortanca(Min-Maks)	Vaka (n:30) Ortanca(Min-Maks)	
Hemoglobin (g/dL)	11,6 (9-14,9)	12,1 (9,2-14,1)	0,437
Platelet (K/uL)	241 (151-420)	250,5 (97,7-505)	0,420
Üre(mg/dL)	14 (4-26)	17 (9-39)	0,017
Kreatinin(mg/dL)	0,58 (0,48-0,72)	0,6 (0,43-0,94)	0,144
AST(U/L)	14,5 (9-95)	15 (10-36)	0,499
ALT(U/L)	9 (6-14)	11 (6-71)	0,007
LDH(u/L)	183,5 (134-500)	213,5 (145-419)	0,024
Albumin(g/L)	34,5 (28-44,5)	33,3 (26,9-40,3)	0,190
Crp(mg/L)	5,2 (1-36,2)	6,1 (1-59,4)	0,461

Vaka grubunda 17 (%56,7) hastada +1 proteinüri, 10 (%33,3) hastada +2 proteinüri ve 3 (%10) hastada +3 proteinüri; kontrol grubunda 31 (%77,5) hastada +1 proteinüri, 5 (%12,5) hastada +2 proteinüri ve 4 (%10) hastada +3 proteinüri saptandı. Gruplar arasında proteinüri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. Grupların kantitatif yöntemle proteinüri düzeylerinin karşılaştırılması

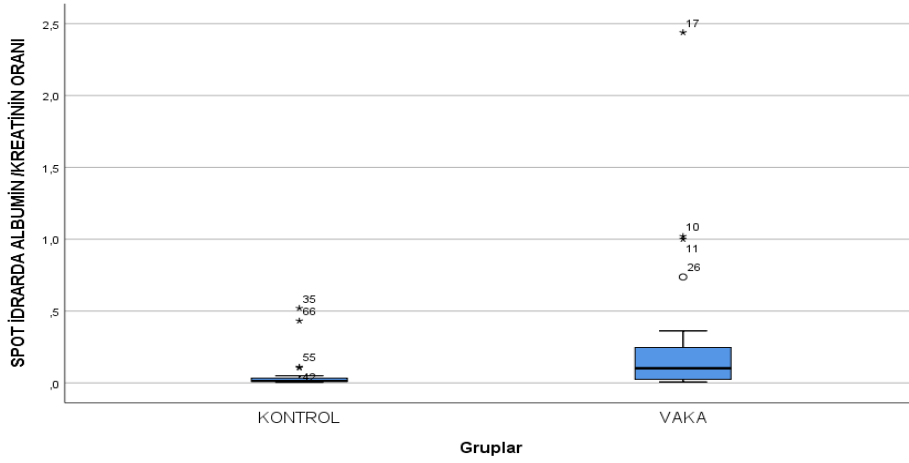
	Gruplar		P
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
+1	31 (77,5)	17 (56,7)	0,102
+2	5 (12,5)	10 (33,3)	
+3	4 (10)	3 (10)	

Çalışmamızda vaka grubunda spot idrardaki PKO ortalama değeri 0,33 (Min:0,02-Maks: 13,56), kontrol grubunda spot idrarda PKO ortalama değeri 0,16 (Min:0,01-Maks: 1,29) olarak saptandı. Çalışmamızda vaka grubunda spot idrarda PKO anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.5).



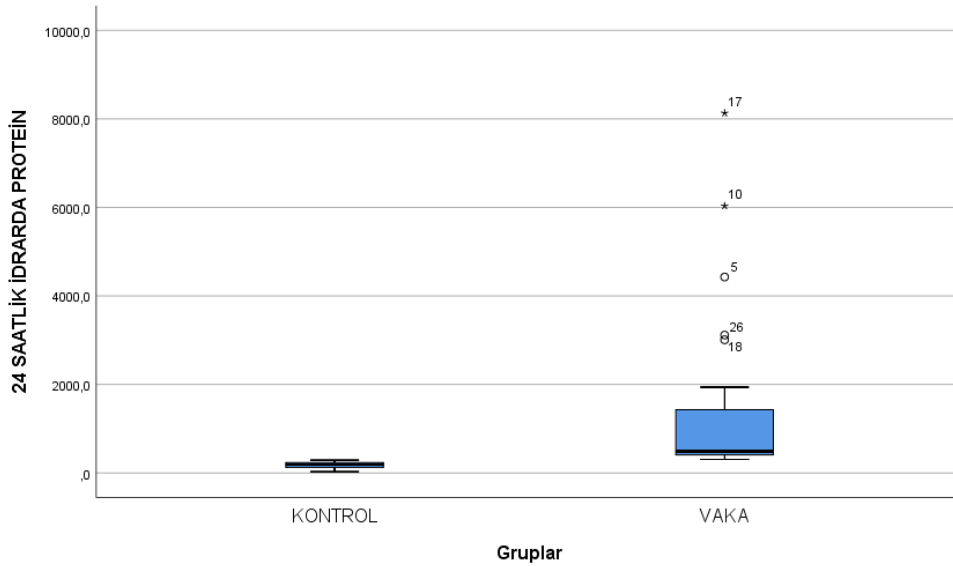
Şekil 4. 5. Grupların spot idrardaki protein/kreatinin oranlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda vaka grubunda spot idrardaki AKO ortalama değeri 0,102 (0,01-2,44), kontrol grubunda spot idrarda AKO ortalama değeri 0,014 (0,04-0,52) olarak saptandı. Çalışmamızda vaka grubunda spot idrardaki AKO anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.6)



Şekil 4. 6. Grupların spot idrardaki albümin/kreatinin oranlarının karşılaştırılması

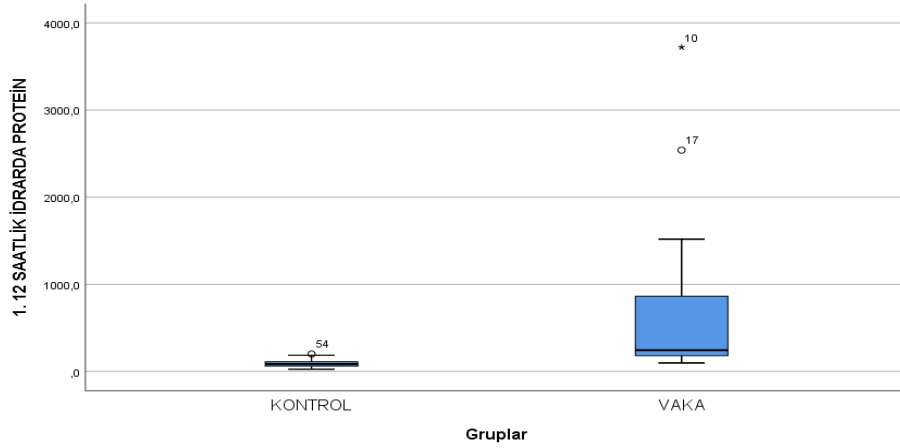
Çalışmamızda vaka grubunda 24 saatlik idrarda protein/gün oranı ortalama değeri 490,3 mg/ gün (Min:307 mg/ gün -Maks: 8130,7 mg/ gün), kontrol grubunda 24 saatlik idrarda protein/gün oranı ortalama değeri 189,4 mg/ gün (Min:29,3 mg/ gün -Maks: 289,7 mg /gün) olarak saptandı. Çalışmamızda vaka grubunda 24 saatlik idrarda protein/gün oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.7)



Şekil 4. 7. Grupların 24 saatteki idrardaki protein miktarlarının karşılaştırılması

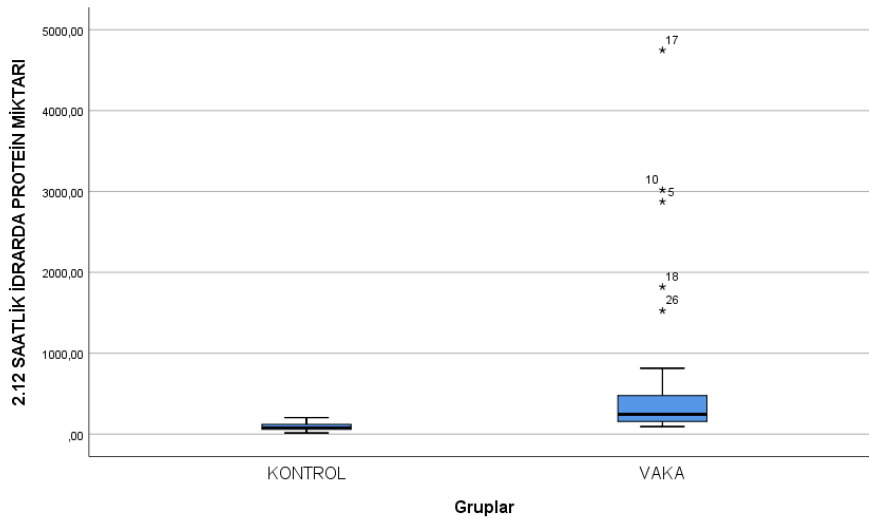
Çalışmamızda vaka grubunda ilk 12 saatlik idrarda protein/gün oranı ortalama değeri 243,5 mg/yarımgün (Min:97,3 mg/yarım gün -Maks: 3721,2 mg/yarım gün), kontrol grubunda ilk 12 saatlik idrarda protein/gün oranı ortalama değeri 84,2 mg/yarım

gün (Min:26 mg/yarım gün -Maks: 199,8 mg/yarım gün) olarak saptandı. Çalışmamızda vaka grubunda ilk 12 saatlik idrarda protein/gün oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.8).



