



T.C

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ BELİRTEÇLERİNİN VE DÜZEYLERİNİN MATERNAL VE  
NEONATAL SONUÇLARA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. SELAHATTİN KUMRU**

**Yrd. Doç. Dr. ALPER BAŞBUĞ**

**Dr. ATTİLA ÖZKARA**

**UZMANLIK TEZİ**

**DÜZCE 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecinde engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, hoşgörü ve disiplini öğreten ve ayrıca tezim süresince tecrübesinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam sayın Prof. Dr. Selahattin Kumru'ya en derin ve sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tez danışmanım olan Yrd.Doç.Dr. Alper Başbuğ'a çalışmalarımda verdikleri desteklerden ötürü teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkısı olan kliniğimizin değerli anabilimdalı başkanı Prof. Dr. İsmail Özdemir'e, çok değerli hocam Doç. Dr. Mete Çağlar'a ve Yrd. Doç. Dr. Ali Yavuzcan' a ;

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum büyük özveri ve destekte bulunan tüm uzman, asistan arkadaşlarıma; özellikle birlikte yürüdüğümüz bu yolda Dr. Mehmet Yılmaz, Dr. Sıtkı Özbilgeç ve Dr. Merve Yamak'a , tüm hemşire, ebe ve personele;

Tezimin istatistiksel verilerini hazırlamakta bana yardımcı olan çok kıymetli hocamız Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali Sungur'a

Varlıklarını hiçbirşeyle değişemeyeceğim, beni dünyanın en şanslı insanı yapan canım eşime ve kardeşlerime ve sevgili oğlum Emir'e ve kızım Artemis'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                    | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                 | ii   |
| ÖZET .....                                                        | iv   |
| ABSTRACT .....                                                    | vi   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                              | viii |
| TABLolar DİZİNİ .....                                             | x    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                             | x    |
| GENEL BİLGİLER .....                                              | 1    |
| 1.1 Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları.....                       | 1    |
| 1.1.1 Gestasyonel Hipertansiyon.....                              | 1    |
| 1.1.2 Kronik Hipertansiyon.....                                   | 2    |
| 1.1.3 Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi.....     | 2    |
| 1.1.4 Eklampsi .....                                              | 3    |
| 1.2 Preeklampsi.....                                              | 3    |
| 1.2.1 Epidemioloji.....                                           | 5    |
| 1.2.2 Etiyopatogenez.....                                         | 6    |
| 1.2.3 Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasental iskemi.....     | 6    |
| 1.2.4 Oksidatif stress.....                                       | 9    |
| 1.2.5 İnflamatuvar yanıt ve sitokinler.....                       | 10   |
| 1.2.6 İmmünolojik faktörler.....                                  | 11   |
| 1.2.7 Genetik faktörler.....                                      | 12   |
| 1.2.8 Sistemik endotel disfonksiyonu.....                         | 12   |
| 1.2.9 Anormal plasantasyon ve preeklampsi.....                    | 13   |
| 1.2.10 Renin anjiotensin sistemi.....                             | 14   |
| 1.3 Preeklampside vücut sistemlerinde izlenen değişiklikler ..... | 14   |
| 1.3.1 Preeklampsi ve beyin .....                                  | 14   |
| 1.3.2 Serebral otoregülasyon .....                                | 15   |
| 1.3.3 Vizüel semptomlar.....                                      | 15   |
| 1.3.4 Preeklampsi ve karaciğer.....                               | 16   |
| 1.3.5 Preeklampsi ve kardiovasküler sistem.....                   | 16   |

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| 1.3.6 Preeklampsi ve hematolojik sistem.....    | 17        |
| 1.4 Preeklampsinin maternal riskleri.....       | 18        |
| 1.4.1 Dissemine intravasküler koagülasyon ..... | 19        |
| 1.4.2 Akut böbrek yetmezliği.....               | 19        |
| 1.4.3 Akut pulmoner ödem .....                  | 19        |
| 1.4.4 Subkapsüler karaciğer hematomu.....       | 20        |
| 1.4.5 İntraserebellar kanama .....              | 20        |
| 1.5 Fetal komplikasyonlar.....                  | 20        |
| 1.6 Hellp.....                                  | 21        |
| 1.7 Preeklampsi ve böbrek.....                  | 24        |
| <b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                     | <b>26</b> |
| 2.1 Araştırmanın Şekli.....                     | 26        |
| 2.2 Araştırmanın Yeri.....                      | 26        |
| 2.3 Araştırmanın Örneklemi.....                 | 26        |
| 2.4 Verilerin Toplanması.....                   | 27        |
| 2.5 Verilerin Değerlendirilmesi.....            | 27        |
| <b>BULGULAR.....</b>                            | <b>28</b> |
| <b>TARTIŞMA.....</b>                            | <b>43</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                           | <b>48</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>                            | <b>52</b> |

