



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPTİK GEBELERDE PROTEİNÜRİ
İLE ANTENATAL VE POSTNATAL MATERNAL
UTERİN VE RENAL ARTER DOPPLER
PARAMETRELERİNİN KORELASYONU**

Dr. Merve ESKİ ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Gülseren DİNÇ

TRABZON - 2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPTİK GEBELERDE PROTEİNÜRİ
İLE ANTENATAL VE POSTNATAL MATERNAL
UTERİN VE RENAL ARTER DOPPLER
PARAMETRELERİNİN KORELASYONU**

Dr. Merve ESKİ ARSLAN
ORCID : 0000-0003-2878-9720

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Gülseren DİNÇ

TRABZON - 2021

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Sn. Dr. Öğr. Üyesi Gülseren DİNÇ başta olmak üzere tüm hocalarıma, çalışmama dahil olmayı kabul ederek katkıda bulunan hastalarımıza, desteklerini hep arkamda hissettiğim aileme ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Merve ESKİ ARSLAN

ÖZET

PREEKLEPTİK GEBELERDE PROTEİNÜRİ İLE ANTENATAL VE POSTNATAL MATERNAL UTERİN VE RENAL ARTER DOPPLER PARAMETRELERİNİN KORELASYONU

Amaç: Preeklampitik gebelerde proteinüri miktarının annenin doğum öncesi ve doğum sonrası renal ve uterin arter doppler parametreleri ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda hastanemizde tanı alıp yönetimi yapılan 30 preeklampitik hasta ve gebelik haftası eşleştirilmiş 30 sağlıklı gebe değerlendirildi. Tüm olgularda idrarda protein miktarını ölçmek için 24 saatlik idrar toplandı. Antenatal maternal uterin arter ve renal arter doppler analizleri yapıldı. Doğum sonrası yedinci günde olgular kontrole çağrılarak uterin ve renal arter dopplerleri tekrar çalışıldı. Maternal uterin ve renal arter PI,RI değerleri ile proteinüri ilişkisi sperman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Preeklampsi grubunda sağ uterin arter PI,RI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Renal arter PI,RI değerleri her iki grupta benzer idi. Sağ uterin arter doppler parametreleri ile proteinüri miktarı arasında anlamlı korelasyon saptanırken, renal arter doppler parametreleri ile proteinüri miktarı arasında ilişki gösterilemedi.

Sonuç: Maternal uterin arter doppler parametreleri ile proteinüri miktarı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. Renal arter doppler parametreleri ile proteinüri arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmada daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, Uterin Arter Doppler, Renal Arter Doppler, Proteinüri

SUMMARY

**CORRELATION OF ANTENATAL AND POSTNATAL
MATERNAL UTERINE AND RENAL ARTERIAL DOPPLER
PARAMETERS WITH PROTEINURIA IN PREECLEFTIC
PREGNANCY**

Objective: To investigate the relationship between the amount of proteinuria and the renal and uterine artery Doppler parameters of the mother before and after delivery in preeclampsia pregnant women.

Material and Methods: In our study, 30 preeclampsia patients diagnosed and managed in our hospital and 30 healthy pregnant women with matched gestational weeks were evaluated. In all cases, 24-hour urine was collected to measure the amount of protein in the urine. Antenatal maternal uterine artery and renal artery doppler analyzes were performed. On the seventh postnatal day, the cases were called for control and the uterine and renal artery dopplers were reworked. The relationship between maternal uterine and renal artery PI, RI values and proteinuria was evaluated by spearman correlation analysis.

Results: Right uterine artery PI and RI values were found significantly higher in the preeclampsia group compared to the control group. Renal artery PI and RI values were similar in both groups. While a significant correlation was found between right uterine artery Doppler parameters and the amount of proteinuria, no correlation was found between renal artery Doppler parameters and the amount of proteinuria.

Conclusion: There is a significant correlation between maternal uterine artery doppler parameters and the amount of proteinuria. Studies with larger series are needed to reveal the relationship between renal artery doppler parameters and proteinuria.

Key Words: Preeclampsia, Uterine Artery Doppler, Renal Artery Doppler, Proteinuria

İçindekiler

ÖNSÖZ.....	IV
ÖZET	II
SUMMARY.....	III
KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ	VII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Preeklampsinin Patofizyolojisi.....	3
2.3.Preeklamps Tanım ve Tanı Kriterleri	8
2.4.Preeklamps Semptom ve Bulguları.....	11
2.5.Preeklamps Yönetimi	16
2.6.Preeklamps Öngörüsü	20
2.7.Preeklamps Önleme.....	21
2.10.Proteinüri.....	23
3.GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	25
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇ	38
KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ

Ig	: Immunglobulin
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
sFlt-1	: Soluble fms-like tyrosine kinase-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
NK	: Natural killer cell
DC	: Dendritic cell
TLR	: Toll like receptor
AT1	: Angiotension II receptor type I
BPH/5	: Blood pressure high/5
TNF-α	: Tumor necrosis factor- α
GFR	: Glomerular filtration rate
Ang	: Angiotension
PRES	: Posterior reversibl lökoensefalopati
AST	: Aspartat aminotransferase
ALT	: Alanine aminotransferase
LDH	: Lactate dehydrogenase
NST	: Non-stress test
MgSO₄	: Magnezyum sülfat
IV	: Intravenöz
IM	: Intramüsküler
ACE	: Angiotensin-converting-enzyme
PLGF	: Placental growth factor
IGFBP-1	: Insulin-like growth factor-binding proteins-1
PAPP-A	: Pregnancy associated plasma protein a
RRI	: Renal resistive index
USPSTF	: The U.S. Preventive Services Task Force

ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists
HLA-6	: Human leukocyte antigen-6
CRH	: Corticotropin-releasing hormone
CRHBP	: Corticotropin-releasing hormone binding protein
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor 1
PAI-2	: Plasminogen activator inhibitor 2
BMI	: Body mass index
VKI	: Vücut kitle indeksi
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
ICAM	: Intercellular cell adhesion molecule
8-epi-PGF2a	: 8-epi-prostaglandin F2 alpha
AT-R	: Angiotension receptor

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:Hastaların demografik verileri	28
Tablo 2 : Hastaların klinik verileri.....	29
Tablo 3: Proteinüri ve doppler değerlerinin preeklampsi ve kontrol grubu açısından karşılaştırılması	30
Tablo 4: Postnatal doppler değerlerinin preeklampsi ve kontrol grubu açısından karşılaştırılması	30
Tablo 5: Preeklampsi grubunda doppler bulgularının antenatal ve postnatal karşılaştırılması	31
Tablo 6: Kontrol grubunda doppler bulgularının antenatal ve postnatal karşılaştırılması	31

1.GİRİŞ

Preeklampsia dünya genelinde gebeliklerin tahminen %4-5 'ini etkileyen önemli bir gebelik komplikasyonudur. Bu hastalık fetal prematürite ve maternal uzun dönem kardiyovasküler hastalığa önemli katkılarla birlikte maternal/fetal morbidite ve mortalite yükünü yaratır.¹

Bu hastalık, gebeliğin ikinci yarısında yeni başlangıçlı hipertansiyon ve sıklıkla proteinüri ile ilişkilidir. Eklampsia, hemorajik stroke, hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit değeri, renal yetmezlik ve pulmoner ödem gibi komplikasyonlar görülebilir.²

Preeklampsia birçok organı potansiyel olarak etkileyebilir. Bununla beraber, böbrekteki değişiklikler daima mevcuttur; preeklampsia tanısı için proteinüri ayırıcı bir özelliktir. Klasik olarak, preeklampsia zemininde var olan renal bozukluktan glomerüler endotelial hasarın sorumlu olduğu düşünülmektedir.³ Bununla birlikte, preeklampsideki proteinüriyi podosit değişiklikleri ile ilişkilendiren son kanıtlar, bu hastalıkta böbrek tutulumunun anlaşılmasında yeni bir bakış açısı sağlamıştır.⁴

Preeklampsinin ilerlemesiyle birlikte, GFR'de azalmalarla birlikte ciddi sistemik vazokonstriksiyon vardır. Hücresel düzeyde maternal böbreklerin, karaciğerin ve beyin endoteliumuna genelleştirilmiş hasar, muhtemelen hastalıklı plasentadan toksik faktörlerin salınmasının ardından meydana gelir. Preeklampsili kadınlarda endotel aktivasyonunun ve endotel disfonksiyonunun birçok serum belirteci bozuktur. Bir tür renal trombotik mikroanjiyopati olan glomerüler endotelioz, preeklampside mevcut böbrek bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Preeklampsia böbrek glomerülünde artan fibrin birikimi ile ilişkilidir.⁵ Bu da azalmış kapiller perfüzyon ve genişlemiş subendotelial boşluğa neden olur. Preeklampsideki proteinüri, etkilenen tübüler sistem tarafından reabsorbe edilmeyen tübüler proteinlerin ve albüminürinin bir karışımıdır. Endotelial inflamasyon, sonunda böbrekler de dahil olmak üzere vücutta genel vazokonstriksiyona yol açar.⁶

Kaze ve arkadaşları,⁷ şiddetli preeklampsia ve eklampsili Afrikalı kadınlarda

doğumdan sonra altı aya kadar kan basıncı seviyeleri, böbrek fonksiyonu ve proteinürideki zaman eğilimini izlemişler ve takip sırasında devam eden hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve/veya proteinüri ile ilişkili faktörleri araştırmışlardır. Sonuç olarak preeklampsi ve eklampsili kadınlarda postpartum dönemin sonrasında hipertansiyon ve proteinüri açısından artmış prevalansını raporlamışlardır. Bu pattern, gelecekteki kronik hipertansiyon, son dönem böbrek hastalığı ve kardiyovasküler mortalite riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

24 saatlik idrardaki protein miktarının kantitatif analizi, proteinüri hesaplanmasında altın standarttır. Preeklampsinin şiddetini belirleyen faktörlerden proteinüri miktarı çıkarılsa da preeklampsi tanısında hala önemli bir role sahiptir.⁸

Plasenta ilişkili hastalıkların tam mekanizması henüz anlaşılamamış olsa da, patogeneizde yetersiz trofoblastik invazyonun yer aldığına inanılmaktadır. Bozulmuş plasenta gelişimi, uteroplasental dolaşımda kan akımına sürekli yüksek direnç döndürür. Sonografik doppler velosimetri değerlendirmesinde artmış pulsatilite ve rezistans indeksi görülmesi ile uterin arterin anormal dalga paterni yansıtılır. Bu nedenle, artmış preeklampsi riskli hastaların gebeliklerin tanımlanmasında bu hemodinamik değerlendirme metodu tarama testi olarak kullanılabilir.⁹

Pulse ve renkli doppler sonografi, böbrekler de dahil olmak üzere çeşitli organların vaskülarizasyonu ve perfüzyonunun çalışılmasına büyük ölçüde katkıda bulunmuştur. Gebelik sırasında böbreklerde meydana gelen morfometrik, hemodinamik ve fizyolojik değişikliklerin ve böbrek akışının patolojik bozukluklarının değerlendirilmesi için faydalıdır. Çünkü doppler kullanımı vasküler bir harita ve rezistans indeksi belirlenerek böbrek perfüzyonu hakkında bilgi sağlar.¹⁰

Preeklampsinin patogenezinde yer alan endotel hasarı, endotel hasarına sekonder artmış vasküler direnç, hem proteinüri hem de renal ve uterin arter kan akımında azalmanın ortak ana nedenidir. Uterin ve renal arter doppler parametrelerinde artmış vasküler rezistans ve proteinüri miktarı arasında ortak etyopatogeneze nedeniyle ilişki olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmanın amacı preeklampsi gebelerde proteinüri ile uterin ve renal arter doppler parametrelerinin korelasyonunu araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Preeklampsi, özellikle düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde maternal, fetal ve neonatal ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Preeklampsinin akut klinik önemi, maternal/neonatal mortalite ve morbidite ile olan ilişkisinde yatmaktadır. Tedavi edilmediğinde, preeklampsili gebe kadınlarda eklampsi, karaciğer rüptürü, felç, akciğer ödemi veya böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonları vardır ve bunların tümü ölümcül olabilir.¹¹

2.1.Preeklampsinin Patofizyolojisi

Plasentanın Anormal Gelişimi

Normal gebelik sürecinde blastokistin dış tabakasını oluşturan hücreler olan trofoblastlar uterin spiral arterlerine sızar. Bu sürecin bir parçası olarak endotel hücrelerinin yüzeyinde klasik olarak bulunan adezyon moleküllerini ifade eden bir endotelyal fenotipi benimser. Yeniden biçimlendirilmiş damarsal yapı, uygun plasental gelişime izin verir.⁵

Sitotrofoblastlar maternal uterin spiral arterlere karışarak fetüse beslenme sağlamak için fetal-maternal arayüzde vasküler sinüsler oluşturur.¹² Normal gebelikte, bu invazyon derin bir şekilde spiral artere ilerleyerek miyometriyum seviyesine kadar ilerler. Bu durum da maternal spiral arteriyollerin yüksek kapasiteli, yüksek akışlı damarlara kapsamlı olarak yeniden şekillenmesine yol açar.¹³ Bunun tersine, preeklampsi annede damarsal yapı değişmeden kalır ve bu nedenle plasental yatakta anormal ve normal fetal gelişimle uyumsuz kan akımı vardır.⁵ Sitotrofoblastlar, proliferatif epitelyal subtipi, invaziv endotelyal subtipi dönüşemezler.¹⁴ Yetersiz spiral arteriolar yeniden şekillenme, dar maternal damarlar ve göreceli plasental iskemiye yol açar.¹⁵