Şekil 4. 8. Grupların ilk 12 saatteki idrardaki protein miktarlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda vaka grubunda ikinci 12 saatlik idrarda protein/gün oranı ortalanca değeri 244,1mg/yarımgün (Min:93,5 mg/yarım gün -Maks: 4747,8 mg/yarım gün), kontrol grubunda ikinci 12 saatlik idrarda protein/gün oranı ortalanca değeri 79,3 mg/yarım gün (Min:13,7 mg/yarım gün -Maks: 4747,8 mg/yarım gün) olarak saptandı. Çalışmamızda vaka grubunda ikinci 12 saatlik idrarda protein/gün oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.9)



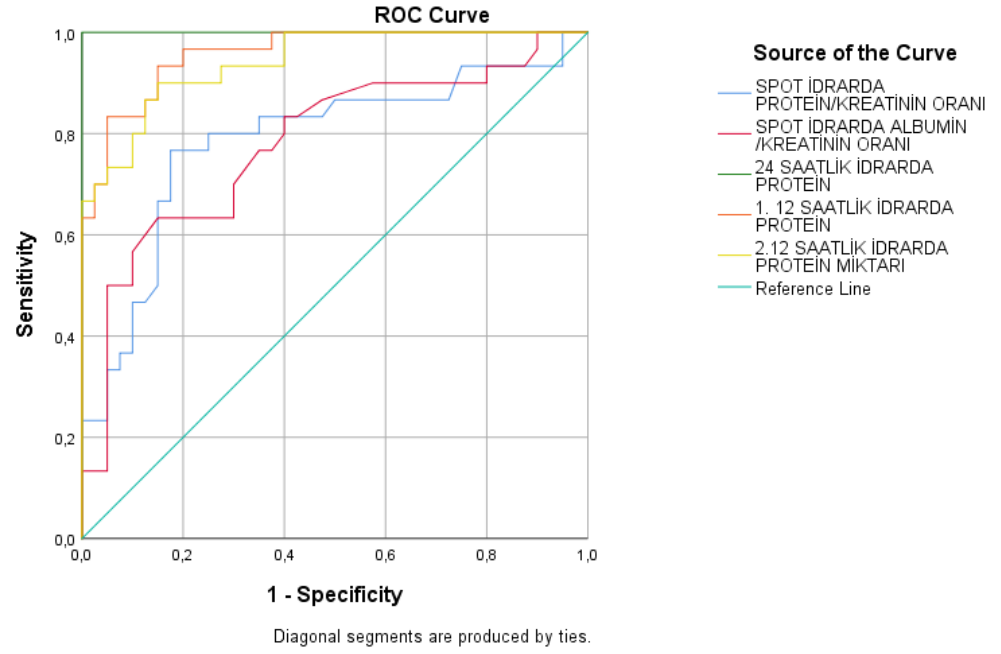
Şekil 4. 9. Grupların ikinci 12 saatteki idrardaki protein miktarlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda vaka grubunda spot idrardaki PKO ve AKO'nun; 24 saatlik idrar, ilk 12 saat ve son 12 saatlik idrarlardaki protein düzeyleri ile arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise spot idrardaki PKO ve AKO'nun; 24 saatlik idrar, ilk 12 saat ve son 12 saatlik idrarlardaki protein düzeyleri ile arasında korelasyon saptanmadı ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4. 13. Spot idrardaki protein/kreatinin ve albümin/kreatinin oranlarının 24, ilk 12 saat ve ikinci 12 saatteki protein miktarları ile karşılaştırılması

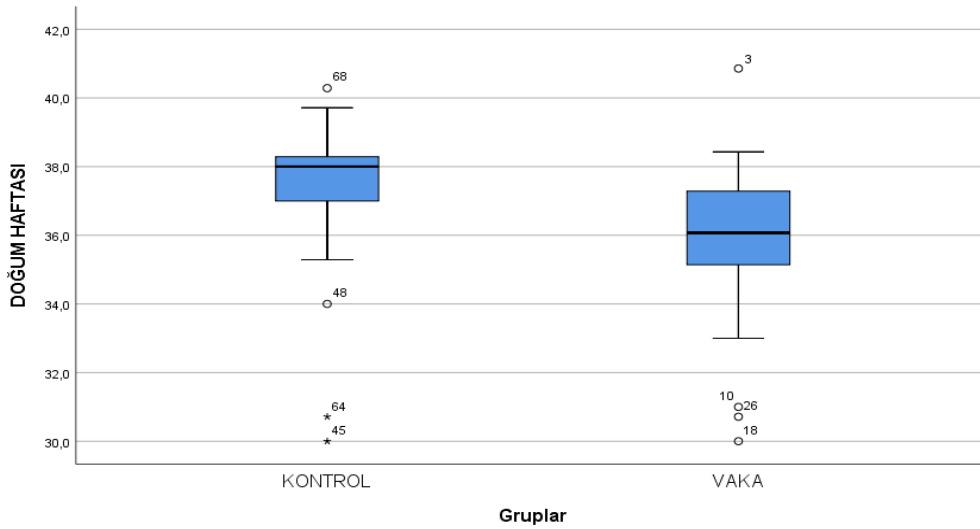
		Spot idrarda protein/kreatinin oranı		Spot idrarda albumin /kreatinin oranı	
		r	p	r	p
Vaka grubu	24 saatlik idrarda protein	0,715	<0,001	0,760	<0,001
	1. 12 saatlik idrarda protein	0,734	<0,001	0,696	<0,001
	2.12 saatlik idrarda protein miktarı	0,742	<0,001	0,799	<0,001
Kontrol grubu	24 saatlik idrarda protein	0,209	196	0,009	0,958
	1. 12 saatlik idrarda protein	0,173	0,287	0,046	0,779
	2.12 saatlik idrarda protein miktarı	0,293	0,067	0,186	0,067

Spot idrardaki PKO için EAA değeri $0,787 \text{ cm}^2$, uygun kesim (cut-off) değeri 0,21, bu kesim değerinde sensitivite %80 ve spesifite %75 olarak saptandı. Spot idrarda AKO için EAA değeri $0,780 \text{ cm}^2$, uygun kesim değeri 0,19, bu kesim değerinde sensitivite %83,3 ve spesifite %60 olarak saptandı. 24 saatlik idrarda protein/gün oranı için EAA değeri 1 cm^2 , uygun kesim değeri 298,3, bu kesim değerinde sensitivite %100 ve spesifite %100 olarak saptandı. İlk 12 saatlik idrarda protein/gün oranı için EAA değeri $0,958 \text{ cm}^2$, uygun kesim değeri 132, bu kesim değerinde sensitivite %93,3 ve spesifite %85 olarak saptandı. İkinci 12 saatlik idrarda protein/gün oranı için EAA değeri $0,942 \text{ cm}^2$, uygun kesim değeri 142,1, bu kesim değerinde sensitivite %90 ve spesifite %85 olarak saptandı (Şekil 4.10).



Şekil 4. 10. Spot idrardaki PKO, AKO, 24 saat, ilk 12 saat ve ikinci 12 saatteki protein miktarlarının ROC eğrisi

Vaka grubumuzun doğum haftası 36 hafta (Min:30 hafta - Maks: 41 hafta); kontrol grubumuzun doğum haftası ortancası 38 hafta (Min:30 hafta; Maks: 40,3 hafta) olarak saptandı. Vaka grubumuzun doğum haftası anlamlı olarak kısa saptandı ($p<0,05$) (Şekil 4.11).



Şekil 4. 11. Grupların doğum haftası karşılaştırması

Vaka grubunda olguların 28'sinin (%93,3) C/S ve 2'sinin (%6,7) NVD ile doğum yaptığı; kontrol grubunda ise olguların 33'ünün (%82,5) C/S ve 7'sinin (%17,5) NVD ile doğum yaptığı saptandı. Gruplar arasında doğum şekli açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4. 14. Grupların doğum şeklinin karşılaştırması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
C/S	33 (82,5)	28 (93,3)	0,283
NVD	7 (17,5)	2 (6,7)	

Vaka grubunda olguların 26'sının (%86,7) acil olarak ve 4'ünün (%13,3) planlı olarak doğum yaptığı; kontrol grubunda ise olguların 25'inin (%62,5) acil olarak ve 15'inin (%37,5) planlı olarak ile doğum yaptığı saptandı. Vaka grubunda acil olarak doğum sonlandırılma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4. 15. Grupların doğum aciliyetini karşılaştırması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Acil	25 (62,5)	26 (86,7)	0,022
Elektif	15 (37,5)	4 (13,3)	

Çalışmamızda vaka grubundaki hastaların 20'sinde (%66,7) HT sebebiyle doğum gerçekleştirilirken, kontrol grubunda 15 (%37,5) vakada HT sebebiyle doğum sonlandırılmıştı. HT'ye bağlı doğum endikasyonu sıklığı vaka grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4. 16. Gruplarda doğum endikasyonuna yol açan HT sıklıklarının karşılaştırması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Var	15 (37,5)	20 (66,7)	0,016
Yok	25 (62,5)	10 (33,3)	

Çalışmamızdaki gerek vaka gerekse kontrol grubunda tüm doğum endikasyonları Tablo 4.17. de gösterilmiştir. Vaka grubunda izole tansiyon yüksekliği sebebiyle doğum endikasyonu anlamlı olarak yüksekti ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4. 17. Grupların doğum endikasyonlarının karşılaştırılması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
Çoğul gebelik	2 (5)	0	0,043
Geçirilmiş uterin cerrahi	8 (20)	3 (10)	
Geçirilmiş uterin cerrahi + plasenta previa	1 (2,5)	0	
Hellp sendromu	0	1 (3,3)	
Ast ve alt yüksekliği	0	1 (3,3)	
Major depresyon	0	1 (3,3)	
Makat geliş	1 (2,5)	0	
Makrozomi	1 (2,5)	0	
Preterm eylem	1 (2,5)	1 (3,3)	
Preterm eylem+çoğul gebelik	2 (5)	1 (3,3)	
Sefalopelvik uyumsuzluk	2 (5)	0	
Spontan eylem	5 (12,5)	2 (6,7)	
Spontan eylem+ geçirilmiş uterin cerrahi	2 (5)	0	
Tansiyon yüksekliği	4 (10)	16 (53,3)	
Tansiyon yüksekliği + geçirilmiş uterin cerrahi+ keft yüksekliği	1 (2,5)	0	
Tansiyon yüksekliği +geçirilmiş uterin cerrahi	0	1 (3,3)	
Tansiyon yüksekliği+fetal distress	4 (10)	0	
Tansiyon yüksekliği+fetal distress	0	1 (3,3)	
Tansiyon yüksekliği+geçirilmiş uterin cerrahi	2 (5)	2 (6,7)	
Tansiyon yüksekliği+iugg+oligohidramnios	1 (2,5)	0	
Tansiyon yüksekliği+ilerlemeyen eylem	2 (5)	0	
Tansiyon yüksekliği+makat geliş+makrozomi	1 (2,5)	0	