## ÖZET

**GİRİŞ:** Hipertansif hastalıklar, gebelik sırasında en sık görülen tıbbi komplikasyonlardır ve tüm gebeliklerin %5-10'unda bulunurlar. Bu hastalıklar maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar; kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi-eklampsi sendromu olarak 4 gruba ayrılmaktadır. Preeklampsi olguları, klinisyenin doğum öncesi ve doğum sonrası takipte güçlük çektiği olgulardır. Yüksek riskli vakaların bu konuda tecrübeli ve iyi eğitim almış tıbbi personel tarafından erken tanınması ve vakit kaybetmeden daha ileri bir merkeze gönderilmesi, kritik gruptaki bu hastalarda maternal ve perinatal sonuçların iyileşmesini sağlayacaktır.

**AMAÇ:** 2013 yılında ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından proteinüri miktarının, preeklampsi şiddetini gösteren bir belirteç olmaktan çıkarılması önerildi. Bu çalışmanın amacı öncelikle proteinüri olmak üzere preeklampsi belirteçlerinin perinatal ve maternal sonuçlar ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

**MATERYAL METOD:** Preeklampsi tanısı ve sınıflandırması ACOG Task force on hypertension in pregnancy 2013 kriterlerine göre yapıldı. Düzce Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2012 ile Ekim 2015 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilen 25-42 haftalık gebeliği olan 100 preeklampşik gebe ve herhangi bir medikal ve obstetrik komplikasyonu olmayan 100 sağlıklı gebe olmak üzere 200 gebede retrospektif olarak gebelik haftası, yaş, parite, gravida, kan basıncı ve abortus, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, doğum şekli, maternal hastanede yatış süresi, sezaryen endikasyonu, plasenta dekolmanı, ABY(akut böbrek yetmezliği), pulmoner emboli, intrakranial kanama, DIC (dissemine intravasküler koagülasyon), kan ürünü replasmanı, dializ, plazmaferez ihtiyacı, karaciğer subkapsüler hematomu ,yenidoğan özellikleri; kilo, boy, fetal gelişim kısıtlılığı, apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı, YDYBÜ' nde kalış süresi, yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuar distress sendromu, sepsis, perinatal ex, nekrotizan enterokolit, kayıt edilmiştir. Hastaların (HCT) hematokrit, (HGB) hemoglobin, trombosit sayısı,

alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) , INR, kan –üre azotu (BUN), kreatinin, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), parametreleri kayıt edildi.

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında sürekli değişkenler bakımından yapılan karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için Independent samples t-test, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann- Whitney U test kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Sprearman rho korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İstatistik analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

## SONUÇ

Preeklampitik gebelerde proteinüri miktarı arttıkça sezeryan oranı ( $p=451$ ), plasenta dekolmanı görülme oranı ( $p=0,312$ ), antihipertansif tedavi ihtiyacında ( $p=0,323$ ), kan ve kan ürünü replasmanında ( $p=0,319$ ) artış görüldüğü ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı. YDYBÜ ihtiyacında proteinüri arttıkça artış görüldüğü ( $p=0,015$ ) ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu.YDYBÜ yatış endikasyonlarından FGR ( $p=0,033$ ), RDS ( $p=0,613$ ), sepsis ( $p=0,065$ ) oranlarının arttığı ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Eklampsi sadece 3+ proteinürisi olan gebelerde görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,018$ ).

Eldeki tez çalışmasının sonuçları; proteinüri miktarı arttıkça maternal ve neonatal komplikasyonların arttığı ama istatistiksel açıdan bunların anlamlı olmadığını gösterdi.