Preeklampsi plasentadaki yaygın patolojik bulgular, tümü plasental hipoperfüzyon ve iskemi ile uyumlu olan ve preeklampsinin şiddeti ile korele görülen ateros, arter ve arteriyollerin sklerotik daralması, fibrin birikimi ve enfarktleri içerir.¹ Çeşitli hipertansif gebelik bozuklukları olan kadınlardan > 100

plasental yatak biyopsi örnekleri üzerinde yapılan bir çalışma, kronik hipertansiyonu olan kadınlardan alınan örneklerde hiperplazi ve arteriyoskleroz, bazal ve spiral arterlerde intima ve medyada proliferasyon ve ayrıca spiral arterlerde sıklıkla mural trombüs izlendiğini raporladı.¹⁶

İnsan gebeliğinde, uterusu işgal eden sitotrofoblastlar kendi epiteyal orjiniyle karakterize olan adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu azaltır ve vasküler hücreler tarafından üretilen adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu artırır. Preeklampside, farklılaşan / istila eden sitotrofoblastlar, integrin, kaderin ve Ig süper aile üyeleri dahil olmak üzere bu moleküllerin çoğunu düzgün bir şekilde eksprese edemez. Bu sonuçlar, preeklampsinin, sitotrofoblastların bir vasküler adhezyon fenotipini taklit etme başarısızlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁴

İmmünolojik Faktörler

İmmün sistemin preeklampsinin gelişiminde rol oynadığı hipotezi, fetüsün yarı allojenik bir implant olarak hayatta kalmasını sağlamak için gebelikte maternal immünolojik bir yanıtın gerekli olduğuna dair kanıtlardan kaynaklanmaktadır.¹⁷⁻¹⁸ Plasentaya karşı maternal bağışıklık sisteminin anormal bir tepkisi, preeklampsinin ilk patojenik basamağını temsil edebilir, bunu endoteli içeren sistemik bir inflamatuvar yanıt izler.¹⁹

Maternal immün sistem, altta yatan otoimmün patolojiler tarafından değiştirildiğinde, optimal plasentasyon için immünolojik adaptasyonlara müdahale ederek preeklampsi riskini ve intrauterin büyüme kısıtlamasını artırabilir. Oosit bağıışı yoluyla gebe kalan kadınlarda, fetüsün genetik olarak tamamen allojenik olduğu durumlarda daha yüksek bir preeklampsi insidansı bildirilmiştir; preeklampsi riski, diğer yardımcı üreme teknolojileri yöntemleriyle karşılaştırıldığında iki katından fazladır ve spontan gebe kalmayla karşılaştırıldığında dört kattan fazla artmaktadır.²⁰

Paternal bir değişiklik, önceki gebelik normotansif ise preeklampsi riskini artırabilir ve tam tersine, önceki bir gebelik preeklampsi ile komplike olmuşsa riski azaltabilir.²¹

Trofoblasta immünolojik adaptasyon problemleri olması durumunda, sonuçta hipoksi ile birlikte trofoblast perfüzyonunda problemler olacaktır. Bu primer değişiklikler bir dizi lokal hipoksi fenomenini tetikleyecektir ve reoksijenizasyon oksijen reaktif tür formasyonu, maternal inflamatuvar sistemin aktivasyonu, hücresel apoptoz süreçlerinin hızlanması gibi lokal etkileri artırabilir. ²² Bu durum da normal plasenta oluşumunu sınırlandırabilir ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve plasental growth faktör (PlGF) gibi proanjiyojenik faktörler ve soluble fms-like tirozin kinaz-1 (sFLT-1)      r anti-anjiyojenik faktörler arasındaki ikincinin baskınlığıyla oluşan dengesizlik maternal inflamatuvar sistemin genel aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve sınırlı plasental vaskülarizasyon ile sonuçlanır. ²³

sFlt1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sinyallemesini inhibe ederek endotel disfonksiyonunu , özellikle de fenestre olan ve böbreğin glomer l nde bulunanlar gibi yapısal VEGF ekspresyonuna sahip endotel hücrelerinde indükler.²⁴ sFlt1'in birkaç izoformu rapor edilmiştir; bununla birlikte sFlt1-14 izoformu, preeklampsili hastalarda dolaşan baskın protein gibi görünmektedir.²⁵

Preeklampsili hastalarında nötrofillerin ve monositlerin aşırı aktivasyonu Sacks ve arkadaşları ve daha sonra diğer yazarlar tarafından da teyit edilmiştir. Bu monositlerin, IL-1b, IL-6 ve IL-8 gibi daha fazla miktarda proinflamatuvar sitokinleri spontan olarak sentezledikleri bulunmuştur. Ayrıca, doğal  ld r c  (NK) hücreler ve dendritik hücrelerin (DC'ler) yanı sıra CD4 + ve CD8 + T lenfositlerinin de preeklampitik kadınlarda normal gebeliklere kıyasla farklı yanıt verdiği, gebe olmayan kadınlarda normal gebeliklerde görülen immünsüpresif ve antiinflamatuvar yanıt yerine, proinflamatuvar yanıt eğilimi gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca dendritik hücrelerin , Toll-like reseptörlerin (TLR'ler) düzensizliğine sekonder olarak proinflamatuvar bir eğilim gösterir.²⁶

Genetik Faktörler

Preeklampsili birinci derece akrabaları olan kadınların hastalığa yakalanma riskinin 5 kat daha fazla olduğu, ikinci derece akrabalarının riskinin ise iki katına çıktığı bildirilmiştir ²⁷ Ayrıca preeklampsili gelişiminde baba genlerinin de önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Bu, daha önce preeklampsili ile komplike gebeliklerde

yer almış erkeklerin gebelikleri olan kadınlarda artan preeklamps riski ile kanıtlanmaktadır.²⁸

Preeklampsinin anormal plasentasyona ve aşırı sFlt1 üretimine sekonder olduğu düşünülmektedir. Hipoksik plasenta sFlt1 üretir ve aşırı ekspresyonu preeklampsiye yol açar. Trizomi 13 gebeliklerinde dolaşımdaki sFlt1'in artmış maternal serum seviyeleri, trisomi 13'lü fetus ve plasental sFlt1 geni ilave bir kopyasını içeren anormal bir plasenta taşıyan kadınlarda kaydedilmiştir. Azalmış uteroplasental kan akışı, plasenta yetmezliği ve plasental hipoksi preeklamps ile ilişkilidir.²⁹

Çevresel Faktörler

Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar kanıtları, gebeliğin hipertansif bozukluklarında diyetle kalsiyum eksikliğinin rolünü göstermektedir.³⁰

Obezite kronik inflamasyon ve endotelial disfonksiyona neden olarak preeklampsinin mikroanjyopatik özelliklerini indükleyebilir.³¹ Hamilelik öncesi vücut kitle indeksi 35 kg / m² veya üzerinde olan kadınlarda preeklamps gelişme riski % 30 artmıştır. Bu ilişki, obeziteyi azaltmak için yapılan bariatrik cerrahinin preeklamps insidansını azaltabileceğini gösteren kanıtlarla doğrulanmaktadır. Obezite, vücutta yağ dokusunun genişlemesi ile karakterizedir. Ayrıca, esterleşmemiş yağ asitleri gibi dolaşımdaki faktörlerle birlikte maternal obezite, plasentada aşırı lipid birikimine katkıda bulunabilir. Bu, trofoblast invazyonu ve anjiyogenezin yanı sıra anne ve fetus arasındaki besin taşınması dahil olmak üzere plasental gelişime müdahale edebilir ve maternal-fetal arayüzde oksidatif stres ve inflamasyonun artmasına neden olabilir.³²

Anjiyotensin-2'ye Artmış Aşırı Duyarlılık

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), preeklampsinin patogeneğinde rol oynamaktadır.

Preeklampsinin kesin nedeni bilinmemektedir, ancak preeklampsili kadınlarda, anjiyotensin II tip 1 reseptörüne karşı yüksek agonistik otoantikor konsantrasyonları vardır. Bu anjiyotensin II tip 1 reseptörlerinin, çok sayıda çalışma

yoluyla preeklampsinin patolojisinde ve olası oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir.³³

AT1 aşırı duyarlılığı ile ilgili son prelinik çalışmalar, bradikinin B2 reseptörü ile komplekslendiğinde, down regüle edilmiş renin ortamında renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunun başka bir modeli için zorlayıcı kanıtlar sağlar.³⁴

Kompleman Aktivasyonu

Literatür, plasental disfonksiyon gelişiminde kompleman için çeşitli roller tanımlamaktadır; normal C1q, yeterli plasental perfüzyon için önemlidir ve aşırı kompleman aktivasyonu, normal plasenta gelişiminin düzensizliğinde rol oynar.³⁵

Gelber ve arkadaşları hafif hipertansif BPH / 5 fare modelinin kullanarak, maternal / fetal arayüzdeki kompleman aktivasyonunun, anormal plasantasyonla ve fetal ölümle sonuçlanan vasküler endotelyal büyüme faktöründe (VEGF) bir düşüşle birlikte yerel TNF- α 'da bir artışa neden olan nötrofillerin görevlendirilmesine neden olduğunu gösterdi. Kompleman yolağı maternal / fetal ara yüzde inhibitörlerle bloke edilerek, anormal plasantasyon özellikleri tersine çevrildi. Lillegard ve arkadaşları, bir sıçan modelinde, kompleman aktivasyonunun inhibe edilmesinin, plasental iskemiyi takiben yüksek kan basıncının ilerlemesini azalttığını göstererek, gebelikte kompleman aktivasyonu ile hipertansiyon arasında bir bağlantı buldu. Ek olarak, iskemik veya hasar görmüş plasental bileşenlerin yetersiz çıkarılması durumunda da kompleman sistem tarafından problemler gelişebilir.³⁶

İnflamasyon

Bir dizi epidemiyolojik çalışma enfeksiyon, inflamasyon ve preeklampsisi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Ateroskleroz gelişiminde de rol oynayan Chlamydia pneumoniae ve sitomegalovirüs gibi patojenler³⁷, plasental disfonksiyona ve toll-like reseptörlerin (TLR) aktivasyonu yoluyla maternal inflamatuvar durumun artmasına katkıda bulunabilir.³⁸ İdrar yolu enfeksiyonları ve gebelik sırasında periodontal hastalık muhtemelen benzer mekanizmalar yoluyla preeklampsisi riskini artırıyor gibi görünmektedir.³⁹ Gözlemsel çalışmalarda, plasental malarya

enfeksiyonu, özellikle primigravid kadınlarda artmış preeklamps riski ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁰

2.2.Preeklamps Risk Faktörleri

Başlıca risk faktörleri arasında preeklamps öyküsü, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diabetes mellitus, antifosfolipid sendromu ve obezite bulunur.⁴¹

Preeklamps, başka hiçbir belirgin risk faktörü olmayan kadınlarda ilk gebeliğin bir hastalığı olma eğilimindedir; bununla birlikte, vasküler veya renal etkileri olan altta yatan tıbbi durumlar (diabetes mellitus, kronik hipertansiyon) ve artmış trofoblast kitlesi (multifetal gebelik veya hidrops fetalis) içeren durumlar riski önemli ölçüde artırır.⁴²

Geçmişte bir preeklamps öyküsü bulunan kadınlarda, sonraki gebelikte preeklamps gelişme riskini, bu öyküsü olmayan kadınlara kıyasla sekiz kat artırır.⁴¹ Preeklampsinin aile öyküsü (anne, kız kardeş veya her ikisi), preeklamps için dört kat artmış risk ile ilişkilidir.⁴³

2.3.Preeklamps Tanım ve Tanı Kriterleri

Preeklamps, yeni başlayan hipertansiyonla ilişkili bir gebelik hastalığıdır, en sık 20. gebelik haftasından sonra ve sıklıkla terme yakın ortaya çıkar.

Sıklıkla yeni başlangıçlı proteinüri eşlik etmesine rağmen, bazı kadınlarda hipertansiyon ve diğer preeklamps belirtileri veya semptomları, proteinüri yokluğunda ortaya çıkabilir.

Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon gebelikten veya gebeliğin 20. Haftasından önce tanı almış hipertansiyon (≥ 140 mmHg ya da diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) olarak tanımlanır. İlk olarak 20 haftalık gebeliğin ardından teşhis edilen ve doğumdan sonra 12 haftadan uzun süren hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak kabul edilir.⁴⁴

Çoğu durumda, kronik hipertansiyon, genellikle ailede hipertansiyon öyküsü ile ilişkilendirilen esansiyel hipertansiyonu ifade eder ve sıklıkla aşırı kilo veya obezite eşlik eder. Daha nadiren, sekonder hipertansiyon meydana gelebilir. Gebe

kadınların yaş aralığı göz önüne alındığında, sekonder hipertansiyon varlığı genellikle altta yatan glomerülonefrit ve reflü nefropatisi gibi parankimal böbrek hastalıklarına bağlıdır.⁴⁵

Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon 20. Gebelik haftasından sonra yeni başlagıçlı hipertansiyon olarak tanımlanan klinik bir tanıdır. Proteinüri ve yeni başlangıçlı end-organ hasarı eşlik etmez.⁴⁶ Postpartum 12. Haftadan önce kan basıncı normale döner ve kesin tanı doğumdan sonra konulur.⁴⁷

Tanım gereği, gebelik hipertansiyonu benign bir hastalık değildir çünkü bu tür vakaların en az dörtte biri preeklampsiye dönüşecektir.⁴⁸ Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınların, hangisinin gebelikte hipertansiyon teşhisi konulduğunda preeklampsi geliştireceğini tahmin etmeye izin veren spesifik bir test veya testler yoktur, ancak risk <34 haftada gebelik hipertansiyonu olanlarda en yüksektir.⁴⁹

Preeklampsi

Preeklampsi yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri ya da 20.gebelik haftasından sonra başlayan end organ hasarının olması şeklinde tanımlanır.¹ Tansiyonun aşırı yükselmesi , end organ hasarı gibi klinik belirtilerin olması hastalığı şiddetini gösterir.⁴⁷ The International Society for the Study of Hypertension, 20. gebelik haftasından sonra başlayan hipertansiyonlu kadınlarda preeklampsi tanısı koyarken fetal büyüme kısıtlılığını kriterlerden biri olarak görmeye devam etmektedir.⁵⁰ Eklampsi ise gebeliğin hipertansif bozukluklarının konvülsif belirtisidir ve hastalığın daha ciddi belirtileri arasındadır. Epilepsi, serebral arteriyel iskemi ve enfarktüs, intrakraniyal kanama veya ilaç kullanımı gibi diğer nedensel durumların yokluğunda yeni başlayan tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetlerle tanımlanır.⁵¹

Süperimpoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyon üzerine süperimpoze preeklampsi, yeni başlangıçlı kötüleşen kan basıncı, protinüri, trombositopeni veya preeklampsi sendromunun diğer sistemik özelliklerinin eşlik ettiği kronik hipertansiyon olarak tanımlanır.⁵²

Süperimpoze preeklampsi, daha öncesinde hipertansiyonu olmayan kadınlarda mevcut olan preeklampsiden daha büyük maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.⁵³

Süperimpoze preeklampsi, kronik hipertansiyonlu gebe kadınların yüzde 13 ila 40'ında gelişir. Uzun süredir devam eden, şiddetli veya sekonder hipertansiyonu olan hastalarda ve obezite, siyah ırk, preeklampsi öyküsü, sigara kullanımı durumlarında süperimpoze preeklampsi geliştirme riski daha yüksektir.⁵⁴

Preeklampsi Tanı Kriterleri

Daha öncesinde normal değerlerde kan basıncı olan kadında 20. gebelik haftası sonrasında 4 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ya da diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzeri değerlerde olması veya sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri ya da diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri değerlerde olması, bununla birlikte; 24 saatlik toplanan idrarda 300mg ve üzeri proteinüri, protein/kreatin oranı 0.3 ve üzeri, dipstick idrarda 2+ proteinüri (kantitatif metotlar mevcut değilse) görülmesi preeklampsi tanısını koydurur. Proteinüri yokluğunda yeni başlangıçlı hipertansiyon ile birlikte aşağıdakilerden herhangi biriyle tanı konulabilir:

- Trombositopeni: platelet sayımının <100.000
- Renal yetmezlik: serum kreatin konsantrasyonunun 1.1 mg/dl'den daha yüksek olması ya da serum kreatin konsantrasyonunun başka renal hastalık yokluğu durumunda ikiye katlanması
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonları: karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonlarının iki katına yükselmesi
- Pulmoner ödem
- İlaça yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanamayan yeni başlayan baş ağrısı veya vizüel semptomlar⁵¹

Preeklampsi ve eklampsinin coğrafi bölgeye göre sıklıkta önemli farklılıklar olmasıyla birlikte dünya çapında her yıl 50.000'den fazla anne ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir.⁵⁵ Bir sistematik derlemede dünya genelinde gebeliklerin %4.6'ında preeklampsi olduğu raporlanmıştır.⁵⁶ Preeklampsi hematolojik,

kardiyovasküler, solunum, nöral, renal ve hepatobiliyer sistemleri etkileyebilir ve son organ disfonksiyonuna neden olabilir. Neyse ki preeklampsi ile ilişkili komplikasyonlar çoğunlukla plasentanın doğumundan sonra düzelir. Bu nedenle, obstetrisyenlerin preeklampsi ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak için doğum için en uygun zamana karar vermesi kritiktir. Preeklampsinin ciddiyetinin yeterli bir şekilde değerlendirilmesi ve hastalıkla ilişkili komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olan gebe kadınların belirlenmesi, kadın doğum uzmanlarının daha iyi yönetim protokolleri elde etmesine yardımcı olabilir.⁵⁷

Preeklampsi hafif ve şiddetli olarak alt bölümlere ayrılır, ikincisi preeklampitik kadınların % 50'si tarafından gelişir.⁵⁸

Şiddetli preeklampsi kriterleri:

- En az 4 saat arayla iki seferde 160 mm Hg veya daha yüksek sistolik kan basıncı veya 110 mm Hg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı (bu süreden önce antihipertansif tedavi başlayıncaya kadar)
- Trombositopeni (platelet sayısının 100.000'den düşük olması)
- Karaciğer enzimlerinin anormal derecede yüksek kan konsantrasyonları (üst sınır normal konsantrasyonlarının iki katından fazlası) veya ilaçlara cevap vermeyen şiddetli kalıcı sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı ile gösterilen ve alternatif tanımlarla açıklanmayan bozulmuş karaciğer fonksiyonu
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu 1.1 mg / dL'den fazla veya başka böbrek hastalığı yoksa serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
- Pulmoner ödem
- İlaça yanıt vermeyen ve alternatif tanımlarla açıklanmayan yeni başlayan baş ağrısı
- Vizüel bozukluklar⁵¹

2.4.Preeklampsi Semptom ve Bulguları

Etkilenen hastaların üçte biri nullipardır ve geri kalanların çoğu, fazla kilo / obezite, önceki preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, multifetal gebelik, kronik

böbrek hastalığı veya pregestasyonel diyabet nedeniyle hastalık için yüksek risk altındadır⁵⁹

Kadınlar çoğunlukla asemptomatiktir ve hastalık genellikle rutin antenatal bakım sırasında teşhis edilir. Preeklampsili kadınların % 10'unda maternal olumsuz sonuçlar kaydedilirken, bu risk erken başlangıçlı hastalığı olan kadınlarda % 15'e yükselir.⁶⁰

Klinik prezentasyon ve bulgular, altta yatan multisistem morbiditenin göstergesi olabilir. Şiddetli preeklampsili olan kadınlarda, baş ağrısı, görme bozuklukları (körlük dahil), epigastrik ağrı veya bulantı ve kusma gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Nörolojik komplikasyonlar arasında eklamptik nöbetler, felç veya reversibl iskemik nörolojik defisit, kortikal körlük, retina dekolmanı ve posterior reversibl ensefalopati bulunur.⁵⁹

Preeklampsili tüm hastalarda hipertansiyon vardır, ancak HELLP hastalarının ve eklampsili nadir hastaların küçük bir kısmı hipertansiyon için mevcut tanı kriterlerini karşılamamaktadır. Hipertansiyon genellikle hastalığın varlığına dair en erken klinik bulgu ve en yaygın klinik ipucudur.⁶¹ Sempatik tonus ve renin anjiyotensin sisteminden endotelial kaynaklı vazodilatörlerin üretimindeki değişime kadar birden fazla mekanizma preeklampside hipertansiyona katkıda bulunur.¹⁹

Preeklampsili ve gestasyonel hipertansiyon, 20. gebelik haftasından sonra yeni hipertansiyon (> 140 mmHg sistolik veya >90 mmHg diyastolik) başlangıcı ile karakterizedir; bu nedenle, kan basıncında gebelikle ilgili çok fazla düşüş olmadan önce, ya gebelik öncesinde ya da en azından erken gebelikte normal kan basıncının belgelenmesi önemlidir. Aksi takdirde, 16 ila 20 hafta arasında ölçülen normal bir ilk kan basıncı, kronik hipertansiyon tanısının kaçırılmasına neden olabilir.⁵⁰

Hamilelik sırasında ödem ve kilo alımı, proteinüri ile birlikte hipertansif bozuklukları teşhis etmek için yaygın olarak kullanılan klinik belirtilerdir. Ne yazık ki, ödem miktarını ölçmek için standartlaştırılmış yöntemler yoktur. Üçüncü trimesterde normotansif hastaların %64'ünde yüz veya ellerde veya her ikisinde ödem bildirilmiştir ve normotansif kadınların %30'unda yüz ve ellerde belirgin ödem

görülürken, eklampsili kadınların %40'ına kadar ödem konvülsiyonların başlangıcından önce olmadı. Çok merkezli bir çalışma, ödemin ve kilo alımının perinatal morbidite ve mortalite üzerinde ihmal edilebilir bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ödem ve kilo alımı, gebelikte hipertansif bozuklukları tanımlamak için kullanılmamalıdır.⁶²

Preeklampsi ile ilişkili belirlenmiş oftalmik antiteler kortikal körlük, seröz retina dekolmanı, Purtscher benzeri retinopati, merkezi retina ven oklüzyonu ve retinal veya vitröz kanamalarıdır.⁶³

Preeklampsi giderek artan bir şekilde iki farklı durum olarak kabul edilmektedir: 34. gebelik haftasından daha erken sürede ortaya çıkan erken başlangıçlı preeklampsi ve 34 veya daha yüksek gebelik haftasında ortaya çıkan geç başlangıçlı hastalık olarak değerlendirilmektedir.⁶⁴ Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı hastalığın fetus ve yenidoğan için farklı etkileri vardır; erken başlangıçlı hastalığı olan anneler arasında yaklaşık 10 kat daha yüksek perinatal ölüm riski gözlenir ve geç başlangıçlı hastalığı olan anneler arasında iki kat artmış risk görülür. (preeklampsi olmayan annelere kıyasla)⁶⁵

Geç başlangıçlı preeklampsi daha sık olarak yeterli plasantasyonla ilişkilidir, ancak fetal makrozomi ve çoklu gebeliklerde olduğu gibi aşırı fetal talep mevcuttur. Aksine, erken başlangıçlı preeklampsi daha çok anormal plasantasyon ile ilişkilidir. Yeterli plasantasyon ayrıca tekrarlayan ilk üç aylık gebelik kaybı ve IUGR ile komplike olan normotansif gebelikler ile ilişkilidir. Erken başlangıçlı preeklampsinin aşırı maternal ve perinatal sekel ile ilişkili olduğu ve dünya çapında bu bozukluktan kaynaklanan anne ölümlerinin sayısına orantısız bir şekilde katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, geç başlangıçlı preeklampsi daha sık görülen bir olaydır ve kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabilir.⁶⁶

Sağlıklı bir gebelik, belirgin glomerüler hiperfiltrasyon ve renal plazma akımında artış nedeniyle glomerüler filtrasyon oranının (GFR) gebe olmayan kadınlara kıyasla % 40-60 artması ile ilişkilidir.⁶⁷ Henüz fizyolojik mekanizmanın tamamı netlik kazanmamış olsa da, plasental kaynaklı damar gevşetici faktörler ve Ang II'ye periferik vasküler yanıtın azalması, gebelik sırasındaki sistemik ve renal hemodinamik değişikliklere bağlanmaktadır.⁶⁸ Anormal gelişim nedeniyle plasental

iskemi böbrek ve diğer uzak organ hasarlarında baş rol oynar. İskeminin bir sonucu olarak apoptotik trofoblastlardan salınan mikropartiküller yaygın endotel hasarlarına yol açar.⁶⁹ Bozulmuş böbrek fonksiyonu, preeklampsi hastalarında proteinüri tespit edilmeden önce bile sıklıkla tespit edilmiştir.⁷⁰ Preeklampsinin endotelyozis, proteinüri ve podositüri gibi klinik belirtileri, böbrek mikro yapısal hasarlarına atfedilir.⁷¹

Preeklampitik gebelerde glomerüler filtrasyon hızında düşme olması sonucunda, serum kreatinin düzeylerinde yükselme olur. Şiddetli preeklampside serum kreatinin konsantrasyonları $> 1,1 \text{ mg / dL}$ üstünde görülebilir.⁷²

Klinik olarak oligüri ve yükselen kreatinin ciddi hastalığın belirteçleridir. Oligüri, plazma hacminin azalmasına ve vazokonstriksiyona sekonder olarak renal vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonundan kaynaklanır. Artan ürik asit, genellikle sodyum reabsorbsiyonunu izleyen bir başka preeklampsi belirteçidir; reabsorbsiyon, azalmış renal kan akışına ve anjiyotensin 2'ye yanıt olarak artmıştır.⁶⁶ Ürik asitin diğer kaynağı, artmış plasental trofoblast ürünleri olabilir. Kanıtlar, ürik asidin reaktif oksijen türlerinin üretimi yoluyla endotel hücre apoptozunu ve yaşlanmayı hızlandığını göstermektedir. Bu nedenle yükselen ürik asit seviyeleri, hem renal hem de plasental seviyelerde klinik olarak hastalık şiddetinin bir göstergesi olabilir.⁷³

Artık PRES'in eklampside primer hasar olduğu varsayılmaktadır.⁷⁴ Gebelikte hipertansif bozuklukları olan kadınlarda eklampsi gelişimini öngörmek için güvenilir bir belirti veya semptom yoktur. İntraserebral kanama, eklampsinin iyi bilinen bir serebrovasküler komplikasyonudur ve sıklıkla anne ölümüne veya büyük kalıcı sakatlığa yol açar. Eklampitik hastalarda iskemiden hemorajik enfarkta önerilen ilerleme, önemli terapötik sonuçlara sahip olabilir. Genel olarak, tedavi, vazojenik ödemin ve sonraki iskeminin daha da gelişmesini sınırlamak için kan basıncını düşürmeye yönlendirilmelidir.⁷⁵ Nöbetlerin yanı sıra, diğer yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, kortikal körlük, görme bulanıklığı, afazi, psikoz, fasial sinir felci, serebral hemoraji, retinal körlük, retinal ödem, beyin ödemi, hemiparezi ve diğer fokal zayıflıklar bulunur.⁷⁶