Gerek vaka gerekse kontrol grubunda hiçbir olguda dekolman saptanmadı. Çalışmamızda vaka grubunun 2'sinde (%6,7) IUGG, kontrol grubunun ise 1'inde (%2,5) (IUGG) saptandı. Gruplar arasında IUGG açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4. 18. Grupların bebeklerindeki IUGG karşılaştırması

	Gruplar		p
	Kontrol (n:40) n(%)	Vaka (n:30) n(%)	
IUGG	1 (2,5)	2 (6,7)	0,573

5. TARTIŞMA

PE ve eklampsi, dünya genelinde anne ölümlerinin üçüncü önde gelen nedenidir ve perinatal ölüm ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) her yıl yaklaşık 600.000 kadının PE'den öleceğini tahmin etmektedir. PE tüm gebeliklerin% 2-8'ini komplike hale getirir; glomerüler bazal membranın protein geçirgenliğinin artmasına neden olan çok sistemli bir endotelyal hastalıktır. PE önceden normotansif non-proteinürik olan gebelerde kan basıncı yüksekliği (SKB $\geq$ 140, DKB $\geq$ 90) ve 20. hafta gebelikten sonra görülen proteinüri (> 300 mg / 24 saat) karakterize bir sendromdur (2, 3).

40 yaş üzerindeki gebeliklerin PE açısından risk faktörleri arasında yer aldığı bilinmektedir (88-90). Phillips ve Boyd yaptıkları bir çalışmada ileri maternal yaşın, PE riskini anlamlı düzeyde artırdığını belirtmişlerdir (89). Ebbing ve ark.(91) ve Bartsch ve ark. (92) yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar bulduklarını ifade etmişlerdir. Arısal'ın ülkemizde yaptığı bir çalışmada PE gebelerin yaşlarının, PE'si olmayan gebelerden yaş olarak daha ileri olduğunu belirtmiştir (93). Ware-Jauregui ve ark. PE'si olan ve olmayan hastalarda maternal yaş dağılımında farklılık olmadığını belirtmişlerdir (94). Gökdoğan ve ark. çalışmalarında PE'si olan ve olmayan arasında yaş açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (95). PE'li hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda spot idrarda protein ve kreatinin oranı tespitinin maternal ve gestasyonel yaş ve parite ile ilişkilendirilmemesi gerektiği belirtilmiştir (96-98). Bununla birlikte spot idrar protein ve kreatinin oranının fetal ve maternal yan etkilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (98, 99). Çalışmamızda PE'li gebelerin yaşları PE'si olmayan gruptan daha büyük olsa da, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını saptadık. Literatür çalışmalarındaki farklılık çalışmaya katılan hasta grubunun benzer yaşlarda olması nedeniyle olmuş olabilir. Bununla birlikte yaş ile PE riskinin artacağı kanaatindeyiz.

Yapılan çalışmalarda PE'nin toplumlar arasında farklılık gösterdiği ifade edilmiştir. PE ve eklampsinin gerek görülme sıklığı, gerekse bu patolojilere bağlı mortalite sıklığının gelişmiş ülkelerde daha az olduğu ifade edilmiştir. Bu durum antenatal bakım hizmetleri ile ilişkilendirilmiştir (17). Kattah ve ark. çalışmasında düşük eğitim seviyesinin PE için risk oluşturduğunu ifade etmiştir (100).

Çalışmamızda PE grubunda eğitim düzeyinin, kontrol grubuna kıyasla daha zayıf olduğu, ancak istatistiksel olarak bu farkın anlamlı olmadığı saptandı. Bu durum eğitilmiş bireylerin gerek gebelik öncesi gerekse gebelik esnasında takiplerini düzenli yaptırması ile ilişkili olabilir. Ayrıca eğitim seviyesi yüksek olan bireylerin maddi kazançlarının nispeten daha iyi olması sebebiyle takipleri aksatmadığı kanısındayız.

Obezite ve BMI artışının PE riskini artırabileceği belirtilmektedir. Arısal, PE’li gruptaki hastaların kilo ortalamalarının ve BMI’lerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmiş; BMI’si yüksek olan hastalarındaki fizyolojik bozulmalar ile ilişkilendirmiştir (93). Kılık ve ark. yaptıkları çalışmada PE’li olan ve olmayan gruplar arasında BMI açısından farklılık olmadığını bildirmişlerdir (101). Skurnik ve ark. gebelik öncesi BMI yüksekliğinin PE için değiştirilebilir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir (102). Ware-Jauregui ve ark. PE’si olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldıkları çalışmalarında, gebelik öncesi BMI’nin PE’li hastalarda yüksek olduğunu belirtmişlerdir (94). Çalışmamızda PE’li ve kontrol grubunun gebelik öncesi ve gebelik esnasındaki BMI’lerinin benzer olduğunu saptadık. Çalışmamızda farklılık saptamamamıza rağmen BMI yüksekliği hastalarda beraberinde DM, HT gibi sağlık sorunlarını da getirdiğinden PE riskini artıracak kanısındayız.

Yapılan çalışmalarda kronik HT, KBY, tip 1-2 DM hastalıklarının ve obesitenin gebelik üzerinde PE riskini artırdığı belirtilmiştir (88, 90). Yapılan bir çalışmada HT ve DM’nin PE için bağımsız risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (100). DM ve kronik HT’nin, PE riskini artırdığı belirtilmektedir (86). Ankumah ve ark. kronik HT’li hastaların PE için risk oluşturduğunu ifade etmiştir (103). Phillips ve Boyd yaptıkları bir çalışmada kronik HT, tip 1 veya tip 2 DM, KBY, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid antikor sendromunun PE riskini anlamlı düzeyde artırdığını belirtmişlerdir (89). Yapılan birçok çalışmada DM’li gebelerde PE gelişme riskinin arttığı ve PE’li hastalarda açlık plazma insülin seviyesinin yüksek olduğu belirtilmiş, ancak yapılan bir çalışmada gestasyonel diyabet gelişimi açısından PE’li grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (104). Solomon ve ark. yaptıkları çalışmalarında gebeliğin üçüncü trimester döneminde artmış insülin düzeyinin PE riskinde artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (105). Çalışmamızda PE’li gebeler ile PE’siz gebelerin komorbid hastalık ve insülin kullanımı açısından fark olmadığını saptadık. Sonuçlarımız literatürle uyumsuz çıkmış olup, bu durumun

olgu sayısı ile ilişkili olduğu kanısındayız. DM ve HT sıklığının istatistiksel açıdan anlamsız olsa da, vaka grubunda yüksek olması bu tezimizi desteklemektedir. DM, HT gibi komorbiditelerin reseptör ve mediatörlerin dengesini bozduğu, hastaların uyumsuzluğu ilaç kullanıp kullanmamalarına bağlı olarak end organ hasarı geliştirme riskine sahip olduğu dolayısıyla PE riskini artırabileceği kanaatindeyiz.

Gebelikte sigara içmenin PE'ye karşı koruyucu olduğu belirtilmiş ve bu paradoksun vasküler plasental patolojinin kompleksliğini gösterdiği vurgulanmıştır (106, 107). Yapılan bir çalışmada sigara içmenin ağır ve hafif PE riskini azalttığı belirtilmiştir. Bununla birlikte PE'li kadınlarda, günde 10 tane ve daha fazla sigara içmenin perinatal mortalite ve plasenta dekolmanına neden olabileceği belirtilmiştir (108). Erdem yaptığı çalışmasında PE'li hastalar ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir (109). Köse ve ark.'nın çalışmalarında sigara kullanan gebelerin PE açısından içmeyenler ile istatistiksel fark olmadığını belirtmişlerdir (110). Yapılan bir çalışmada PE'li ve kontrol grubunda sigara içme açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (111). Çalışmamızda PE'li olan ve olmayan gebelerin sigara içme sıklığının benzer olduğunu saptadık. Sonuçlarımız genel olarak literatürle uyumludur. Ancak sigara ile ilişkisiz sonuçlar elde etmiş olsak da sigaranın gerek PE riskini azalttığı gerekse fetal ve maternal zararları nedeniyle PE ile direk olmasa da indirek etkileri nedeniyle ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Gökdoğan ve ark.'nın çalışmalarında PE'li grup ve kontrol grubu arasında gestasyonel hafta açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (95). Arısal yaptığı bir çalışmada PE'li ve PE'siz gebelerin gestasyonel hafta açısından anlamlı olmadığını belirtmiştir (93). Api ve ark. yaptıkları çalışmalarında ağır PE'li hastaların gebelik haftasının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu belirtmişlerdir (112). Dünder ve ark. yaptıkları çalışmalarında proteinürili PE hastalarında gebelik haftasının kontrol grubu ile benzer olduğunu belirtmişlerdir (113). Türkmen ve ark. çalışmasında PE'li grubun gestasyonel haftasının daha düşük olduğunu ifade etmiştir (114). Çalışmamızda PE'si olan ve olmayan hastalarda gestasyonel haftalar benzerdi. Bununla birlikte PE'li olguların gerek geçmiş dönemdeki komorbiditeleri açısından takipte olması, gerek PE'nin semptomatik hal alması sebebiyle PE'li olguların daha

sıklıkla polikliniklere başvurması hastaların erken dönemde tanı almasını sağlamış olabilir.