ACOG 2013 yılında yayımladığı bültende masif proteinüriyi ağır Preeklampsi tanı kriteri olmaktan çıkarmış ve proteinürinin maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkisinin minimal olduğunu ifade etmiştir. Bizde çalışmamızdada proteinüri miktarı arttıkça maternal ve neonatal komplikasyonların arttığı ancak bunların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna vardık.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hypertensive diseases are the most frequently seen medical complications during pregnancy and they make up %5-10 of all pregnancies. These diseases are most important causes of maternal and perinatal mortality and morbidity. Hypertensive diseases, seen in pregnancy are 4: Chronic hypertension, preeclampsia superimposed by chronic hypertension, gestational hypertension and preeclampsia-eclampsia. The preeclampsia cases represents a challenge for the clinician faced with their antepartum or postpartum care. Early detection of high-risk individuals by well-trained medical personnel and timely referral to advanced tertiary centers will bring to improved perinatal and maternal outcomes in this critical group of patients.

**AIM:** In the year 2013 it was proposed by ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) to remove proteinuria as an indicator of preeclampsia severity. This research aims to study the relationship between preeclampsia indicators –mainly proteinuria- and perinatal or neonatal results.

**MATERIALS AND METHODS:** The diagnosis and classification of preeclampsia is based on ‘ACOG Task force on hypertension in pregnancy 2013’ criteria. Düzce University Ethics Board approved the study. 200 women with 25 to 42 weeks of pregnancy were enrolled in the study. Of 200 women enrolled in the study who referred to Obstetrics and Gynecology ward between January 2012 and September 2015; 100 had preeclampsia and 100 became the control group with no conditions of medical or obstetric complications. The pregnant women enrolled to the study are asked for age, gravida, parity, abortus history. Blood pressure is measured. Time of hospitalization, hematologic and biochemistry parameters, type of delivery, caesarean indication if done, ablatio placentae, DIC, acute renal failure, pulmonary embolia, intracranial hemorrhagia, the need for transfusion of fresh frozen plasma, platelet suspension, need for dialysis, plasmapheresis, liver subcapsular hematoma were inquired then recorded. The features of the newborn; measurements of height, weight, FGR(fetal growth restriction), ARDS (acute respiratory distress syndrome), NEC (necrotizing enterocolitis), sepsis, need for intensive care were inquired then recorded. The (HGB)haemoglobin, (HTC)hematocrit, platelet, alanine transaminase(ALT),

aspartate transaminase (AST) lactate dehydrogenase (LDH), INR, BUN, creatinine, aPTT, PT parameters were tested and recorded.

Descriptive statistics are presented as frequency, percentage, mean, median, minimum and maximum values. Comparisons were made for the continuous variables between patient and control groups. For the continuous variables correlated with normal distribution Independent samples t-test was used and for the continuous variables not correlated with normal distribution Mann-Whitney U test was used. In the correlation analysis for continuous variables; Pearson Correlation coefficient was calculated for normal distribution variables and Spearman rho correlation coefficient was calculated for the variables not in normal distribution. SPSS v22 program was used for analyses and the values which are less than 0.05 were accepted as significant.

**RESULTS:** In pregnant women with preeclampsia, as proteinuria amount increases; the cesarean rates( $p=0.451$ ), ablatio placentae rates( $p=0.312$ ), the need for antihypertensive therapy ( $p=0.323$ ), transfusion of blood and blood products( $p=0.319$ ) increases as well but they are not statistically significant. Neonatal intensive care need ( $p=0.015$ ) increases with proteinuria and is statistically significant. For neonatal intensive care patients with FGR ( $p=0.033$ ), RDS ( $p=0.613$ ), sepsis ( $p=0.065$ ); the rates increase with proteinuria amount but they are not statistically significant. Eclampsia was seen only in patients with +3 proteinuria and found to be statistically significant ( $p=0.018$ ).

According to this study results, maternal and neonatal complications increases as the proteinuria amount increases but it is not statistically significant.

According to the article they published in 2013, ACOG removes massive proteinuria as diagnostic criteria of severe preeclampsia and states that proteinuria amount has minimal relation to neonatal and maternal results. In this study, we reached the conclusion that as the amount of proteinuria increases maternal and neonatal complications increases as well but they are not statistically significant.