Karaciğer söz konusu olduğunda, kadınlar karın ağrısı, bulantı, kusma ve karaciğer enzimlerinde yükselme ile kendini gösterebilir.⁷⁷ "Epigastrik" veya "sağ üst kadrın" ağrısı genellikle şiddetli preeklampsinin bir belirtisi olarak bahsedilir.⁷⁸ Preeklampsi ile ilişkili ağrı genellikle geceleri başlayan ve retrosternum altı, epigastriyum, sağ hipokondriyum veya sırtta maksimal olan, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan şiddetli bir ağrı olarak tanımlanabilir. 6 saat boyunca sabittir ve aralıksızdır. Birkaç gün içinde tekrarlayabilir.⁷⁹ Karaciğerin patolojik incelemesi periportal ve sinüzoidal fibrin birikimini ve daha aşırı durumlarda kanama ve nekrozu ortaya çıkarır.⁷⁷

Kardiyorespiratuar komplikasyonlar arasında miyokardiyal iskemi veya enfarktüs ve pulmoner ödem yer alır. Kadınlar ayrıca yaygın intravasküler koagülasyon veya ablasyo plasenta gibi plasentaya bağlı komplikasyonlar ile de başvurulabilir.⁵⁹

Pulmoner ödem, hastalık spektrumunun şiddetli sonunun bir özelliğidir ve prospektif bir çalışmada şiddetli özelliklere sahip 63 preeklampsi vakasının yaklaşık yüzde 10'unda gözlenmiştir.⁸⁰ Dispne, göğüs ağrısı ve / veya azalmış ($\leq$ yüzde 93) oksijen saturasyonu semptom kompleksi, olumsuz maternal sonuca (anne ölümü ve hepatik, merkezi sinir sistemi, renal, kardiyorespiratuar ve hematolojik morbiditeler) işaret eder.⁸¹

Şiddetli preeklampsi, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, hepatik disfonksiyon ve trombositopeni ile karakterize, proteinüri veya şiddetli hipertansiyon ile birlikte veya tek başına HELLP sendromu olarak da ortaya çıkabilir. HELLP sendromu sıklıkla anne durumunun hızla kötüleşmesi ile akut bir başlangıç gösterir ve vakaların üçte biri 28. gebelik haftasından önce ortaya çıkar.⁸² Trombositopeni, artan trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketiminden kaynaklanır ve hastalık şiddetinin bir göstergesidir.⁸³

Preeklampsili hastalarda sıklıkla pıhtılaşma sisteminde anormallikler vardır. Antitrombin III aktivitesinde azalma ($<70\%$), faktör VIII tüketiminde artış ve trombosit faktör IV yükselmesi klinik belirtilerden önce tespit edilebilir.⁴⁵

2.5.Preeklampsia Yönetimi

İlk değerlendirmede, kapsamlı bir klinik maternal ve fetal değerlendirmeye paralel olarak trombosit hesabını da içeren tam kan sayımı, serum kreatinin, LDH, AST, ALT ve proteinüri testi elde edilmelidir. Kronik hipertansiyon üzerine süperimpoze preeklampsinin değerlendirilmesi gibi tanısız ikilemlerin olduğu durumlarda, bir ürik asit testi düşünülebilir. Fetal değerlendirme, tahmini fetal ağırlık ve amniyotik sıvı miktarı için ultrasonografik değerlendirmeyi içermelidir. Sonraki yönetim, değerlendirmenin sonuçlarına ve gebelik yaşına bağlı olacaktır. Doğum kararı, maternal ve fetal riskleri dengelemelidir.⁵¹

Preeklampsinin tek kesin tedavisi doğumdur. Diğer her şey hafifletmedir. Bu nedenle, şiddetli preeklampsi kadınlar uygun bir gebelik yaşına, yani 34 veya daha büyük haftaya ulaştığında, hemen doğurtulmalıdır. Aslında, bu tür gebelik yaşlarında, gebeliğin uzamasıyla ilişkili fetal ve maternal riskler, daha fazla fetal olgunlaşma ve büyümenin faydalarından ağır basmaktadır. Şiddetli preeklampsia ve 26 haftadan daha küçük gebelikleri olan kadınlar için, şiddetli maternal ve neonatal morbidite riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurularak, bekleme tedavisinden ziyade acil doğum önerilir.⁸⁴

26 ve 34 hafta arası gebelik yaşı olan preeklampsi kadınlar için daha konservatif yaklaşım düşünülebilir. Doğumu geciktirmenin amacı, fetal olgunlaşmaya izin vererek neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Bununla birlikte, gebeliğin uzatılması, diğer risklerle, özellikle de major maternal organların zayıf perfüzyonuyla ilişkilidir. Bu organların hipoperfüzyonu beyinde, karaciğerde, böbreklerde, fetoplasental üniteye ciddi hasara yol açabilir. Bu gibi durumlarda gebeliğin sonlandırılması kararı maternal ve fetal durum, gebelik yaşı ve hastalığın şiddetine bağlıdır. 34 haftadan daha küçük gebeliğe sahip preeklampsili kadınlarda dikkatli bir şekilde bekleme yönetiminin neonatal sonucu iyileştirdiği ve maternal sonucun minimal olarak değiştirdiği gösterilmiştir.⁵⁸ Ancak, bu tür durumlarda doğum için en uygun zamanlama bir ikilem olmaya devam etmektedir. Beklenen tedaviyi bırakma ve hemen doğumu seçme, şu durumlardan herhangi biri varlığında düşünülmelidir: tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon, maternal hemodinamik instabilite, eklampsia, şiddetli baş ağrısı, non-stres testinin (NST) veya umbilikal

arter dopplerinin bozulması, şiddetli intrauterin büyüme kısıtlılığı, Manning skoru <6/10, HELLP sendromu, pulmoner ödem, ablasyo plasenta, böbrek yetmezliği, yeterli sıvı yüklemesinden sonra 25 ml / saatten az idrar çıkışı, ciddi veya kötüleşen laboratuvar anormallikleri , eylem ve / veya maternal istek.⁸⁵ Doğum 34 haftadan daha küçük gebeliklerde endikeyse, fetal akciğer olgunlaşması için kortikosteroid uygulanması önerilir.⁸⁶

Geriye dönük veriler, şiddetli özelliklerin olmadığı durumda, 37. Gebelik haftasında doğurana kadar, anormal antepartum test, preterm eylem, erken membran rüptürü ya da vaginal kanama olmadığı durumda neonatal iyilik için devamlı takip önermektedir.⁸⁷

Gestasyonel hipertansiyon ve şiddetli özelliğe sahip olmayan preeklampsili kadınlarda sürekli izlem, fetal büyümeyi saptamak için seri ultrasonografi, haftalık antepartum testi, kan basıncının yakın takibi ve preeklampsisi için haftalık laboratuvar testini içerir.⁵¹

Maternal durumun gebeliğin devamına izin verdiği doğrulanmış preeklampside, 26. gebelik haftasından doğuma kadar fetal büyümenin, amniyotik sıvı hacminin ve umbilikal arter dopplerin seri olarak değerlendirilmesi önerilir.⁸⁸

Maternal nöbetlere (eklampsisi) karşı profilaksi magnezyum sülfat kullanımıyla elde edilir.⁸⁹ Yükleme dozu genellikle birkaç dakika içinde intravenöz enjeksiyon veya kısa bir infüzyon yoluyla verilen 4 g'dır. İntravenöz rejim için, magnezyum sülfat idame rejimi 2g/ saat savunulmasına rağmen genellikle 1 g / saatlik bir infüzyondur, Tedavi süresi genellikle toplamda 24 saattir.⁹⁰ MgSO₄ uygulanırken serum mg aralığı 4,3-8,4 mg/dl'dir. Toksisitenin ilk bulgusu patellar reflekste kayıp ve nefes almada zorlanma olmasıdır. Magnezyum toksisitesinde kalsiyum glukonat antidot olarak kullanılır.⁹¹

Eklampside ilk olarak annede hava yolu açık tutulmalı, hipoksi, asiprasyon ve travma ve tekrarlayan nöbetler önlenmelidir. Hipertansiyonu düşürmek ve uygun olan en kısa sürede doğumu planlamak gerekmektedir. Eklampsisi doğum indüksiyonu için bir endikasyondur. Nöbetler sırasında 5-10 dk süre ile fetal bradikardi beklenmekte olup bu süreç daha uzun sürerse dekolmandan şüphe edilmelidir. Ancak

fetal durum stabil ve serviks uygun olduğu durumda vajinal yolla doğum tercih edilmesi önerilmektedir. Hemen MgSO₄ başlanmalıdır, doğum sonrasında ise en az 24 saat verilmelidir.⁹²

32. gebelik haftasından önce doğum planlanıyorsa fetal nöroproteksiyon için MgSO₄ uygulanmalıdır.⁸⁸

Preeklampside yenidoğanlarda hiyalin membran hastalığı ve intraventriküler hemoraji riskinin daha düşük olması nedeniyle, gebelik yaşına göre endike ise, preeklampitik kadınlarda kortikosteroid uygulamasına devam edilmelidir. Nitekim, şiddetli preeklampsinin seyri tahmin edilemeyeceği için kortikosteroid uygulamasına mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Ek olarak, tam bir kortikosteroid kürü uygulamak için doğumu 48 saat geciktirmek için her türlü çaba gösterilmelidir. Kortikosteroidlerin doğum öncesi veya sonrası uygulamasının şiddetli preeklampsili kadınların sonuçlarını iyileştirdiği kanıtlanmamıştır.⁵⁸

Uluslararası kılavuzlar, gebelik sırasında şiddetli hipertansiyon için anti-hipertansif ilaçları şiddetle tavsiye eder. Her 15-30 dakikada bir tekrarlanan nifedipin, intravenöz hidralazin veya labetalol dozlarının tümü, kadınların en az %80'inde kan basıncı kontrolü sağlar. Yeterince güçlendirilmiş randomize kontrollü çalışmalara, aşırıya kaçmadan kan basıncı kontrolüne ulaşmak amacıyla rejimleri karşılaştırmak için ihtiyaç vardır.⁵⁹ Gebeliğe bağlı şiddetli hipertansiyonun çoğu end organ disfonksiyonu ile ilişkili olmadığından, birkaç saatlik bir süre boyunca kan basıncının düşürülmesi mantıklıdır.⁹³

Antihipertansif tedavide, kan basıncının sistolik 160 mm Hg'nın, diastolik 110 mm Hg'nın altında tutulması amaçlanır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek konu; maternal serobrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek, bunun yanı sıra serebral perfüzyonu ve uteroplental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncında ani yükselme olması (diastolik >120 mm Hg) intraserebral kanama, akut böbrek yetmezliği, hipertansif ensefalopati, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına sebep olabilir.⁹⁴

Hidralazin intravenöz (IV) 5 mg veya intramüsküler (IM) 10 mg olarak verilebilir. Gerektiğinde 20 dakikalık aralıklarla 5-10 mg'lık bir doz tekrarlanabilir.

20 mg IV veya 30 mg IM sonrası kan basıncında yanıt yoksa başka bir ajan düşünülebilir. Bu durumda bolus olarak Labetalol 20 mg IV, gerekirse 40 mg daha 10 dakika sonra verilebilir ve ardından 10 dakika arayla 80 mg ile maksimum 220 mg doza kadar iki doz daha verilebilir. Yine kan basıncı yanıtı sağlanamazsa alternatif bir ajan kullanılabilir. Uzun etkili nifedipin, gerekirse 30 dakika sonra tekrar başlayarak 10 mg oral yoldan verilebilir. Kadının bu üç ilaçtan herhangi birine yanıt vermediği nadir durumlarda veya hipertansif ensefalopati kanıtı varsa, 0.25 µg / kg / dakika'dan başlayarak maksimum 5 µg / kg / dakika doza kadar sodyum nitroprusid düşünülebilir. Dört saatten fazla kullanılırsa, fetal siyanür zehirlenmesi bir risktir.⁹⁵

ACE inhibitörleri gebelikte kontrendikedir. ACE inhibitörleri fetal böbrek sistemini olumsuz etkileyerek anüriye ve oligohidramnios neden olur. Yenidoğanlarda ikinci ve üçüncü trimesterde utero maruziyetten sonra bildirilen komplikasyonlar fetal uzuv anormallikleri, akciğer hipoplazisi, kraniofasiyal deformiteler ve böbrek displazisini içerir.⁹⁶

Yeni başlayan inatçı baş ağrıları ve / veya görsel değişiklikler veya yeni başlangıçlı proteinüri ile ilişkili olarak doğum sonrası hipertansiyonu olan kadınlarda şiddetli preeklampsisi olduğu düşünülmelidir. Eğer nöbet ile birlikte hipertansiyon var ise, başlangıçta eklampsisi varmış gibi tedavi edilmelidir. Bu kadınların birçoğunun ilk olarak acil serviste görülüp değerlendirileceğini vurgulamak önemlidir ve birçok acil servis doktoru preeklampsisi-eklampsinin doğum sonrası ortaya çıkabileceğinin farkında olmayabilir.⁹⁷

Erken postpartum dönemde, preeklampsili kadınlar en az 3 gün süreyle preeklampitik komplikasyonlar açısından yüksek risk altında kabul edilmeli ve kan basıncı ve klinik durumları uyanıkken en az 4 saatte bir izlenmelidir. Antenatal olarak uygulanan antihipertansiflere devam edilmelidir ve postpartum 6. günden önce herhangi bir hipertansiyonun antihipertansif tedavi ile tedavi edilmesi düşünülmelidir. Daha sonra antihipertansif tedavi günler içinde yavaşça kesilebilir, ancak aniden kesilmeyebilir. Eklampitik nöbetlerin ilk kez postpartum erken dönemde gelişebileceğini unutmamak önemlidir.⁸⁸

2.6.Preeklampsia Öngörüsü

Preeklampsinin başlangıcını tahmin etmek için farklı verimlilik dereceleri ile çok sayıda yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemler, hastalığı tahmin etmek için gebeliğin farklı aşamalarında fetal / plasental ve maternal belirteçleri kullanmıştır.