Yapılan çalışmalarda primiparite, nulliparite, çoğul gebelik, PE öyküsü, ailesel PE öyküsü ve IVF ile başlayan gebeliklerde PE gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir (20, 88, 91, 92). Gökdoğan ve ark. çalışmalarında PE'li ve PE'siz gebelerin gravida, parite açısından aralarında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (95). Phillips ve Boyd yaptıkları bir çalışmada ölü doğum, nulliparite öyküsünün ve PE öyküsünün PE riskini anlamlı düzeyde artırdığını belirtmişlerdir (89). Erdem yaptığı çalışmasında PE'li hastalar ile kontrol grubu arasında gravida, parite, abortus öyküsü, yaşayan çocuk sayısı, sosyoekonomik durum, gebelikte alınan kilo açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadığını belirtmiştir (109). Arısal yaptığı bir çalışmada PE'li ve PE'siz gebelerde parite açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir (93). Dünder ve ark. yaptıkları çalışmalarında proteinürlü PE hastalarında gravide ve parite açısından kontrol grubu arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (113). Yapılan çalışmalarda çoğul gebeliğin PE riskini artırdığı belirtilmiştir (88, 90-92). Phillips ve Boyd yaptıkları bir çalışmada çoğul gebeliğin PE riskini anlamlı düzeyde artırdığını belirtmişlerdir (89). Ramoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada İVF ve NVD gebelerde gelişebilecek patolojileri incelemişler, her iki grupta da PE gelişmediğini bildirmişlerdir (115). Sibai BM. ve ark. yaptıkları çalışmalarında PE'li hastaların önceki gebeliklerinde PE öyküsünün, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir (116). Çalışmamızda çoğul gebelik, önceki doğumun sonlanım şekli, bebeklerin doğum zamanı, PE öyküsü ve ailede PE öyküsü, parite, gravida, abortus ve yaşayan çocuk sayısının PE'li ve PE'siz gebelerde benzer olduğunu saptadık. Verilerimizin bir kısmı literatür ile uyumlu olup, risk faktörü olana PE öyküsü, ailede PE öyküsü ve IVF gibi faktörlerin anlamsız çıkması olgu sayısı sebebi ile olabilir. Ayrıca önceki gebeliklerin neden C/S ile sonlandığının bilinmemesi çalışmamızın eksik yönüdür. Bireyde endotel veya glomeruler hasara yol açan eski PE öyküsü, HT ve diğer uç organ hasarı yapan patolojiler yeni gebeliklerde de aynı problemin tekrarlama olasılığını kolaylaştıracağından PE riskini artıracığı kanaatindeyiz.

Gebelikte şiddetli HT ile birlikte PE'li gebelere antihipertansif tedavi önerilmektedir. Gebelikte ve postpartum dönemdeki HT için medikal tedavi SKB

≥ 160 mmHg veya DKB ≥ 110 mmHg ise başlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada gebelik sırasında hafif HT'si olan ya da PE'si olan KB<160/110 mmHg olan gebelerin antihipertansif ilaç kullanmaması gerektiği belirtilmiştir (117). Şiddetli PE'si olan gebelerde eklampsi gelişmesini önlemek amacı ile MgSO₄ kullanılması önerilmektedir. MgSO₄'ün anti konvülsif etkisi ve kan basıncı kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir (118, 119). Kan basıncı<160/110 mmHg olan PE hastalarında gebeye ait bulgular yokluğunda profilaktik olarak rutin olarak (MgSO₄) uygulanması önerilmemektedir (120). Thorton ve ark. yaptıkları çalışmada proteinüri ile seyreden PE'li hastaların kontrol grubuna ve non proteinürik hastalara göre daha fazla MgSO₄ kullanımı gereksinimi olduğunu belirtmişleridir (121). ACOG tarafından; tıbbi öyküsünde PE olan ya da PE için yüksek risk grubundaki gebelerde 81mg/gün aspirin kullanılması önerilmektedir (122). Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü 2011 yılında PE profilaksisi için 75 mg/gün kullanılmasını önermiş olduğunu da belirtmektedir (48). ASPRE çalışmasında aspirinin 16 haftadan önce başlanması ve terme kadar 150 mg/gün kullanılması durumunda 37 hafta öncesi preterm PE'yi istatistiksel olarak anlamlı şekilde %62 oranında azalttığı, ayrıca 34 hafta öncesi %82 oranında azalttığı görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (123). Aspirin kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada 16 hafta öncesi ve 100 mg'dan az veya 100 mg/günden fazla aspirin kullanımının PE profilaksisinde etkisi olmadığı, buna karşın 16 haftadan önce, 100 mg aspirin kullanımı preterm PE riskini %70 azaltmakta olduğu belirtilmiştir (124). Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) kullanımının trombofilili gebelerde PE sıklığını ve kötü sonuçlarını azalttığı gösterilmiştir (16). Çalışmamızda PE'si olan ve olmayan gebelerin kullandıkları ilaç öykülerinin gruplar arasında anlamlı fark olmadığını, ancak MgSO₄ kullanımının PE hastalarında fazla olduğunu saptandı. PE hastalarında eklampsiye gidiş olabileceğinden MgSO₄ kullanımının daha fazla çıktığı kanısındayız. Çalışmamızda diğer ilaç kullanımının özellikle aspirinin PE riskini azalttığı literatür çalışmalarında belirtilmiştir. Biz de gebelik döneminde kullanılan ilaçların PE riskini azaltabileceği ancak bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Homer ve ark. yaptıkları çalışmada proteinürik PE'li hastaların proteinüri ile seyretmeyen gebelikte HT'si olan hastalara göre tansiyon değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (125). Thorton ve ark. yaptıkları çalışmada proteinüri ile

seyreden PE'li hastaların kan basıncının kontrol grubuna ve non proteinürik hastalara göre daha yüksek olduğunu belirtmişleridir (121). Kına ve ark. yaptıkları bir çalışmada PE'li hastaların SKB ve DKB'lerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu belirtmişleridir(126). Dündar ve ark. yaptıkları çalışmalarında proteinürlü PE'li hastalarda proteinüri tespit edildiği andaki SKB'nin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu, proteinüri tespit edildiği andaki DKB'de ise fark olmadığını belirtmişlerdir (113). Gökdoğan ve ark.'nın çalışmalarında PE'li ve PE'siz gebelerin SKB ve DKB değerlerinin benzer olduğunu belirtmişlerdir (95). Çalışmamızda PE'li ve PE'siz olguların tansiyon değerlerinin yükseldiği hafta, SKB ve DKB değerleri arasında farklılık saptanmadı. Gerek hastaların geçmiş öyküleri sebebiyle hastaların daha dikkatli ve bilinçli olması, gerekse günümüzde antenatal takiplerin erken başlaması, bu dönemlerde de gebelerin tansiyon takiplerinin yapılması ve takip periyotlarına bu dönemlerde karar verilmesi gibi nedenler hastalar semptomlar gelişmeden ve tansiyon değerleri çok yüksek değerlere çıkmadan tanı almasını sağlamış olabilir. Bu hastalara başlanan tedaviler sebebiyle tansiyon değerleri arasında fark çıkmamış olabilir.

Ödem, PE'li olgularda sık görülen bir bulgu olmakla birlikte, yanıltıcı olması sebebiyle tanıdaki önemini yitirmiştir. PE'de gelişen temel bulgulardan biri olan ödem, kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artışı ile ilişkilidir. PE'de proteinüri onkotik basıncı düşürürken, vasküler endotel hasar vasküler permeabiliteyi bozar. Gebelerde saptanan hafif ve orta derecede ödemin sıklıkla görülmesi, gebelerde olan kilo artışının ödem ile karıştırılması gibi nedenlerle ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Günümüzde ödem tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır (16, 44, 127). Çalışmamızda PE'li grupta ödem miktarı daha fazla olarak saptandı. PE'ye bağlı glomerular hasar sonucu kaybedilen elektrolitler ve proteinüriye bağlı olarak düşen onkotik basınç ve endotellerdeki hasar sebebiyle tansiyon yüksekliğinin damar duvarında yarattığı baskıya dayanamayarak ödem geliştiği kanısındayız. Öte taraftan kontrol grubumuzunda kan basınçlarının yüksek olması, aşırı olmasa da protein kaçakları ve gebelerin fizyolojik ödemi sebebiyle her iki gruptaki tüm olgularda değişik düzeylerde ödem geliştiği kanısındayız.

Ağır PE, gebelerde, birçok sistemi etkilemekte ve hematolojik komplikasyonlara yol açabilmektedir (128). Yapılan çalışmalarda PE'li hastalarda hemoglobin seviyelerinin yükseldiği, trombosit sayısının düştüğü ve lökosit sayısının arttığı tespit edilmiştir (129, 130). Api ve ark. yaptıkları çalışmalarında ağır PE'li hastalarda kontrol grubuna göre; hemoglobin, hematokrit, platelet, açlık kan şekeri, kreatinin ve albümin değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını; üre, ALT, AST değerlerinin eklampsi hastalarında trombosit, ALT, AST, kreatinin değerlerinin kontrol grubu ile benzer olduğunu belirtmişlerdir (113). Doğan ve ark. yaptıkları çalışmalarında PE'li ve PE'siz gebelerde PE'li gebelerde yüksek olduğunu belirtmişlerdir (112). Dünder ve ark. yaptıkları çalışmalarında PE'li ve PE'siz hastalarda hemoglobin, hematokrit ve platelet değerlerinin benzer olduğunu belirtmişlerdir (131). Jaremo ve ark hemoglobin ve trombosit sayısının çevresel faktörlerle ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (132). Yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olsa, bile birçok çalışmada PE'de trombosit sayısının düştüğü, MPV değerinin arttığı gösterilmiştir (132-134). Birçok çalışmada ağır PE'li gebelerde hemoglobin, trombosit, lenfosit ve nötrofil sayılarında hafif PE ve sağlıklı gebeler ile benzer olduğu ifade etmiştir (129, 135). Çalışmamızda üre, ALT ve LDH değerlerinin PE'li hastalarda yüksek olduğu; hemoglobin, crp, albumin, kreatinin ve platelet değerlerinin PE'li ve PE'siz hastalarda yüksek olduğu saptandı. Literatür çalışmalarında PE'li hastalar üzerinde yapılan tetkikler sonucu hematolojik ve biyokimyasal parametreler hakkında çok farklı sonuçlar görülmektedir. Bu durum hastaların eş zamanlı hastalıkları, komorbiditelerinin farklılıkları, PE şiddeti ve eklampsiye gidişin olup olmamasına bağlı olabilir. Bozulan endotel yapı ve aktive olan sitokinler ve diğer inflamatuvar sistem değişimlerinin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişime yol açtığı kanısındayız. Öte taraftan diğer organ sistemlerinde olan patolojilerinde PE zeminde rol alabileceği unutulmamalıdır.

Obeid ve ark. yaptıkları çalışmalarda PE'li ve PE'siz olgularda idrar yolu enfeksiyonunun sıklığı arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (12). Sarı, çalışmasında asemptomatik bakteriüri olan hastalarda en sık etkenin E.Coli olduğunu ve bu durumun preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, PE ve KBY'ye yol açabileceğini ifade etmiştir (136). Çalışmamızda idrar kültürü açısından gruplar arasında fark olmadığı ve mikroorganizma açısından özellik olmadığı saptandı. Bu durum gebelikte

idrar yolu enfeksiyonu ve neden olan mikroorganizmanın PE'ye ilişkisi olmadığını gösterse de, idrar yolu enfeksiyonlarının nadiren de olsa PE'ye yol açabileceği görüşünü dışlayamamaktadır. Bu konuda yapılacak geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan birçok çalışmada PE'li hastalarda spot idrardaki PKO, spot idrardaki AKO ve 24 saatik idrarda protein miktarının; PE'siz hastalardan yüksek çıktığı ifade edilmiştir (93, 137-140). PE'de glomerüler, tübüler, arterioler değişiklikler olmaktadır (48). İdrardaki proteinin % 50'sinden fazlası albümin olup, bu durum glomerul membran kapiller yapısının bozulması ile ilişkilendirilmiştir (127). PE'de bazı dönemlerde renal damarlardaki spazm sonucu değişken düzeylerde proteinüri saptanabilir. Ayrıca idrara kan, bakteri, vaginal sekresyon ve amnion sıvısı bulaşmasına bağlı olarak yalancı proteinüriler saptanabilir. İdrar dansitesindeki uç değerler (<1010 ve >1030), pH'nın 8 üzerinde olması, aşırı egzersiz ve postür proteinüri miktarında değişimlere yol açabilir (16, 44). Çalışmamızda PE'li grubun; spot idrardaki PKO, spot idrardaki AKO, 24 saatik, ilk 12 ve ikinci 12 saatlik idrar örneklerinde protein miktarı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu veriler literatür ile uyumlu olup, zaten PE tanısı konabilmesi için idrarda proteinüri varlığı aranan bir kriterdir. Plazma proteinlerinin %60'ını albüminin oluşturduğu göz önüne alındığında, spot idrardaki AKO'nun yüksek olması beklenen bir bulgudur. Bununla birlikte bazı özel durumlarda PE dışındaki gelişen proteinüriler, spot idrarda protein miktarının düşük olması veya yalancı negatifliği/pozitifliği gibi durumlar sebebiyle 24 saatlik örneklemin daha kıymetli olduğu kanısındayız.

PE tanısı koyarken yapılan tetkikler sonucu 24 saatlik idrarda protein ile spot idrardaki PKO oranı arasında görülen pozitif korelasyon PE şüphesini desteklemektedir. Bununla birlikte klinik olarak preeklampsi düşünülen hastada spot idrardaki PKO negatif çıkan olgularda ise, 24 saat idrar toplamak tanı koymada uygun tetkik olacağı belirtilmektedir (93). Spot idrardaki PKO'nun 0,26 ile 0,3 değerleri arasında olmasının PE tanısı için önemli olduğu belirtilmektedir (137, 138). Arısal yaptığı çalışmada 24 saatlik idrarda bakılan proteinin < 300 mg/gün ve >300 mg/gün olan gruplar arasında protein (+)(++)(+++) olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ancak (++++) protein oranını PE'li grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmiştir (93). Türkmen ve ark. çalışmasında PE'li olguların daha sıklıkla C/S alındığını ifade etmişlerdir (114). Yapılan çalışmalarda spot idrardaki

PKO'nun 24 saatlik idrardaki ağır proteinüriyi öngördüğü belirtilmiştir (141). Gökdoğan ve ark çalışmalarında spot idrardaki PKO değerinin 24 saatlik idrardaki protein değeri arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (95). Boler ve ark (142) ve Jaschevatky ve ark (143) 24 saatlik idrarda proteinüri ile spot idrardaki PKO arasında iyi bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Nischintha ve ark. PE'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada spot idrardaki PKO ile 24 saatlik idrarda protein ölçümü arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca spot idrardaki PKO'nun 24 saatlik idrarda proteine alternatif test olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (144). Meyer ve ark (145) ve Durnwald ve ark (99). yaptıkları bir çalışmada PE'li hastalarda spot idrarda bakılan protein miktarının 24 saatlik idrar protein sonuçları ile zayıf korele olduğunu belirtmişlerdir. Shahbazian ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PE'li hastalarda spot idrardaki PKO ile 24 saatlik idrarda protein miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (146). Page ve ark. 13.000 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada proteinüri miktarı artışı ile mortalite oranlarının arttığını belirtmişlerdir (147). Demirci ve ark. tarafından ülkemizde yakın geçmişte yapılan bir çalışmada spot idrardaki PKO ile 24 saatlik idrarda protein miktarı arasında anlamlı bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (148). Yapılan bir çalışmada, 24 saatlik idrar proteini ile spot idrardaki AKO arasındaki korelasyon katsayısının 0,922 olduğunu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada 24 saatlik idrar proteini ile spot idrardaki AKO arasında iyi bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (139). Rodriguez ve ark. (149) ve Huang ve ark. (140) 2 benzer çalışma gerçekleştirmiş ve 24 saatlik idrar proteini ile spot idrardaki AKO arasındaki korelasyon katsayısını sırasıyla 0,80 ve 0,938 olarak bulmuşlardır ve EAA sırasıyla 0,91 ve 0,918 olduğunu ve anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Risberg ve ark. (150) ve Shreya ve ark. (151) tarafından benzer sonuçlara ulaştıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda hasta grubunda 24 saatlik, ilk 12 saatlik ve ikinci 12 saatlik idrardaki protein miktarı ile spot idrardaki PKO ve AKO arasında pozitif yönlü yüksek oranda korelasyon verdiği; kontrol grubunda ise bu korelasyonun olmadığı saptandı. Bu durum bazı idrar örneklerinde yalancı sonuçlar, spot idrardaki uç değerler, gün içinde hormonal dengenin değişken olması (diüurnal ritim), böbreklerin durumu, gestasyonel hafta ve PE'nin olduğu hafta gibi birçok faktör spot idrardaki protein dengesinde hafif değişimler olabileceği kanısındayız. Öte taraftan hasta grubunda güçlü korelasyon saptanırken, kontrol

gurubunda korelasyonun olmaması, spot idrardaki PKO ve AKO'larının 24 saatlik idrar örnekleri kadar güvenilir olmazsa da, 24 saatlik idrardaki protein ölçümü yerine kullanılabileceği kanısı doğurmaktadır.

Rizk ve ark. ROC eğrisi analizinden, proteinüriyi saptamak için spot idrardaki PKO'nun optimal cut-off değeri 190 mg/gm olduğunu ve bu değerdeki duyarlılığın % 80,4 ve özgüllüğün ise % 68,8 olduğunu bildirmişlerdir (152). Demirci ve ark., proteinüriyi saptamak için spot idrar proteini / kreatinin oranının optimal cut-off değerinin 450 mg / gm, duyarlılığının % 74,4 ve özgüllüğünün % 94,2 olduğunu belirtmişlerdir (148). Stout ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında spot idrardaki PKO ile 24 satlik idrar miktarı arasında yapılan ROC analizinde EAA=0,82 olarak saptanmış ancak spot idrardaki PKO için kesin bir cut-off değerinin bulunmasının zor olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada spot idrardaki PKO<0,08 olduğunda PE olmadığı, bu oranın 1,19 fazla olması durumunda ise PE varlığından bahsedilebileceği belirtilmiştir. İki değer arasında olursa ise 24 saatlik idrar biriktirmek gerektiği belirtilmiştir (153). Proteinüriyi tespit etmek için spot idrardaki AKO için en ayırıcı değerin (24 saatlik idrar toplamada ≥ 300 mg / gün) 291,9 mg / gm olduğunu ve bunun da % 98,33 duyarlılık ve % 80 özgüllük sağladığı belirtilmiştir (139). Nisell ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada spot idrardaki AKO için en iyi cut-off değerinin 0,27 olduğu ve bu değerde duyarlılığın %95, özgüllüğün %100 olduğu belirtilmiştir (154). Arısal yaptığı çalışmasında spot idrardaki PKO için cutoff değerinin 0,35 olarak alındığında 24 saatlik idrarda >300 mg/gün proteinüriyi göstermede PPD % 89,7 olduğu, NPD % 54,7 olduğu belirtilmiştir. Bu cutoff değerinde yanlış negatiflik oranı düşük, yanlış pozitiflik oranı ise nispeten daha yüksek olduğu belirtilmiştir (93).