Fetal / plasental belirteçler:

1. trofoblast invazyonu (PLGF, IGFBP-1, PAPP-A, Doppler ultrason ve HLA-G)
2. plasental hipoksi (sFlt-1, VEGF, PLGF)
3. reaktif oksijen türleri (lipid peroksit)
4. plasental fonksiyon (aktivin / inhibitör, CRH / CRHBP ve PAI-2)

Maternal belirteçler:

1. metabolik sendrom (BMI, Leptin, insülin ve glukoz)
2. endotel fonksiyonu (PAI-1, Fibronektin, VCAM / ICAM)
3. prooksidanlar (8-epi-PGF2a)
4. antioksidan rezervi (vitamin C and E)
5. immün fonksiyon (AT-R otoantikorları)²⁷

Hastalığın tahminindeki gelişmelere rağmen, patoloji başladıktan sonra tersine çeviren bir tedavi yoktur. Bu, temel olarak preeklampsiyi tahmin etmek için kullanılan farklı testlerin, hastalığın prevalansını azaltmaya yönelik müdahalenin etkisiz olduğu bir dönem olan gebeliğin ilk trimesterinden sonra daha iyi bir performansa sahip olmasıyla açıklanmaktadır.⁹⁸ Bu nedenle, daha erken aşamalarda ve hatta hasta gebe kalmadan önce bir tahmine izin veren klinik araçlar geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Dahası, preeklampsinin açık bir genetik bileşene sahip olduğu ve patogeneğinde, immün uyumsuzlukta, plasental iskemide veya oksidatif strese rol oynayan etiyolojik faktörlerin her birinin genetik bir anlamı olabileceği unutulmamalıdır.⁹⁹

2.7.Preeklampsia Önleme

Araştırmacılar, prostasiklin ve tromboksan A2 metabolizmasındaki bir dengesizliğin preeklampsinin patogeneğinde rol oynadığını ve bunun, düşük dozlarda tromboksan A2'yi tercihli inhibe etmesi nedeniyle preeklampsinin önlenmesi için ilk aspirin çalışmalarına yol açtığını varsaydılar.⁵¹ Preeklampsinin önlenmesinde en çok çalışılan ajanlardan biri düşük doz aspirindir. The US Preventive Services Task Force (USPSTF) ve the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) yüksek riskli kadınlarda preeklampsiyi önlemek için düşük doz aspirin kullanımını halen önermektedir.¹⁰⁰

Preeklampsia için yüksek risk faktörlerinden (önceki gebelikte preeklampsia öyküsü, multifetal gebelik, böbrek hastalığı, otoimmün hastalık, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus ve kronik hipertansiyon) herhangi birine sahip olan ve birden fazla orta risk faktörüne (ilk gebelik, 35 yaş veya üstü anne yaşı, 30'dan fazla vücut kitle indeksi, ailede preeklampsia öyküsü, sosyodemografik özellikler ve kişisel geçmiş faktörleri) sahip kadınlar preeklampsia profilaksisi için düşük doz (81 mg / gün) aspirin almalıdır. Gebeliğin 12. haftasından 28. haftasına kadar (optimal olarak gebeliğin 16. haftasından önce) başlanmalıdır ve doğuma kadar devam edilmelidir.⁵¹

Düşük doz aspirine ek olarak, diğer çalışılmış modaliteler preeklampsinin önlenmesi veya tedavisi için, antioksidanlar (C ve E vitaminleri), kalsiyum takviyeleri, balık yağı, nitrik oksit takviyeleri, nitrik oksit donörleri, folik asit, antihipertansif maddeler ve fiziksel aktiviteyi içerir.⁴⁷ Maalesef, bu modalitelerin hiçbirisi çok ümit vermemiştir. Düşük serum D vitamini seviyeleri preeklampsia gelişimi ile ilişkilendirilirken, D vitamini takviyesinin hastalıktan koruma sağlayıp sağlamadığına dair çelişkili veriler vardır.¹⁰¹

Erken gebelik bitkisel besin takviyesi ile preeklampsinin önlenmesini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma, ilk trimesterde antioksidan takviyesinin başlatılmasının preeklampsia oranlarını düşürmediği sonucuna varmıştır.¹⁰²

765 kadından oluşan bir randomize kontrollü çalışmada ACOG program kılavuzu (veya haftada 3 kez 50 dakika aerobik egzersiz) kullanılarak yapılan

egzersiz, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsinin azalmasının yanı sıra daha az kilo alımı ve daha az makrozomi ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰³

Maternal obezite, preeklampsisi için bilinen bir risk faktörüdür. Az sayıda çalışma, kilo kaybının preeklampsisi geliştirme riski üzerindeki etkisini araştırmıştır.¹⁰⁴ Bariatrik cerrahiyi takiben veya gebelikler arasındaki kilo kaybının preeklampsisi gelişme riskini önemli ölçüde azalttığına dair bazı kanıtlar vardır.¹⁰⁵

Diyetle tuz alımı preeklampsiyi önlemede bir rol oynamıyor gibi görünmektedir.¹⁰⁶

2.8.Uterin Arter Doppleri

Uterin arter doppler velosimetri, preeklampsisi ve intrauterin fetal büyüme kısıtlılığının (IUGR) öngörücüsüdür.¹⁰⁷ Normal doppler dalga formlarına sahip bazı kadınlar preeklampsisi geliştirirken, bir çentik (anormal bir direnç indeksinden bile fazla), daha büyük bir olumsuz sonuç riski ile ilişkilidir.¹⁰⁸

Uteroplental kan akışı hamilelik sırasında on kat artar. Kan akışındaki bu artış uteroplental damarların genişlemesi ile kolaylaştırılır. Preeklampsinin ana özelliklerinden biri, maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu ile anormal bir plasantasyondur. Spiral arterlerin genişlemesi bu nedenle durdurulur ve kan akışı azalır.¹⁰⁹

Uterin arter dalga formundaki erken diyastolik çentik, utero-plasental vasküler direnç artışı için tipiktir, ancak 26. gebelik haftasından önce fizyolojik bir bulgu olabilir.¹¹⁰

Maternal uterin arterler, renkli doppler kullanımı ile kolayca ve hatasız bir şekilde tanınabilir ve pulse dalga doppleri ile eş zamanlı olarak pulsallite indeksi (kan akımına direnç) değerlendirilebilir.¹¹¹

Yüksek uterin arter doppler indeksleri ile sonrasında preeklampsisi gelişimi ve fetal büyüme kısıtlaması arasındaki güçlü ilişki göz önüne alındığında, çok sayıda yazar, yüksek veya düşük uterin arter doppler direnci gösteren gebeliklerden elde edilen numunelerde trofoblast biyolojisini araştırmıştır. Erken gebelikte uterin arter doppler indekslerinde yüksek direncin devam etmesi, bozulmuş trofoblast

invazyonunun ve yetersiz spiral arter yeniden şekillenmesinin meydana geldiğini düşündürmektedir.¹¹²

Uteroplasental dolaşım, uterin arter akış hızı dalga formlarında erken diyastolik çentik ile orta trimester genellikle 14. haftada bulunur, ancak normal gebelikte 24. haftada nadirdir. Midtrimesterde bir çentik varlığı preeklampsiyi tahmin etmede yararlıdır.¹¹³

2.9.Renal Arter Doppleri

Renal ultrason hipertansif kişilerde, erken böbrek hasarı, akut veya kronik nefropatiler ve nefrovasküler hastalık teşhisine uygun bir katkı sunar. Bununla birlikte, morfolojik değişiklikler genellikle geç tespit edilir, spesifik değildir ve son yıllarda, vasküler ve renal parankimal böbrek anormalliklerinin incelenmesi için renal direnç indeksinin (RRI) klinik önemi ile ilgili kanıtlar artmıştır.¹¹⁴ RRI, en yüksek sistolik ve diyastol sonu kan hızları arasındaki farkın en pik sistolik hıza bölünmesiyle intrarenal arterde doppler sonografi ile ölçülür. Gerçekte, renal vasküler direnç, RRI değerlerinin belirlenmesinde hemfikir olan, ancak en önemlisi olmayan birkaç renal (vasküler uyum, interstisyel ve venöz basınç) ve ekstrarenal (kalp hızı, nabız basıncı) belirleyicilerden yalnızca biridir.¹¹⁴

Preeklampside maternal böbrekte görülen patoloji endotelyozdur. Bu böbrek değişikliklerinin, böbrek perfüzyonunun azalmasına yol açtığına inanılmaktadır. Sezgisel olarak muhtemelen azalmış renal perfüzyonun doğrudan kanıtı zayıftır.¹¹⁵ Bahser ve meslektaşları Doppler ultrason kullanarak, normal gebeliğe kıyasla intrarenal damarların direnç indeksi ve pulsatilite indeksinin yükseldiğini bulmuşlardır.⁶ Diğer araştırmacılar, artmış intrarenal direnç indeksine dair kanıt bulamadılar ancak preeklampsili kadınlarda dalga formunda bir değişiklik buldular.¹¹⁶

2.10.Proteinüri

Proteinüri, glomerüler hasarın bir işaretidir. İdrar ölçüm çubuğu analizi ile +1 protein değeri, 24 saatlik toplanan idrar örneğinde 300 miligramdan (mg) fazla

protein veya 0.3 miligram / desilitre (mg / dL) veya daha fazla protein / kreatinin değerine proteinüri denir.⁴⁷

Dipstick testi mükemmel değildir ve az sayıda proteinürik durum, negatif bir dipstick testi ile gözden kaçabilir; İdrar protein/kreatin oranı <30 mg / mmol olması bazen anormal 24 saatlik proteinüri için yanlış negatif sonuç verir, ancak bu gibi durumlarda toplam protein atılımı genellikle <400 mg / gündür.¹¹⁷

Preeklampsinin şiddetini belirleyen faktörlerden proteinüri miktarı çıkarılsa da preeklamps tanısında hala önemli bir role sahiptir. Literatürde, masif proteinürinin özellikle fetal sonuçlar ve ayrıca maternal sonuçlar üzerinde olumsuz etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁸

Son yıllarda, gestasyonel proteinüri gerçek bir antite olarak kabul edilmiştir. Preeklampsinin veya primer böbrek hastalığının diğer belirgin özellikleri olmaksızın, gebelikte yeni proteinüri başlangıcı olarak tanımlanan bu durumdan tam olarak kaç gebeliğin etkilendiği açık değildir. Gestasyonel proteinüri olan kadınlarda, normal gebelikler ve preeklamps arasında orta düzeyde olan plasental büyüme faktörü seviyeleri vardır ve bu, bu kadınların erken bir preeklamps formuna sahip olduklarını düşünmeye sevk eder.¹¹⁸ Bu kadınların yönetiminde önerilen yaklaşım 3 olası sonucun dikkate alınmasıdır.

- Gebelik boyunca hiçbir preeklamps özelliği gelişmez ve doğum sonrası proteinüri kaybolur.
- Proteinüri, preeklampsinin ilk özelliği olarak ortaya çıkmaktadır; bu, kan basıncı sonradan yükseldiğinde veya preeklampsinin diğer özellikleri geliştiğinde tanımlanır.
- Proteinüri doğum sonrası devam eder ve sonuçta, alışılmadık bir olay olan gebelikte tesadüfen gelişen primer böbrek hastalığını ifade eder.

Bu nedenle, bu kadınların hamileliğinin geri kalanında normalden daha sık izlenmesi ve doğum sonrası 3. ayda proteinüriyi değerlendirilmesi önerilir.⁸⁸

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 28.01.2020 tarihinde 2020/35 protokol numaralı etik kurul onayı ile yapılan prospektif bir çalışmadır. Çalışma grubu, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına başvuruda bulunan, rutin incelemeleri sırasında preeklampsi tespit edilen hastalar ve kontrol grubu olarak sağlıklı gebe hastaları içermektedir. Araştırma Şubat 2020 ve Eylül 2020 tarihleri arasında yapıldı.

Bu çalışma kapsamında çalışma kriterine uygun ve çalışmaya katılmaya gönüllü ilk 30 preeklampşik gebe ve gebelik haftası eşleştirilmiş 30 unkomplike gebe değerlendirildi.

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri gebelik haftasının 20.haftadan sonra olması, bilinen böbrek hastalığının olmaması, gönüllü olması, tekil gebelik olmasıdır. Çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, HELLP sendromu, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon böbrek hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olan tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. 24 saatlik idrar toplandı.

Preeklampsi tanısı tespit edilirken American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2020 kılavuzundan yararlanıldı. Bu kriterlere göre;

- Daha önce normal kan basıncına sahip bir kadında gebeliğin 20 haftasından sonra en az 4 saat arayla iki kez 140 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 90 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı veya
- 160 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 110 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı. (Şiddetli hipertansiyon, zamanında antihipertansif tedaviyi kolaylaştırmak için kısa bir aralıkta (dakikalar) doğrulanabilir).
- ve
- 24 saatlik idrar toplama başına 300 mg veya daha fazla
- Protein / kreatinin oranı 0,3 mg / dL veya daha fazla veya

- 2+ seviye çubuğu okuması (yalnızca diğer kantitatif yöntemler mevcut değilse kullanılır)

Veya proteinüri olmadığında, aşağıdakilerden herhangi birinin yeni başlangıcı ile yeni başlayan hipertansiyon:

- Trombositopeni: Trombosit sayısı $<100.000/L$
- Böbrek yetmezliği: 1,1 mg / dL'den yüksek serum kreatinin konsantrasyonları veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal konsantrasyonun iki katına yükselmesi
- Pulmoner ödem
- İlaça yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanmayan yeni başlayan baş ağrısı veya vizüel semptomlar

Araştırmaya dahil edilen olguların yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, abort, doğum haftaları, kullandığı ilaçlar, ek hastalık bilgileri alındı. Proteinüri miktarı, 24 saatlik idrar toplanarak analiz edildi. Olguların antenatal ve postnatal 7.gün uterin arter ve renal arter doppleri bakılarak PI ve RI değerleri hesaplandı.