24 saatlik idrarda protein ile spot idrardaki PKO arasında bir korelasyon vardır. Hatta bu korelasyon ağır PE'yi predikte etmede, hafif PE'yi predikte etmeden daha güçlü olduğunu söylenebilir. Yapılan bir çalışmada da bu sonuçlara benzer olarak optimal spot idrardaki PKO'nun, PE'li olgulardaki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri sırası ile %83,7, %83,3, %31,3, %98,3 olarak bulunmuştur (99). Çalışmamızda spot idrardaki PKO için EAA 0,787 cm², kesim değeri 0,21, bu kesim değerinde sensitivite %80 ve spesifite %75 olarak saptandı. Spot idrardaki AKO için EAA 0,780 cm², uygun kesim değeri 0,19, bu kesim değerinde sensitivite %83,3 ve spesifite %60 olarak saptandı. İlk 12 saatlik idrarda

protein/gün oranı için EAA 0,958 cm², uygun kesim değeri 132, bu kesim değerinde sensitivite %93,3 ve spesifite %85 olarak saptandı. İkinci 12 saatlik idrarda protein/gün oranı için EAA 0,942 cm², uygun kesim değeri 142,1, bu kesim değerinde sensitivite %90 ve spesifite %85 olarak saptandı. Verilerimiz literatür ile benzerlik göstermektedir. İlk ve ikinci 12 saatlik idrar örneklerinin tanısallığı oldukça yüksek olup, 24 saat idrar biriktiremeyen hastalarda kullanılabileceği kanısındayız. Spot idrardaki PKO ve AKO'ların EAA, sensitivite ve spesifitesi yüksek olup, kliniğin desteklemesi halinde kullanılabilecek testler olabileceği kanısındayız. Ayrıca şüpheli olgularda, bu tetkikler istenerek ön tanı güçlendirilebilir. Böylece hastada 24 saat idrar biriktirme gibi zor bir işleme tabi tutulmaktan kurtarılabilir. Ayrıca acil durumlarda, hastanın zaman tanının desteklenmesine olanak sağlayabileceği kanısındayız. Testin birden fazla idrar örneğinde tekrarlanması ile sensitivite ve spesifite artırılabilir.

Ananth ve ark. yaptıkları bir çalışmada kronik HT'si olan gebelerde plasenta dekolmanı riskinin artmadığını ancak PE'li hastalarda, PE'nin plasenta dekolmanı riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca sigara içmenin özellikle gebelikteki HT ile seyreden hastalıklarla beraber bu riski daha da arttırdığını bildirmişlerdir (155). Steegers ve ark. çalışmalarında artmış kreatinin konsantrasyonunun PE HELLP sendromu, IUGG ve plasenta dekolmanı riskini arttırdığını belirtmişlerdir (156). PE'de; plasenta dekolmanı, intrakranyal kanama gibi maternal komplikasyonlar görülürken, IUGG, prematür doğum gibi fetal komplikasyonlar görülebilmektedir (126). Akyol ve ark. çalışmalarında proteinüri miktarı ile plasenta dekolmanı riskinin ilişkisiz olduğunu belirtmişlerdir (128). Çalışmamızda olgularda dekolma görülmemiş olup, (IUGG için gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubunda her ne kadar PE olmasa da, ek patolojilerin olduğu bu nedenle IUGG gelişmiş olabileceği kanısındayız. Bu tür nadir komplikasyonların değerlendirilebilmesi amacıyla çok daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Gökdoğan ve ark.'nın çalışmalarında PE grubundaki olguların ortalama doğum haftasının 33,08±0,47 hafta olduğunu bu durumun kontrol grubundan daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (95). Thorton ve ark. yaptıkları çalışmada proteinüri ile seyreden PE'li hastaların kontrol grubuna ve non proteinürik hastalara göre daha erken gebelik haftasında doğumu, daha sık operatif doğumun gerektiğini bildirmiştir (121). Api ve ark. yaptıkları çalışmalarında ağır PE'li hastaların %45'inin indüksiyon

yardımı ile vajinal doğum, %40'ının spontan vajinal doğum, %15'inin ise C/S ile doğum yaptığını belirtmişlerdir (112). Dündar ve ark. yaptıkları çalışmalarında proteinürili PE'li hastaların C/S ve normal doğum oranlarının kontrol grubu ile benzer olduğunu belirtmişlerdir (113). Miyake ve ark. retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında PE'nin, sezaryen oranlarını arttırdığı ve masif maternal kanamanın arttığını bulmuşlardır (157). Çalışmamızda gruplar arasında C/S sıklıklarının benzer oldukları, PE'li olguların term döneminin daha kısa olduğu, PE'li olguların sıklıkla acil olarak alındığı ve HT'nin daha sıklıkla doğum endikasyonu olduğu saptandı. Doğum verilerimiz literatür ile benzer olup, C/S sıklığının gruplar arasında benzer olmasının en büyük nedeninin geçmiş doğumlarda C/S öyküsü ile ilişkisi olduğu kanısındayız. PE'de tek ve kesin tedavi yönteminin doğum olması ve klinisyenin PE'nin olası komplikasyonlarından uzak durmak istememesi sebebiyle doğum bir an önce yaptırılmış olabilir. Ayrıca bu hastaların bir kısmına komplikasyon gelişmesi sebebiyle acil olarak doğum sonlandırılmış olabilir.

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık olgu sayısının az olmasıdır. Bu duruma bağlı olarak bazı komplikasyonlar ve PE için risk faktörleri anlamsız çıkmıştır.

6. SONUÇ

Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, eğitim düzeyi, komorbidite, insülin kullanımı, sigara alışkanlığı, risk faktörü, antihipertansif kullanımı, anti agregan kullanımı, gestasyonel hafta, gebe kalma yöntemi, gravide, parite, abortus, canlı doğum sayıları, idrar kültürü sonuçları, tansiyon yüksekliğinin saptandığı hafta ve tansiyon değerleri, idrardaki kantitatif protein düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. Vaka grubunda MGSO4 kullanımı ve ödem sıklığı yüksekti.

Vaka ve kontrol grubu arasında hemoglobin, platelet, keratinin, AST, albümin ve CRP düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. Vaka grubunda üre, ALT ve LDH değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Vaka grubunda spot idrardaki PKO, spot idrardaki AKO, 24 saatlik idrarda protein/gün oranı, 12 saatlik idrarda protein/gün ve ikinci 12 saatlik idrarda protein/gün oranı anlamlı olarak yüksek saptandı.

Vaka grubunda spot idrardaki PKO ve AKO'nun; 24 saatlik idrar, ilk 12 saat ve son 12 saatlik idrarlardaki protein düzeyleri ile arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise spot idrardaki PKO ve AKO'nun; 24 saatlik idrar, ilk 12 saat ve son 12 saatlik idrarlardaki protein düzeyleri ile arasında korelasyon saptanmadı.

Spot idrarda PKO için EAA 0,787 cm², uygun kesim (cut-off) değeri 0,21, bu kesim değerinde sensitivite %80 ve spesifite %75 olarak saptandı. Spot idrarda AKO için EAA 0,780 cm², uygun kesim değeri 0,19, bu kesim değerinde sensitivite %83,3 ve spesifite %60 olarak saptandı. 24 saatlik idrarda protein/gün oranı için EAA 1 cm², uygun kesim değeri 298,3, bu kesim değerinde sensitivite %100 ve spesifite %100 olarak saptandı. İlk 12 saatlik idrarda protein/gün oranı için EAA 0,958 cm², uygun kesim değeri 132, bu kesim değerinde sensitivite %93,3 ve spesifite %85 olarak saptandı. İkinci 12 saatlik idrarda protein/gün oranı için EAA 0,942 cm², uygun kesim değeri 142,1, bu kesim değerinde sensitivite %90 ve spesifite %85 olarak saptandı.

Vaka grubumuzun doğum haftası anlamlı olarak kısa saptandı. Gruplar arasında doğum şekli açısından farklılık saptanmadı. Vaka grubunda acil olarak doğum sonlandırılma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. HT'ye bağlı doğum endikasyonu sıklığı vaka grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Gerek vaka

gerekse kontrol grubunda hiçbir olguda dekolman saptanmadı. Gruplar arasında IUGG açısından farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, spot idrardaki PKO ve AKO PE’li grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Her ne kadar sensitivitesi ve spesifitesi günlük protein miktarının ölçümü kadar yüksek olmasa da, şüpheli ve acil olgularda tanıyı desteklemek için kullanılabilir bir yöntemdir. Kullanımı daha rahat olduğundan, tekrarlanarak tanıdaki spesifite ve sensitivite artırılabilir. 24 saatlik idrar biriktirilmesine kıyasla 12 saatlik idrar toplamının oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olması sebebiyle şüpheli olgularda kullanılabilecek bir yöntemdir.



7. KAYNAKLAR

1. Vidaeff AC, Saade GR, Sibai BM. Preeclampsia: The Need for a Biological Definition and Diagnosis. *American Journal of Perinatology*. 2020.
2. van den Berg C, Herzog E, Duvekot J, van der Spek P, Steegers E, Stoop M, et al. Differences in DNA methylation of insulin-like growth factor 2 and cadherin 13 in patients with preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2020;19:150-8.
3. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
4. Oriji CP, Orisabinone IB, Onwudiegwu U, Adeyemi A, Makinde OI. Pattern of occurrence of severe preeclampsia among pregnant women in South-West Nigeria.. pdf. *Yenagoa Medical Journal*. 2020;2(1):38-42.
5. Huhn EA, Hoffmann I, De Tejada BM, Lange S, Sage KM, Roberts CT, et al. Maternal serum glycosylated fibronectin as a short-term predictor of preeclampsia: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20(1):1-8.
6. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology*. 2009;33(3):130-7.
7. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(4):771-81.
8. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323-e33.
9. Firoz T, Sanghvi H, Merialdi M, von Dadelszen P. Pre-eclampsia in low and middle income countries. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011;25(4):537-48.
10. Valenzuela F, Vera J, Venegas C, Pino F, Lagunas C. Circadian system and melatonin hormone: risk factors for complications during pregnancy. *Obstetrics and gynecology international*. 2015;2015:825802.
11. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;102(2):90-3.
12. Obeid N, O’Kelly R, Saadeh F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24 hour urine protein excretion for prediction of proteinuria in preeclampsia. *Res Rep Gynaecol Obstet* 2018; 2 (1): 11-5 1.

13. Côté A-M, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *Bmj*. 2008;336(7651):1003-6.
14. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Assche AV, Moutquin J-M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(1):IX-XIV.
15. Program NHBPE. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(1):s1-s22.
16. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001; p:567-609.
17. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(2):402-10.
18. Douglas K, Redman C. Eclampsia in the united kingdom. *Bmj*. 1994;309(6966):1395-400.
19. Mattar F, Sibai BM. EclampsiaVIII. Risk factors for maternal morbidity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):307-12.
20. Akalın A, Şahin S. Preeklampsi: Tanı ve Hemşirelik Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar. *Journal of Human Rhythm* 2018;4(2):88-97.
21. Lisonkova S, Joseph K. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(6):544. e1-. e12.
22. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, Lo AS, Rajakumar A, DuPont JJ, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(7):2561-74.
23. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for prevention of preeclampsia. *Drugs*. 2017;77(17):1819-31.
24. Ali MF, Hadisubroto Y, Firdaus J. Difference in The Incidence Severe Preeclampsia and Eclampsia between Maternal Age 20-34 Years and> 34 Years in dr. Soebandi Hospital Jember. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 2017;3(2):18-22.
25. Motta-Mejia C, Kandzija N, Zhang W, Mhlomi V, Cerdeira AS, Burdujan A, et al. Placental vesicles carry active endothelial nitric oxide synthase and their activity is reduced in preeclampsia. *Hypertension*. 2017;70(2):372-81.

26. Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(5):1316-20.
27. Osol G, Ko NL, Mandalà M. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia. *Current hypertension reports*. 2017;19(10):82.
28. Sutton EF, Gemmel M, Powers RW. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. *Nitric Oxide*. 2019.
29. Granger JP, Spradley FT, Bakrania BA. The endothelin system: a critical player in the pathophysiology of preeclampsia. *Current hypertension reports*. 2018;20(4):32.
30. Kurbanov B. 77. The role of VEGF as prognostic marker of Preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2018;13:S68.
31. Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Chavan-Gautam P, et al. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. *Molecular and cellular biochemistry*. 2018;438(1-2):141-52.
32. Galaviz-Hernandez C, Sosa-Macias M, Teran E, Garcia-Ortiz JE, Lazalde-Ramos BP. Paternal determinants in preeclampsia. *Frontiers in physiology*. 2019;9:1870.
33. Roberts J, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *The Lancet*. 2001;357(9249):53-6.
34. Qi W, Piao S, Li C, Zhang L. Association of VEGF+ 936C/T,– 634G/C,– 2578C/A and– 1154G/A polymorphisms with preeclampsia risk in Chinese pregnant women. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(11):15391-9.
35. Orhan A, Atalay MA, Tüfekçi M, Kasapoğlu I, Görükmez O. Preeklampsi Hastalarında Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;45(1):59-65.
36. Zhang J, Qu G, Wang D, Mu Y, Zhu Q. Angiotensin receptor type 1 polymorphism A1166C is associated with left ventricular remodeling in severe preeclampsia patients and their fetuses. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(10):14653-9.
37. İzgi M, Sur E. Maternal Tolerans. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2009;4(2):123-32.
38. Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2001;29(7-8):518-22.
39. Cornelius DC, Amaral LM, Wallace K, Campbell N, Thomas AJ, Scott J, et al. Reduced uterine perfusion pressure T-helper 17 cells cause pathophysiology

associated with preeclampsia during pregnancy. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2016;311(6):R1192-R9.

40. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. New England Journal of Medicine. 2006;354(17):1796-806.

41. Mutia N. Kurang asupan vitamin A, C, E dan beta karoten meningkatkan kejadian preeclampsia di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Jurnal Gizi Indon. 2010;33(2):136-42.

42. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K, (Çeviri editörü Doç.Dr.B Hayri Ermiş). Plasental ve Fetal Doppler. 2.baskı Parthenon publishing. 2002:36-7.

43. Cingilloğlu B, Yazıcıoğlu HF, Aygün M, Özyurt ON. Düşük riskli Türk popülasyonunda 2. trimester uterin arter doppler ultrasonografi bulguları ile kötü gebelik prognozu arasındaki ilişki. ADÜ Tıp Fakültesi Derg. 2010;11(2):9-15.

44. Altundal Ç. Preeklampsi olgularının retrospektif analizi ve trombosit parametrelerinin preeklampside prediktif değeri (Uzmanlık Tezi) Diyarbakır 2012.

45. Dekker G, De Vries J, Doelitzsch P, Huijgens P, Von Blomberg B, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1995;173(4):1042-8.

46. Özen N. Preeklampsi tanısı konulan hastalarda serum lipopolisakkarit bağlayıcı protein seviyelerinin klinik önemi (Uzmanlık Tezi) Denizli-2018.

47. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, James Jr N. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. Obstetrical & gynecological survey. 1999;54(3):196-202.

48. World Health Organisation. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO, 2011.

49. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet. Gynecol. 2002; 99, 159.

50. Sibai B, Anderson GD, McCUBBIN JH. Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. Obstetrics and gynecology. 1982;59(2):153-7.

51. Xiong G, Wang Z, Yu Q. [The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester]. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2001;36(12):734-7.

52. Samejima T, Yamashita T, Takeda Y, Adachi T. Low antithrombin levels accompanied by high urine protein/creatinine ratios are predictive of acute kidney

injury among CS patients with preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;1-7.

53. Khaing W, Vallibhakara SA-O, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: a systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1141.

54. Munge A, Satia M. Urinary calcium to creatinine ratio to predict preeclampsia and use of calcium supplementation to prevent preeclampsia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;5(5):1380-5.

55. Yuan C, Yao Y, Fu C, Rong T, Li B, Carvalho A, et al. Plasma concentrations of tissue kallikrein in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertension in Pregnancy*. 2020;39(1):64-9.

56. Neuman R, Alblas van der Meer M, Saleh L, van den Berg S, van den Meiracker T, Visser W, et al. Copeptin and Mid-Regional Pro-ANP in Women With Suspected or Confirmed Preeclampsia: Comparison With the sFlt-1/PlGF Ratio. *Hypertension*. 2019;74(Suppl_1):A147-A.

57. Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Procyk D, Seremak-Mrozikiewicz A, Majchrzycki M, Dziekan K, et al. Analysis of the gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) and atrial natriuretic peptide (ANP) in women with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;197:11-5.

58. Asiltas B, Surmen-Gur E, Uncu G. Prediction of first-trimester preeclampsia: relevance of the oxidative stress marker MDA in a combination model with PP-13, PAPP-A and beta-HCG. *Pathophysiology*. 2018;25(2):131-5.

59. Benzer F, Mine E, Kılıç A, Taşdemir B, Güler O, Şimşek H, et al. *Ornithobacterium rhinotracheale* Enfeksiyonunda Kandaki Oksidan ve Antioksidan Durum Üzerine Enrofloksasin ve Kafeik Asit Fenetil Ester'in Etkisi. *Van Veterinary Journal*. 2017;28(2):85-90.

60. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Martin Jr JN, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor α , interleukin 1 β , and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(4):915-20.

61. Omu A, Al-Qattan F, Diejomaoh M, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia, pregnancy, labor and puerperium. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(8):675-80.

62. Bersinger NA, Ødegård RA. Second- and third- trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small- for- gestational age pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(1):37-45.

63. Yu J, Shixia C, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2011;37(5):528-33.
64. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin- A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81(6):540-3.
65. Song Y, Gao J, Qu Y, Wang S, Wang X, Liu J. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal pregnancy and preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*. 2016;458:133-7.
66. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, et al. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2005;271(1):46-52.
67. Malahayati I. Kadar Homosistein Plasma pada Preeklampsia dan Kehamilan Normal. *Jurnal Bidan*. 2017;3(1):30-7.
68. Çalış P, Işık G, Karcaaltincaba D. Vitamin B12, Folate and Homocystein Status in Turkish Pregnant Women for each Trimester. *Bozok Tıp Dergisi*. 9(2):42-7.
69. Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2012;26(5):403-6.
70. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(9):1412-9.
71. Darkwa EO, Antwi-Boasiako C, Djagbletey R, Owoo C, Obed S, Sottie D. Serum magnesium and calcium in preeclampsia: a comparative study at the Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana. *Integrated Blood Pressure Control*. 2017;10:9.
72. Keshavarz P, Gh BFNM, Mirhafez SR, Nematy M, Azimi-Nezhad M, Afin SA, et al. Alterations in lipid profile, zinc and copper levels and superoxide dismutase activities in normal pregnancy and preeclampsia. *The American journal of the medical sciences*. 2017;353(6):552-8.
73. Catov JM, Nohr EA, Bodnar LM, Knudson VK, Olsen SF, Olsen J. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort. *American journal of epidemiology*. 2009;169(11):1304-11.
74. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *The New England journal of medicine*. 2010;362(14):1282-91.

75. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):CD000937.
76. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2000;107(3):382-95.
77. Spinnato JA, Livingston JC. Prevention of preeclampsia with antioxidants: Evidence from randomized trials. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2005;48(2):416-29.
78. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, α -tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1994;171(1):150-7.
79. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajärvi M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2002;109(2):161-7.
80. Madazlı R, Gebelik ve hipertansiyon/ preeklampsi yönetimi. Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları 2005 Güneş Kitabevi 73-9.
81. Mathews DD, Patel IR, Sengupta SM. Outpatient management of toxemia. J Obstet Gynecol Br Commaw 1971.
82. Gilstrap LC, Cunningham GF, Whalley PJ. Management of pregnancy induced hypertension in the nulliporous patient remote from term. Semin Perinatal 1978; 2:73.
83. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? British journal of obstetrics and gynaecology. 1992;99(1):13-7.
84. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 1994;171(3):818-22.
85. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 1990;76(6):1070-5.
86. Turgut A. HELLP sendromu ve ağır preeklampsi olgularında maternal ve fetal sonuçların karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) İstanbul 2008.
87. Steegers EAP. Textbook of perinatal medicine London 1998; 1889.