Doppler çalışması transabdominal pulsed 3,5-5 MHz transduser ile gerçekleştirildi. Hastalar uterin arter incelemesi için sırt üstü yatar pozisyonda tarandı. Transdüser, hafif medial açılanma ile karnın alt lateral kadranına uzunlamasına yerleştirildi. İliak fossada uterin arterin eksternal iliak arteri çaprazladığı yer belirlenerek, çaprazlanmanın olduğu yerden 1 cm medialinde prob yerleştirildi. Arter ile arasındaki açı en düşük olacak şekilde ayarlandı. Duvar filtresi 100 Hz olarak ayarlandı. İnsonasyon açısı 20 derecenin altındaydı. Böylece sağ ve sol uterin arter doppler velosimetresi bakılarak kaydedildi.

Renal arter ultrason incelemesinde, 3,5 MHz konveks transduserli renkli doppler ultrason kullanıldı. Muayene sırasında hastalar sağ ve sol dekübit pozisyonda ultrason bakıldı. Durdurulmuş solunum süresi boyunca, insonasyon açısı 30 derecenin altındaydı. Duvar filtresi 100 Hz kullanıldı. Renal sinüs,renkli akış

haritalandırılması kullanılarak belirlendi. Her iki renal arter doppler velosimetresi incelenerek kaydedildi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 paket programı (The Statistical Package Programme for Social Sciences 11.5, SPSS; SPSS Mmc., Chicago, IL) kullanıldı. Verileri değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, ortanca) yanı sıra, nicel verilerin karşılaştırılmasında independent T testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Uterin ve renal arter doppler parametrelerinin antenatal ve postnatal dönem değişimin araştırılmasında paired-T testi, doppler parametrelerinin 24 saatlik idrar proteinüri miktarı ile ilişkisi ise Sperman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya, preeklampsi tanısına sahip 30 gebe hasta ve kontrol grubu için takiplerinde preeklampsi gelişmeyen 30 gebe hasta olmak üzere toplamda 60 hasta alındı.

Tablo 1:Hastaların demografik verileri

Demografik özellikler	Preeklampsi grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:30)	P
Yaş	32,43 ± 7,10	30,50 ± 7,14	0,29
Gravida	2 (1-5)	2 (1-8)	0,26
Parite	1 (0-4)	1 (0-3)	0,56
Abort	0 (0-3)	0 (0-4)	0,20
BMI (kg/m ²)	27,69 ± 3,01	26,76 ± 2,51	0,20

Yaş ve BMI ortalama değer olarak, gravida, parite,abort median değer olarak verilmiştir.

Her iki grubun median gravida değeri 2, median parite değeri 1, median abort değeri 0 idi. Preeklampsi grubunun BMI ortalama değeri 27,69 iken, kontrol grubunun ortalama değeri 26,76 idi. Preeklampstik gebelerin 6'sı şiddetli, kalan 24'ü hafif preeklampsi özellikleri gösterdi. Tablo 1'de hastaların demografik bilgileri özetlenmiştir. Her iki grup arasında yaş, gravida, parite, abortus, BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İzlem sonrasında gebelerin doğum zamanında median gebelik haftaları preeklampsi grubunda 35 kontrol grubunda ise 37 idi.

Tablo 2 : Hastaların klinik verileri

	Preeklampsi grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:30)	P
Proteinüri Miktarı (mg/24h)	1363,23 ± 1636,88	173,53 ± 64,38	0,00
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	153.70±11.28	104.17±10.99	0,00
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	98.17±9.51	63.17±7.71	0,00
Hemoglobin (g/dl)	12,08±1,38	12,12±1,28	0,90
Trombosit (*10³/ml)	217,23±83,61	209,90±46,96	0,67
ALT (U/L)	13,80±8,91	13,53±10,10	0,91
AST (U/L)	21,30±6,86	20,33±8,29	0,62
Kreatin (mg/dl)	0,59±0,16	0,49±0,10	0,13
BUN (mg/dl)	11,57±5,15	8,30±4,18	0,09
Doğum zamanında gebelik haftası	35 (25-39)	37 (26-40)	0,01

Proteinüri miktarı,sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, hemoglobin, trombosit, alt, ast, kreatin, bun, doğum zamanında gebelik haftası, ultrason değerlendirilmesinin yapıldığı gebelik haftası ortalama değer olarak verilmiştir.

Tablo 2’de hastaların klinik bilgileri özetlenmiştir. Preeklampsi grubunda ortalama proteinüri miktarı 1363 mg/dl iken, kontrol grubunda 173 mg/dl olarak hesaplandı. Preeklampsi grubundaki hastaların ortalama sistolik kan basıncı değeri 153,70 mmHg ve ortalama diastolik kan basıncı değeri 98,17 mmHg olarak saptandı. Kontrol grubundaki hastaların ortalama sistolik kan basıncı değeri 104,17 mmHg ve ortalama diastolik kan basıncı değeri 63,17 mmHg olarak saptandı. Preeklampsi grubu kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek sistolik ve diastolik kan basıncına sahipti. (p:0,00) Her iki gruptaki hastaların hemoglobin, trombosit, ALT, AST, kreatin, BUN değerleri normal sınırlar içinde olduğu görüldü ve gruplar arasında bakılan bu kan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Preeklampsi grubunda ortalama hemoglobin:12, trombosit:217 bin, ALT:13, AST:21, kreatin:0,59, BUN:11 olarak saptandı. Kontrol grubunda ortalama hemoglobin:12, trombosit:209 bin, ALT:13, AST:20, kreatin:0,49, BUN:8 olarak saptandı. Doğum zamanında gebelik haftasına ilişkin her iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olup preeklampitik grupta median değer 35 hafta, kontrol grupta median değer 37 hafta idi.(p: 0,01)

Tablo 3: Preeklampsi ve kontrol grubunun antenatal uterin ve renal doppler parametrelerinin karşılaştırılması

	Preeklampsi grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:30)	P
Sağ uterin arter antenatal PI	1,29 ± 0,57	1,01 ± 0,43	0,03
Sağ uterin arter antenatal RI	0,62 ± 0,13	0,54 ± 0,16	0,03
Sol uterin arter antenatal PI	1,19 ± 0,72	1,04 ± 0,44	0,32
Sol uterin arter antenatal RI	0,58 ± 0,19	0,56 ± 0,13	0,57
Sağ renal arter antenatal PI	1,03 ± 0,29	1,03 ± 0,24	0,91
Sağ renal arter antenatal RI	0,60 ± 0,08	0,60 ± 0,07	0,81
Sol renal arter antenatal PI	1,00 ± 0,27	1,00 ± 0,19	0,93
Sol renal arter antenatal RI	0,60 ± 0,10	0,58 ± 0,08	0,54

Tablo 4: Preeklampsi ve kontrol grubunun postnatal uterin ve renal doppler parametrelerinin karşılaştırılması

	Preeklampsi grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:30)	P
Sağ uterin arter postnatal PI	1,32 ± 0,56	1,07 ± 0,32	0,04
Sağ uterin arter postnatal RI	0,63 ± 0,13	0,59 ± 0,10	0,10
Sol uterin arter postnatal PI	1,22 ± 0,48	1,10 ± 0,47	0,36
Sol uterin arter postnatal RI	0,63 ± 0,11	0,57 ± 0,13	0,07
Sağ renal arter postnatal PI	0,92 ± 0,18	1,02 ± 0,26	0,08
Sağ renal arter postnatal RI	0,60 ± 0,06	0,60 ± 0,07	0,83
Sol renal arter postnatal PI	0,92 ± 0,19	0,96 ± 0,19	0,37
Sol renal arter postnatal RI	0,59 ± 0,09	0,58 ± 0,07	0,83

Tablo 3 ve 4’te hastaların uterin ve renal arter doppler değerleri gösterilmiştir. Gruplar arasında hem uterin hem renal arter doppler PI ve RI değeri açısından sadece sağ uterin arter antenatal PI ve RI değerleri ve postnatal PI değeri, preeklamps grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bakımdan anlamlı olarak yüksek bulundu($p=0,04$).

Tablo 5: Preeklamps grubunda uterin ve renal arter doppler parametrelerinin antenatal ve postnatal karşılaştırılması

Preeklamps	Antenatal	Postnatal	P
Sağ uterin arter PI	1,29 ± 0,57	1,32 ± 0,56	0,76
Sağ uterin arter RI	0,62 ± 0,13	0,63 ± 0,13	0,64
Sol uterin arter PI	1,19 ± 0,72	1,22 ± 0,48	0,84
Sol uterin arter RI	0,58 ± 0,19	0,63 ± 0,11	0,10
Sağ renal arter PI	1,03 ± 0,29	0,92 ± 0,18	0,01
Sağ renal arter RI	0,60 ± 0,08	0,60 ± 0,06	0,42
Sol renal arter PI	1,00 ± 0,27	0,92 ± 0,19	0,11
Sol renal arter RI	0,60 ± 0,10	0,58 ± 0,07	0,63

Tablo 6: Kontrol grubunda uterin ve renal arter doppler parametrelerinin antenatal ve postnatal karşılaştırılması

Kontrol	Antenatal	Postnatal	P
Sağ uterin arter PI	1,01 ± 0,43	1,07 ± 0,32	0,32
Sağ uterin arter RI	0,54 ± 0,16	0,59 ± 0,10	0,09
Sol uterin arter PI	1,04 ± 0,44	1,10 ± 0,47	0,49
Sol uterin arter RI	0,56 ± 0,13	0,57 ± 0,13	0,53
Sağ renal arter PI	1,03 ± 0,24	1,02 ± 0,26	0,75
Sağ renal arter RI	0,60 ± 0,07	0,60 ± 0,07	0,92
Sol renal arter PI	1,00 ± 0,19	0,96 ± 0,19	0,32
Sol renal arter RI	0,58 ± 0,08	0,58 ± 0,07	0,71

Tablo 5’te preeklampsî grubunun ve tablo 6’da kontrol grubunun antenatal ve postnatal doppler parametrelerinin karşılaştırmaları özetlenmiştir. Uterin arter PI ve RI ortalama değerleri doğum sonrası değişimi incelendiğinde, her iki grupta da anlamlı değişim saptanmadı. Preeklampsî grubunda sağ renal arter doppler PI ortalama değerinde doğum sonrası düşüş anlamlı derecede yüksek idi. Bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlıydı (p: 0,01). Diğer renal arter antenatal ve postnatal doppler PI ve RI ortalama değerlerinde tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik saptanmadı.

Uterin ve renal arter doppler değerlerinin proteinüri miktarıyla ilişkisi incelendiğinde, sağ uterin arter PI ve RI değerleri ile 24 saatlik idrar proteinüri miktarı arasında anlamlı korelasyon saptandı. Renal arter PI ve RI değerleri ile 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı arasında ilişki saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda preeklampsisi olgularında uterin arter doppler parametreleri ile proteinüri miktarı arasındaki ilişki olduğunu gösterdik. Her ne kadar sağ renal arter antenatal PI değerinin postnatale kıyasla yüksek olduğu saptanmış olsa da, renal arter doppler parametreleri ile proteinüri miktarı arasındaki anlamlı ilişkiyi ortaya koyamadık. Olgu sayısının azlığı veya postnatal 7. gün gibi erken bir dönemde doppler incelemesinin yapılmış olması bu sonucun elde edilmesinde etken olmuş olabilir.

Preeklampsisi, gebeliklerin % 3–5'ini etkiler ve hem anne hem de fetus için sağlık üzerinde önemli bir etkisi olabilir.¹¹⁹ Preeklampsisi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, gebeliğe özgü bir hastalıktır. Düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde, preeklampsisi ve eklampsisi doğrudan anne ölümlerinin % 10-15'i ile ilişkilidir.⁹⁵

Uterin arter dalga formunda erken diyastolik çentik genellikle normal gebelikte 14. haftada bulunurken, 24. haftada nadir görülmekle birlikte, uteroplasental dolaşım orta trimester boyunca gelişmeye devam etmektedir.¹²⁰ Çoğu çalışmada, midtrimesterde preeklampsinin tahmininde rezistans indeksi veya sistolik / diyastolik oranının PI'den daha değerli olduğu bulunmuştur.¹²¹

Normal gebelikte üçüncü trimesterde nispeten azalan renal vazodilatasyonun bir sonucu olarak renal plazma akımında ve glomerüler filtrasyon oranında büyük bir artış olur. Ek olarak, arteriolar vazodilatasyon ve arterial kan basıncında geç azalma ile birlikte plazma volümünde artış olur.¹²² Aksine, gebelik kaynaklı hipertansiyon maternal dolaşımda artmış periferik vasküler dirençle ilişkilidir. Preeklampside böbrekte konstrikt vasküler yatağı, azalmış renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon oranı ile sonuçlanır.¹²³

Gebelik kaynaklı hipertansiyonun, artmış maternal sistemik vasküler direnç¹²⁴ ve renal glomerüler arteriyollerin lümen daralması ile ilişkisine rağmen, normotansif ve hipertansif gebe kadınlar arasında renal arter doppler indekslerinde hiçbir farklılık bulunmadı.¹²⁵ Liberati ve arkadaşları, normal ve hipertansif gebe hastalar arasında

interlobar renal arter doppler velosimetre açısından fark olup olmadığını araştırmıştır. Her iki grupta ölçümler benzer görülmüştür. Hafif ve orta dereceli preeklampsinin, böbrek ve interlobar arterdeki akım velositi dalga formları değişiklikleri ile ilişkili görünmediğini bulunmuştur.¹²⁶

Benzer şekilde bizim araştırmamızda da renal interlobar arter PI ve RI değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ancak, sağ uterin arter doppler antenatal değerlerini preeklampitik hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Ancak bu ilişki sol uterin arter için geçerli değildi.