88. Taşkın L. Riskli gebelikler. Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği. Akademisyen Yayınevi, 13. Baskı, Ankara, 2016: 243-50.
89. Phillips C, Boyd M. Assessment, management, and health implications of early-onset preeclampsia. *Nursing for women's health*. 2016;20(4):400-14.
90. Kolialexi A, Mavreli D, Papantoniou N. Proteomics for early prenatal screening of pregnancy complications: a 2017 perspective. Taylor & Francis; 2017.
91. Ebbing C, Rasmussen S, Skjærven R, Irgens LM. Risk factors for recurrence of hypertensive disorders of pregnancy, a population- based cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(2):243-50.
92. Bartsch E, Bartsch K. Factores de riesgo clínicos para la preeclampsia determinados en el embarazo temprano: revisión sistemática y meta análisis de estudios de cohortes de gran tamaño. *BMJ*. 2016;10.
93. Arısal M. Preeklampsinin Değerlendirilmesinde Spot İdrarda Protein / Kreatinin Oranının Kullanımı (Uzmanlık Tezi) Ankara 2009.
94. Ware-Jauregui S, Sanchez SE, Zhang C, Laraburre G, King IB, Williams MA. Plasma lipid concentrations in pre-eclamptic and normotensive Peruvian women. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67(3):147-55.
95. Gökdoğan S, Çetin BA, Bahat PY, Aydın AA, Akçaa. Preeklampitik gebelerde 24 saatlik idrardaprotein miktarı ile spot idrarda protein/kreatinin oranının karşılaştırılması *Perinatoloji Dergisi* . 2016;24(3): p142-6.
96. Quadri K, Bernardini J, Greenberg A, Laifer S, Syed A, Holley JL. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. *American journal of kidney diseases*. 1994;24(3):416-20.
97. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(5):883-6.
98. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(2):367-71.
99. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(3):848-52.
100. Kattah AG, Scantlebury DC, Agarwal S, Mielke MM, Rocca WA, Weaver AL, et al. Preeclampsia and ESRD: the role of shared risk factors. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69(4):498-505.
101. Kılık T, Mihmanlı V, Çetin SNK, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth

Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies Eur Arch Med Res. 2018;online makale: <https://www.journalagent.com/eamr/pdfs/OTD-01328-OTHER-KILIK.pdf> son erişim tarihi: 07.03.2020.

102. Skurnik G, Hurwitz 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 hypertension. 2017;10:177-81.

103. Ankumah N-AE, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy: diagnosis, management, and outcomes. Clinical obstetrics and gynecology. 2017;60(1):206-14.

104. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre- eclampsia in women with gestational glucose intolerance. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 1993;72(4):269-72.

105. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. Hypertension. 1994;23(6_pt_1):717-21.

106. Winer N, Hamidou M, El Kouri D, Philippe HJ. [Maternal and obstetrical risk factors of placental vascular pathology (biologic and epidemiological data excluded)]. Annales de medecine interne. 2003;154(5-6):316-24.

107. Salafia C, Shiverick K. Cigarette smoking and pregnancy II: vascular effects. Placenta. 1999;20(4):273-9.

108. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(1):156-61.

109. Erdem Ş. Erken gebelik döneminde lipid profilinin preeklampsisi öngörüsündeki yeri (Uzmanlık Tezi) İstanbul 2009.

110. Köse S, Tosun G, Basok BI, Altunyurt S. Sigara kullanan gebelerde obstetrik sonuçlara ilk üçay tarama döneminden bakış. Kocaeli Tıp Dergisi. 2019;8(1):51-9.

111. Hale AL, Nilay K, Kemal AY, Erol A. The role of hematological and biochemical markers in preeclampsia prediction inflammation. 2017;8:1-5.

112. Api O, Koyuncuoğlu AO, Kars B, Karşıdağ YK, Cengizoglu B, Turan C, et al. Ağır Preeklampitik ve Sağlıklı Gebelerde insülin, insülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri ve insülin Direnç indekslerinin Karşılaştırılması. Perinatoloji Dergisi. 2006;14(3):135-40.

113. Dündar B, Çakmak BD, Türker ÜA. İzole Gestasyonel Proteinürisi Olan Gebelerde Preeklampsisi Gelişimini Tetikleyen Risk Faktörleri ve Perinatal Sonuçlar. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni. 2019;57(3):255-61.

114. Türkmen MN, Gezginç K, Görkemli H, Akyürek C. Preeklampsinin etyolojisinde serum lupus antikoagulan, antikardiyolipin antikor, antinükleer antikor ve anti-dsDNA düzeylerinin önemi. *Kadın Doğum Dergisi* 2003;2(2):93-8.
115. Ramoğlu MG, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Aldemir E. Kendiliğinden ve in vitro fertilizasyonlu çoğul gebeliklerden erken doğan bebeklerin doğum öncesi ve bedensel büyüme özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi*. 2014;49(1):17-24.
116. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(5):1408-12.
117. Practice CoO. Committee Opinion No. 692: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstetrics and gynecology*. 2017;129(4):e90.
118. Brookfield KF, Su F, Elkomy MH, Drover DR, Lyell DJ, Carvalho B. Pharmacokinetics and placental transfer of magnesium sulfate in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(6):737. e1-. e9.
119. Rimal SP, Rijal P, Bhatt R, Thapa K. Loading Dose only versus Standard Dose Magnesium Sulfate Seizure Prophylaxis in Severe Pre-eclamptic Women. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2017;56(208):388-94.
120. American College of Obstetricians Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122.
121. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre- eclampsia: Clinical outcomes for women and babies. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2010;37(4):466-70.
122. American College of Obstetricians and Gynecologists (2016). Severe Maternal Morbidity: Screening and Review. *Obstetric Care Consensus*. Society for Maternal Fetal Medicine 2016; 5.
123. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):613-22.
124. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(3):287-93. e1.
125. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26(2):295-302.

126. Kına G, Şahin AS, Derbent A, Salihoğlu Z. Obez ve Preeklampitik Sezaryen Hastalarında Magnezyumun Entübasyon Süresine Etkisi. İKSST Derg. 2018;10(3):155-9.
127. Güler O. Preeklampsinin Şiddetini Ve Perinatal Sonuçlara Etkisini Öngörmede Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yeri (Uzmanlık Tezi) İstanbul 2005.
128. Akyol A, Çakmak D, Tekirdağ Aİ. Ağır Preeklampsideki Proteinüri Maternal ve Perinatal Sonuçları Etkiler mi? İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (İKSST). 2011;3(3):111-7.
129. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. American journal of perinatology. 2009;26(10):729-32.
130. Yavuzcan A, Caglar M, Ustun Y, Dilbaz S, Yidiz E, Ozbilgec S, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. Ginekologia polska. 2014;85(3):197-203.
131. Doğan K, Yeşil A, Babaoğlu B, Yaşar L. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Pre-Eklamps Riskini Öngörmedeki Rolünün Değerlendirilmesi. Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2016;13(3):99-102.
132. Järemo P, Lindahl T, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre- eclampsia. European journal of clinical investigation. 2000;30(12):1113-8.
133. Boriboonhirunsarn D, Atisook R, Taveethamsathit T. Mean platelet volume of normal pregnant women and severe preeclamptic women in Siriraj Hospital. Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet. 1995;78(11):586-9.
134. Dunder O, Yoruk P, Tutuncu L, Akyol Erikci A, Muhcu M, Ergur AR, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre- eclampsia. Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis. 2008;28(11):1052-6.
135. Ramma W, Buhimschi IA, Zhao G, Dulay AT, Nayeri UA, Buhimschi CS, et al. The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia. Angiogenesis. 2012;15(3):333-40.
136. Sarı O. Gebelerde Asemptomatik Bakteriüri Sıklığı. Konuralp Tıp Dergisi. 2011;3(1):9-13.
137. Piccoli GB, Attini R, Parisi S, Vigotti FN, Daidola G, Deagostini MC, et al. Excessive urinary tract dilatation and proteinuria in pregnancy: a common and overlooked association? BMC nephrology. 2013;14(1):52.
138. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the

assessment of preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;202(2):161. e1-. e11.

139. Mahesh S, Borgohain D. A study to find the correlation between 24-hour urinary protein and spot urinary albumin to creatinine ratio and to determine the accuracy of spot urinary albumin to creatinine ratio as an indicator to detect proteinuria and its use as a rapid alternative test over 24-hour urinary protein in preeclamptic women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019;8(11):4358-65.

140. Huang Q, Gao Y, Yu Y, Wang W, Wang S, Zhong M. Urinary spot albumin: creatinine ratio for documenting proteinuria in women with preeclampsia. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2012;5(1):9.

141. Practice ACoO. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2002;77(1):67.

142. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstetrics and gynecology*. 1987;70(1):99-100.

143. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(4):604-6.

144. Nischintha S, Pallavee P, Ghose S. Correlation between 24-h urine protein, spot urine protein/creatinine ratio, and serum uric acid and their association with fetomaternal outcomes in preeclamptic women. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2014;5(2):255.

145. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;170(1):137-41.

146. Shahbazian N, HOSSEINI AF. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. 2008.

147. Page EW, Christianson R. Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1976;126(7):821-33.

148. Demirci O, Kumru P, Arınkan A, Ardiç C, Arısoy R, Tozkır E, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. *Balkan medical journal*. 2015;32(1):51.

149. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(4):808-11.

150. Risberg A, Larsson A, Olsson K, Lyrenäs S, Sjöquist M. Relationship between urinary albumin and albumin/creatinine ratio during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(1):17-23.
151. Shreya G, Pranathi L, Kavitha V. Comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Int J Integrat Med Sci*. 2015;2(1):55-9.
152. Rizk D, Agarwal M, Pathan J, Obineche E. Predicting proteinuria in hypertensive pregnancies with urinary protein-creatinine or calcium-creatinine ratio. *Journal of perinatology*. 2007;27(5):272-7.
153. Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM. Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(1):66-70.
154. Nisell H, Trygg M, Bäck R. Urine albumin/creatinine ratio for the assessment of albuminuria in pregnancy hypertension. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006;85(11):1327-30.
155. Ananth CV, Savitz DA, Bowes Jr WA, Luther ER. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997;104(5):572-8.
156. Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(2):336-43.
157. Miyake H, Iwasaki N, Nakai A, Suzuki S, Takeshita T. The influence of assisted reproductive technology on women with pregnancy-induced hypertension: a retrospective study at a Japanese Regional Perinatal Center. *Journal of Nippon Medical School*. 2010;77(6):312-7.