Başka bir çalışmada da, Chien ve arkadaşları, preeklampsinin öngörülmesinde uterin arter hız dalga formunun doppler analizinin klinik yararlılığını ve bununla ilişkili intrauterin büyüme kısıtlılığı ve perinatal ölüm komplikasyonlarını değerlendirmiş. Test ölçüm parametreleri olarak uterin arter akım dalga formu oranının $\pm$ diyastolik çentiğin kullanımının preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve perinatal ölüm için sınırlı tanısal öngörüye sahip olduğu şeklinde sonuçlanmıştır.¹⁰⁷

Preeklampitik ve kronik hipertansif hastalarda postpartum uterin arter impedansı birçok çalışmada bildirilmiştir.¹²⁷ Maged ve arkadaşları¹²⁸, preeklampitik ve sağlıklı kadınlarda doğumdan önce ve sonra uterin arter direncini değerlendirmiştir. Antepartum ve postpartum uterin arter doppler indekslerinin ölçümü preeklampitik kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Doğum öncesi ve doğum sonrası dönem için, hem preeklampitik grupta hem kontrol grubunda uterin arter PI değişliği açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda buna paralel olarak antenatal uterin arter PI ve RI değerleri postnatal değerlerle karşılaştırdığımızda anlamlı bir değişim gözlemlemedik.

Doğumdan sonra, uterusun fizyolojik involüsyonu sırasında, plasental bölgede kas hücreleri ve desiduanın yanı sıra uterin arterleri de içeren dramatik olarak gerileyen vasküler değişiklikler meydana gelir.¹²⁹⁻¹³⁰ Doğum sonrası başka bir uterin arter doppler değerlendirmesinde ise, Weintraub ve arkadaşları¹³¹ tarafından normal gebeliklerle şiddetli preeklampsi ile komplike olan gebeliklerin postpartum uterin arter kan akım velosimetresini karşılaştırmışlardır. Postpartum doppler

velosimetre ölçümü açısından normotansif hasta ve preeklampitik gebeler arasında farklılık görülmemiş olmasına karşın unilateral ve bilateral erken diyastolik çentiklerin varlığı anlamlı olarak preeklampitik grupta daha yüksek bulunmuştur. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise uterin arterde çentiklenme ile ilgili bir gözlem yapılmamış olmakla birlikte, preeklampitik grupta sağ tarafta daha yüksek uterin arter doppler antenatal/postnatal PI ve antenatal RI değeri ile karşılaştık.

Antenatal ve postnatal renal arter doppler değerlerini karşılaştırdığımızda preeklampitik grupta sağ renal arter PI'nin preeklampsi grubunda doğum sonrası anlamlı olarak düştüğü verisi elde ettik. Renal arter dopplerinin preeklampsi ve kontrol grubu arasında karşılaştırdığımızda ise benzer değerler gördük.

Böbrekten kan akımı, endojen kreatinin klirensi ölçümlerinde yansıtıldığı gibi, hipertansif hamile hastalarda sıklıkla azalır. Bu bozulmuş böbrek fonksiyonları, böbrek mikrosirkülasyonundaki histopatolojik değişikliklerle ilişkilidir. Bu renal patofizyolojik değişikliklerin, renal arteriyel kan akış hızı dalga formlarındaki anormallikler tarafından da yansıtılıp yansıtılmadığı şu anda net değildir.¹³² Zimmermann ve arkadaşları¹³³, gebelik kaynaklı hipertansiyonda ana uterin arter ve renal arter dopplerinin ilişkisini incelemiştir. Uterin arter bulguları ve renal dolaşımda RI arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Buna ek olarak, hipertansiyonlu gebeler ve hipertansiyonu olmayan gebeler karşılaştırıldığında renal arter RI açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiş. Vasküler rezistansın şiddetli hipertansif hastalığa sahip gebeler de dahil tüm hastalarda gebelik boyunca anlamlı olarak değişmediği saptanmış. Çalışmanın sonucu, gebeliğin hipertansif hastalıklarının uteroplazental değişikliklerle primer olarak ilişkili olduğu aksine renal dolaşımla ilişkili olmadığı hipotezini destekleyici nitelikte olmuştur.

Başka bir çalışmada, Bahser ve arkadaşları⁶, preeklampitik ve normal gebelerde renal intralobuler arterde rezistans indeksini karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Preeklampsili kadınlarda, kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek rezistans indeksine sahip olduğunu bulunmuştur. PI değeri proteinüri miktarıyla, RI de sistolik kan basıncıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Postpartum 8

hastada, tekrar gözlem yapıldığında, proteinüri nispeten yüksek olduğunda RI değeri yüksekliğini sürdürdüğü saptanmıştır.

Preeklampside bozulmuş renal fonksiyonun, albüminüri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı tarafından da yansıtıldığı üzere, renal vazospazm ve renal glomerül hasarına sekonder olduğu tahmin edilmektedir. Kublickas ve arkadaşları¹³⁴, normal gebe ve hipertansif hastalığa sahip gebe hastaların maternal renal arter doppler indekslerine etkisini araştırmıştır. Preeklampsili gebe kadınların renal kan akım hızı indeksleri normal gebelikte olduğundan daha düşük olup, preeklampside azalmış reno-vasküler direnci göstermiştir.

Uterin arter doppler değerlerinin proteinüri ile ilişkisine baktığımızda, sağ uterin arter PI ve RI ile proteinüri arasında korelasyon saptadık. Renal arter doppler parametreleri ile proteinüri arasında ise anlamlı bir ilişki gözlemedik.

Gudmundsson ve arkadaşları¹³⁵, sağlıklı gebe kadınlar, gebe olmayan kadınlar ve preeklampitik kadınlarda renal arter dalga formları kaydedilmiştir. Preeklampitik kadınlarda renal arter dalga formları proteinüri derecesi ve ortalama arteriel basınçla ilişkisiz bulunmuştur.

Plasentanın bozulmuş gelişimi, uteroplazental dolaşımdaki kan akışına karşı sürekli olarak artan direnç anlamına gelir. Plasentayla ilişkili bozuklukların kesin mekanizması henüz anlaşılmamış olsa da, bu vakalarda yetersiz trofoblastik invazyonun rol oynadığına inanılmaktadır.⁹ Asselt ve arkadaşları¹³⁶, plasenta dolaşımının Doppler hız ölçümünün, preeklampsisi ile komplike olan gebeliklerin olumsuz sonuçlarını tahmin edip edemeyeceğini ve maternal kan basıncı, proteinüri ve plasental vasküler direnç arasında bir korelasyon olup olmadığını değerlendirmiştir. Plasentanın her iki tarafındaki anormallikler, gebeliğin olumsuz sonucuyla ilişkilendirilmiş. Plasentanın her iki tarafında anormal vasküler direnç gösteren grupta, plasentanın sadece bir tarafında artmış vasküler direnç belirtileri olan grupları karşılaştırırken, gebeliğin olumsuz sonucu en sık ikinci grupta görülmüş. Proteinüri ve uterin arter PI değeri arasında anlamlı bir ilişki bulundu, ancak ortalama maternal arter basıncı ile uterin arter PI arasında bir ilişki bulunamamıştır. Daha şiddetli preeklampsisi hastalarının bazıları, plasental vasküler direnci veya idrardaki protein kaçığının derecesini değiştirmeden kan basıncını

düşüren antihipertansif tedavisi alması ve bu nedenle uterin arter vasküler direnç ve maternal kan basıncı arasındaki olası ilişkiyi maskeleyebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamıza katılan hasta sayısının sınırlı olması sebebiyle elde edilen verilerin, çalışmaya katılan hasta sayısının artırılmasıyla değişebileceği düşünülebilir. İncelediğimiz konuyla ilgili benzer bazı çalışmalarda uterin arterde çentik de araştırılmış olup, çalışmamızda bu parametre ile ilgili olabilecek değişiklikler incelenmemiştir. Postnatal bakılan doppler parametreleri postpartum 1 hafta içinde saptanan değerleri içerir. Doğum sonrası ultrasonografi değerlendirmesinin daha uzun intervalde yapılması farklı sonuçlar ortaya koyabilir.

6.SONUÇ

Araştırmamızda uterin arter doppler parametrelerini hem preeklampsi hem de proteinüri ile ilişkili olarak bulduk. Çalışmamızda preeklamptik gebelerde renal doppler parametreleri (renal PI, RI) ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Renal arter doppler ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu konudaki çalışmalar artırılıp elde edilen veriler daha sistematik bir şekilde irdelenmelidir.



KAYNAKLAR

1. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-289. doi:10.1038/s41581-019-0119-6
2. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(8):61. doi:10.1007/s11906-017-0757-7
3. Henao DE, Saleem MA. Proteinuria in preeclampsia from a podocyte injury perspective. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):600-605. doi:10.1007/s11906-013-0400-1
4. Nakai A, Asakura H, Oya A, Yokota A, Koshino T, Araki T. Pulsed doppler US findings of renal interlobar arteries in pregnancy- induced hypertension. *Radiology.* 1999;213(2):423-428. doi:10.1148/radiology.213.2.r99nv18423
5. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(2):131-138. doi:10.1097/MNH.0000000000000105
6. Bahser N, Godehardt E, Hess AP, Blume C. Examination of intrarenal resistance indices indicate the involvement of renal pathology as a significant diagnostic classifier of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2014;27(5):742-749. doi:10.1093/ajh/hpt233
7. Kaze FF, Njukeng FA, Kengne AP, et al. Post-partum trend in blood pressure levels, renal function and proteinuria in women with severe preeclampsia and eclampsia in Sub-Saharan Africa: A 6-months cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14(1):1-7. doi:10.1186/1471-2393-14-134
8. Özkara A, Kaya AE, Başbuğ A, et al. Proteinuria in preeclampsia: Is it important? *Ginekol Pol.* 2018;89(5):256-261. doi:10.5603/GP.a2018.0044
9. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa F da S, Rolnik DL. Uterine artery doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2018;40(5):287-293. doi:10.1055/s-0038-1660777
10. Dib FR, Duarte G, Sala MM, Ferriani RA, Berezowski AT. Prospective evaluation of renal artery resistance and pulsatility indices in normal pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(5):515-519.

doi:10.1002/uog.240

11. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: A meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500-507. doi:10.1002/uog.13275
12. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967;93(2):569-579. doi:10.1002/path.1700930218
13. Disorders W, Deep OF. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obs Gynecol.* 2012;204(3):193-201. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.009.THE
14. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99(9):2152-2164. doi:10.1172/JCI119388
15. Brosens I, Renaer M. ON THE PATHOGENESIS OF PLACENTAL INFARCTS IN PRE-ECLAMPSIA. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1972;79(9):794-799. doi:10.1111/j.1471-0528.1972.tb12922.x
16. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967;93(2):581-592. doi:10.1002/path.1700930219
17. Kanellopoulos-Langevin C, Caucheteux SM, Verbeke P, Ojcius DM. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: Role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1(1):121. doi:10.1186/1477-7827-1-121
18. van Nieuwenhoven ALV, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003;9(4):347-357. doi:10.1093/humupd/dmg026
19. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-Eclampsia: Clinical Manifestations and Molecular Mechanisms. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(2):c72-c81. doi:10.1159/000101801
20. Rambaldi MP, Weiner E, Mecacci F, Bar J, Petraglia F. Immunomodulation

- and preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:87-96. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.06.005
21. Li D-K, Wi S. Changing Paternity and the Risk of Preeclampsia/Eclampsia in the Subsequent Pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2000;151(1):57-62. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010122
 22. Oliveira LG de, Karumanchi A, Sass N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2010;32(12):609-616. doi:10.1590/s0100-72032010001200008
 23. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(5):186-194. doi:10.1016/j.tcm.2008.07.002
 24. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856-2869. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
 25. Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, et al. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: Cell type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res.* 2008;102(12):1566-1574. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.171504
 26. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(3):280-294. doi:10.1080/10641955.2016.1181180
 27. Valenzuela FJ, Pérez-Sepúlveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of preeclampsia: The genetic component. *J Pregnancy.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/632732
 28. Haig D. Gestational drive and the green-bearded placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(13):6547-6551. doi:10.1073/pnas.93.13.6547
 29. Chen CP. Placental abnormalities and preeclampsia in trisomy 13 pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(1):3-8. doi:10.1016/S1028-4559(09)60028-0
 30. Hofmeyr GJ, Belizán JM, Von Dadelszen P. Low-dose calcium

- supplementation for preventing pre-eclampsia: A systematic review and commentary. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(8):951-957. doi:10.1111/1471-0528.12613
31. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 211. Mosby Inc.; 2014:247.e1-247.e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.020
 32. Olson KN, Redman LM, Sones JL. Genomics of metabolic and tumor/cancer traits Obesity “complements” preeclampsia. *Physiol Genomics*. 2019;51(3):73-76. doi:10.1152/physiolgenomics.00102.2018
 33. Campbell N, LaMarca B, Cunningham MW. The Role of Agonistic Autoantibodies to the Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1-AA) in Pathophysiology of Preeclampsia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(10):781-785. doi:10.2174/1389201019666180925121254
 34. Quitterer U, Fu X, Pohl A, Bayoumy KM, Langer A, AbdAlla S. Beta-Arrestin1 Prevents Preeclampsia by Downregulation of Mechanosensitive AT1-B2 Receptor Heteromers. *Cell*. 2019;176(1-2):318-333.e19. doi:10.1016/j.cell.2018.10.050
 35. Regal JF, Burwick RM, Fleming SD. The Complement System and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(11):87. doi:10.1007/s11906-017-0784-4
 36. Pillay Y, Moodley J, Naicker T. The role of the complement system in HIV infection and preeclampsia. *Inflamm Res*. 2019;68(6):459-469. doi:10.1007/s00011-019-01240-0
 37. Von Dadelszen P, Magee LA, Krajdén M, et al. Levels of antibodies against cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae are increased in early onset pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(8):725-730. doi:10.1016/S1470-0328(03)02481-9
 38. Xie F, Turvey SE, Williams MA, Mor G, Von Dadelszen P. REVIEW ARTICLE: Toll-Like Receptor Signaling and Pre-Eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2009;63(1):7-16. doi:10.1111/j.1600-0897.2009.00745.x
 39. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of

- preeclampsia: Systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):7-22. doi:10.1016/j.ajog.2007.07.040
40. Brabin BJ, Johnson PM. Placental malaria and pre-eclampsia through the looking glass backwards? *J Reprod Immunol*. 2005;65(1):1-15. doi:10.1016/j.jri.2004.09.006
 41. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353. doi:10.1136/bmj.i1753
 42. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia Recurrence and Prevention. *Semin Perinatol*. 2007;31(3):135-141. doi:10.1053/j.semperi.2007.03.005
 43. Lachmeijer AMA, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, Ten Kate LP, Arngrímsson R. Searching for preeclampsia genes: The current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;105(2):94-113. doi:10.1016/S0301-2115(02)00208-7
 44. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):s1-s22. doi:10.1067/mob.2000.107928
 45. Geraldo J, Ramos L, Sass N, Hofmeister S, Costa M. Preeclampsia: Definitions of Hypertensive States during Pregnancy Pathophysiological Foundations. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2017;39:496-512.
 46. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891
 47. American College of Obstetricians, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. In: *Obstetrics and Gynecology*. Vol 122. *Obstet Gynecol*; 2013:1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
 48. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1998;105(11):1177-1184. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb09971.x
 49. Davis GK, Mackenzie C, Brown MA, et al. Predicting transformation from

- gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: A possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):77-87. doi:10.1080/10641950601147952
50. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97-104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001
 51. ACOG. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2019;133(76):168-186.
 52. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-1113. doi:10.2215/CJN.12081115
 53. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(2):410-416. doi:10.1016/0002-9378(94)90276-3
 54. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: A prospective study. *Hypertension*. 2008;51(4 PART 2 SUPPL.):1002-1009. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107565
 55. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012;36(1):56-59. doi:10.1053/j.semperi.2011.09.011
 56. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005
 57. Tanacan A, Fadiloglu E, Beksac MS. The importance of proteinuria in preeclampsia and its predictive role in maternal and neonatal outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(2):111-118. doi:10.1080/10641955.2019.1590718
 58. Brichant G, Dewandre PY, Foidart JM, Brichant JF. MANAGEMENT OF SEVERE PREECLAMPSIA MANAGEMENT OF SEVERE PREECLAMPSIA Continuing Medical Education. *Acta Clin Belg*. Published online 2010:65-68. doi:10.1179/acb.2010.035

59. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. In: *The Lancet*. Vol 387. Lancet Publishing Group; 2016:999-1011. doi:10.1016/S0140-6736(15)00070-7
60. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: Development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377(9761):219-227. doi:10.1016/S0140-6736(10)61351-7
61. Desforbes JF, Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 1992;326(14):927-932. doi:10.1056/NEJM199204023261405
62. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. *Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, Evaluation and Classification of Hypertensive Disorders in Pregnancy Education Éducation From the Departments of Obstetrics and Gynecology at *the*. Vol 15.; 1997.
63. Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(4):242-250. doi:10.1097/OGX.0b013e318250a457
64. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472
65. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019
66. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):435-447. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.005
67. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular Ultrafiltration in Normal and Preeclamptic Pregnancy Materials and Methods Subjects. Published online 2003. doi:10.1097/01.ASN.0000051724.66235.E0
68. Noris M, Todeschini M, Cassis P, et al. L-Arginine Depletion in Preeclampsia Orients Nitric Oxide Synthase Toward Oxidant Species. *Hypertension*. 2004;43(3):614-622. doi:10.1161/01.HYP.0000116220.39793.c9

69. Lian IA, Løset M, Mundal SB, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in decidual tissue from pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. *Placenta*. 2011;32(11):823-829. doi:10.1016/j.placenta.2011.08.005
70. Preeclampsia: Systemic Endothelial Damage Leading to Increased Activation of The Blood Coagulation Cascade. Accessed November 28, 2020. https://www.researchgate.net/publication/267384552_Preeclampsia_Systemic_Endothelial_Damage_Leading_to_Increased_Activation_of_The_Blood_Coagulation_Cascade
71. Moghaddas Sani H, Zununi Vahed S, Ardalan M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:408-416. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.082
72. American College of Obstetricians, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
73. Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(12):744-748. doi:10.1038/nrneph.2010.125
74. Udy J, Inchey H, Laudia C, et al. *A REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME*. Vol 22. Massachusetts Medical Society; 1996.
75. Zeeman GG. Neurologic Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):166-172. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.003
76. Okanloma K., Moodley J. Neurological complications associated with the pre-eclampsia/eclampsia syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2000;71(3):223-225. doi:10.1016/S0020-7292(00)00295-2
77. Rolfes DB, Ishak KG. Liver Disease in Toxemia of Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 1986;81(12):1138-1144. doi:10.1111/j.1572-0241.1986.tb01409.x
78. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019

79. J Walters BN. Preeclamptic Angina-A Pathognomonic Symptom of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(2):117-124. doi:10.3109/10641950903115020
80. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.048
81. Millman AL, Payne B, Qu Z, et al. Oxygen Saturation as a Predictor of Adverse Maternal Outcomes in Women with Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2011;33(7):705-714. doi:10.1016/S1701-2163(16)34955-6
82. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):385.e1-385.e5. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.033
83. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: A prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(3):731-734. doi:10.1016/0002-9378(90)90996-K
84. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Johnson DD. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):262.e1-262.e6. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.076
85. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;136(6):787-795. doi:10.1016/0002-9378(80)90457-3
86. BALOGUN OAA, SIBAI BM. Counseling, Management, and Outcome in Women With Severe Preeclampsia at 23 to 28 Weeks' Gestation. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):183-189. doi:10.1097/GRF.0000000000000250
87. Sibai BM. Management of Late Preterm and Early-Term Pregnancies Complicated by Mild Gestational Hypertension/Pre-Eclampsia. *Semin Perinatol*. 2011;35(5):292-296. doi:10.1053/j.semperi.2011.05.010
88. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.

doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803

89. Prins JR, Boelens HM, Heimweg J, et al. Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(3):300-311. doi:10.1080/10641950802601237
90. Fogleman CD. Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with preeclampsia. *Am Fam Physician*. 2011;83(11):1269-1270. doi:10.1002/14651858.cd000025.pub2
91. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1520-1526. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.057
92. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):402-410. doi:10.1097/01.AOG.0000152351.13671.99
93. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG*. 2014;121(10):1210. doi:10.1111/1471-0528.12737
94. Von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(2):441-459. doi:10.1097/01.grf.0000160311.74983.28
95. Berzan E, Doyle R, Brown CM. Treatment of Preeclampsia: Current Approach and Future Perspectives. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(9):1-6. doi:10.1007/s11906-014-0473-5
96. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, et al. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Fetopathy*.; 1993.
97. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(6):470-475. doi:10.1016/j.ajog.2011.09.002
98. Fayyad AM, Harrington KF. Prediction and prevention of preeclampsia and IUGR. *Early Hum Dev*. 2005;81(11):865-876. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.09.005
99. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med*. 2008;36(1):38-58. doi:10.1515/JPM.2008.004

100. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819-826. doi:10.7326/M14-1884
101. Grotegut CA. The Journal of Clinical Investigation Prevention of preeclampsia. 2016;126. doi:10.1172/JCI91300
102. Parrish MR, Martin JN, Lamarca BB, et al. Randomized, placebo controlled, double blind trial evaluating early pregnancy phytonutrient supplementation in the prevention of preeclampsia. *J Perinatol.* 2013;33(8):593-599. doi:10.1038/jp.2013.18
103. Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, et al. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: Randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):649.e1-649.e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.11.039
104. Mostello D, Jen Chang J, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):667-672. doi:10.1097/AOG.0b013e3181ed74ea
105. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: A systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;300(19):2286-2296. doi:10.1001/jama.2008.641
106. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4). doi:10.1002/14651858.cd005548
107. Chien PFW, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2000;107(2):196-208. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11690.x
108. Boukerrou M, Bresson S, Collinet P, et al. Factors Associated with Uterine Artery Doppler Anomalies in Patients with Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(2):178-189. doi:10.1080/10641950802601161
109. KRISTEL VAN ASSELT, SAEMUNDUR GUDMUNDSSON PLAKMF. Uterine and umbilical artery velocimetry in pre-eclampsia. *Acta Obs Gynecol*

- Scand.* 1998;(7):614-619.
110. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(4):806-812. doi:10.5555/URI:PII:000293788690462X
 111. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia: The relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13). doi:10.3390/ijms20133263
 112. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod.* 2004;19(1):206-209. doi:10.1093/humrep/deh037
 113. Fay RA, Ellwood DA, Bruce S, Turner A. Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the middle trimester: observations on the development of a low-resistance circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(5):391-395. doi:10.1046/j.1469-0705.1994.04050391.x
 114. Boddi M. Renal ultrasound (And doppler sonography) in hypertension: An update. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol 956. Springer New York LLC; 2017:191-208. doi:10.1007/5584_2016_170
 115. Ali A, Addley S, Ong S. Three-dimensional indices of renal perfusion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Ir J Med Sci.* 2019;188(1):173-177. doi:10.1007/s11845-018-1844-8
 116. Nakai A, Asakura H, Oya A, Yokota A, Koshino T, Araki T. Pulsed doppler US findings of renal interlobar arteries in pregnancy- induced hypertension. *Radiology.* 1999;213(2):423-428. doi:10.1148/radiology.213.2.r99nv18423
 117. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1997;104(10):1159-1164. doi:10.1111/j.1471-0528.1997.tb10940.x
 118. Holston AM, Qian C, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA, Levine RJ. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):392.e1-392.e10. doi:10.1016/j.ajog.2008.10.033
 119. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: Clinical manifestations and

- molecular mechanisms. *Nephron - Clin Pract.* 2007;106(2). doi:10.1159/000101801
120. Fay RA, Ellwood DA, Bruce S, Turner A. Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the middle trimester: observations on the development of a low-resistance circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(5):391-395. doi:10.1046/j.1469-0705.1994.04050391.x
 121. McMaster-Fay RA. Midtrimester uterine artery Doppler studies in predicting preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):332-333. doi:10.1016/j.ajog.2016.10.036
 122. Baylis C, Deng A, Couser WG, et al. *Glomerular Hemodynamic Effects of Late Pregnancy in Rats With Experimental Membranous Glomerulonephropathy*1.; 1995.
 123. Oya A, Yokota A, Koshino T. Pulsed Doppler US Findings of Renal Interlobar Arteries in Pregnancy-induced Index terms : :423-428.
 124. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1-e25. doi:10.1097/AOG.0000000000003018
 125. A B Levine 1, C J Lockwood, U Chitkara RLB. Maternal renal artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Obstet Gynecol.* Published 1992. Accessed December 21, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731297/>
 126. Liberati M, Rotmensch S, Zannolli P, Bellati U. Doppler velocimetry of maternal renal interlobar arteries in pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynecol Obstet.* 1994;44(2):129-133. doi:10.1016/0020-7292(94)90066-3
 127. Lee SM, Jun JK, Sung SJ, et al. Uterine artery pulsatility index in hypertensive pregnancies: When does the index normalize in the puerperium? *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(6):463. doi:10.5468/ogs.2016.59.6.463
 128. Maged AM, Shoab AY, Dieb AS. Antepartum and postpartum uterine artery impedance in women with pre-eclampsia : a case control study. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2019;0(0):1-6. doi:10.1080/01443615.2018.1563054
 129. Mulic-Lutvica A, Eurenus K, Axelsson O. Longitudinal study of Doppler flow resistance indices of the uterine arteries after normal vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(10):1207-1214.

doi:10.1080/00016340701621569

130. Nakai Y, Imanaka M, Nishio J, et al. Uterine blood flow velocity waveforms during early postpartum course following Caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74(2):121-124. doi:10.1016/S0301-2115(97)02760-7
131. Weintraub AY, Aricha-tamir B, Steiner N, Hamou B, Baron J, HersHKovitz R. Postpartum uterine artery Doppler velocimetry among patients following a delivery complicated with preeclampsia. 2013;32(4):450-458. doi:10.3109/10641955.2013.827204
132. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Renal artery flow velocity waveforms in normal and hypertensive pregnant women. *Am J Hypertens.* 1992;5(6):402-405. doi:10.1093/ajh/5.6.402
133. Zimmermann P, Ranta T. Doppler assessment of the maternal interlobar renal and uterine arteries in mid-pregnancy in women at low and high risk for pregnancy-induced hypertension. *J Clin Ultrasound.* 1998;26(5):239-245. doi:10.1002/(SICI)1097-0096(199806)26:5<239::AID-JCU2>3.0.CO;2-D
134. Kublickas M, Lunell N-O, Nisell H, Westgren M. Maternal renal artery blood flow velocimetry in normal and hypertensive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75(8):715-719. doi:10.3109/00016349609065733
135. Gudmundsson S, Maršál K. Doppler ultrasound examination of the renal artery in healthy women, normotensive pregnant women and in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1(4):258-260. doi:10.1046/j.1469-0705.1991.01040258.x
136. Asselt K Van, Gudmundsson S, Lindqvist P, Marsal K. Uterine and umbilical artery velocimetry in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):614-619. doi:10.1034/j.1600-0412.1998.770607.x