Key words:( Preeclampsia, Proteinuria, Maternal-Perinatal outcomes)

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                   |                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------|
| <b>AT-1:</b>      | Anjiotensin 1 reseptörü                       |
| <b>ACE:</b>       | Anjiotensin Konverting Enzim                  |
| <b>ANP:</b>       | Atrial Natriüretik Peptid                     |
| <b>AVP:</b>       | Arjininovazopressin                           |
| <b>AT-3:</b>      | Antitrombin 3                                 |
| <b>CSF:</b>       | Koloni Stimüle Edici Faktör                   |
| <b>DM:</b>        | Diabetes Mellitus                             |
| <b>DIC:</b>       | Disemine İntravasküler Koagülasyon            |
| <b>FGK:</b>       | Fetal Gelişim Kısıtlılığı                     |
| <b>GFR:</b>       | Glomerüler Filtrasyon                         |
| <b>HLA:</b>       | Human Lökosit Antijen                         |
| <b>HELLP:</b>     | Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet |
| <b>INF-GAMMA:</b> | İnterferon Gamma                              |
| <b>ICAM:</b>      | İntraselüler Adhezyon Molekülü                |
| <b>IL:</b>        | İnterlökin                                    |
| <b>KIR:</b>       | Killer Cell Immünglobin Like Transcript       |
| <b>MHC:</b>       | Majör Histocompatibility Complex              |
| <b>MTHFR:</b>     | Metil _N Tetrahidrofolat Redüktaz             |
| <b>NK:</b>        | Natürel Killer                                |

|                  |                                     |
|------------------|-------------------------------------|
| <b>NO:</b>       | Nitröz Oksit                        |
| <b>PIGF/PGF:</b> | Plesantal Growth Faktör             |
| <b>PRES:</b>     | Posterior Reverzible Ensefalopati   |
| <b>PAPP-A:</b>   | Gebelikle İlişkili Protein-A        |
| <b>PAİ:</b>      | Plazminojen Aktivatör İnhibitör     |
| <b>RDS:</b>      | Respiratuar Distres Sendromu        |
| <b>RPF:</b>      | Renal Plazma Akımı                  |
| <b>sENG:</b>     | Çözünür Endolgin                    |
| <b>SFLT-1:</b>   | Çözünür Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1 |
| <b>TGF-BETA:</b> | Tümör Growth Faktör                 |
| <b>Th1:</b>      | Proinflamatuvar T-helper 1          |
| <b>Th2:</b>      | Süpresör T-helper 2                 |
| <b>TNF-ALFA:</b> | Tümör Nekroz Faktör-Alfa            |
| <b>TX:</b>       | Tromboksan                          |
| <b>VCAM:</b>     | Vasküler Cell Adezyon Molekül       |
| <b>VEGF:</b>     | Vasküler Endotelyal Growth Faktör   |
| <b>YD:</b>       | Yenidoğan                           |
| <b>YDYBÜ:</b>    | Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi       |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                  |                                                                                                                                        |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Preeklampsisi ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....                                                                       | 28 |
| <b>Tablo 2.</b>  | Grupların Maternal Yatış Süresi ve Perinatal Sonuçlarla ilişkisi.....                                                                  | 29 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Grupların Hematolojik Ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması...                                                            | 30 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Grupların Doğum Şekline Göre Dağılımı.....                                                                                             | 31 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Grupların morbiditelerinin karşılaştırılması.....                                                                                      | 32 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Grupların yenidoğan sonuçları ile ilişkisi.....                                                                                        | 33 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Preeklampsisi ve Tüm Gruplarda Proteinüri miktarı ile Demografik Özellikler Arasındaki Korelasyon.....                                 | 33 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Proteinüri miktarı İle Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon.....                                             | 34 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Proteinüri miktarı ile Maternal ve Neonatal Sonuçlar Arasındaki Korelasyon                                                             | 35 |
| <b>Tablo 10.</b> | Maternal Morbidite ve FGK'nınYenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı İle İlişkisi.                                                              | 36 |
| <b>Tablo 11.</b> | Maternal Morbiditenin ve FGK'nın Gebelik Haftası ile İlişkisi.....                                                                     | 36 |
| <b>Tablo 12.</b> | Proteinüri Düzeyleri ile Maternal Morbidite Arasındaki İlişki.....                                                                     | 36 |
| <b>Tablo 13.</b> | Preeklampsinin Şiddetini Değerlendirmek İçin Kullanılan Parametrelerin Maternal ve Neonatal Sonuçlar İle Korelasyonları.....           | 37 |
| <b>Tablo 14.</b> | FGK olan ve olmayan grupların hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasındaki farkların analizi.....                               | 40 |
| <b>Tablo 15.</b> | Kan Ve Kan Ürünleri Replasman Olan ve Olmayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümleri Arasındaki Farkların Analizi.....       | 41 |
| <b>Tablo 16.</b> | Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri arasındaki farkların analizi..... | 42 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                   |                                                                                                               |   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>Şekil 1.1</b>  | Preeklampsideki Trofoblastik İnvazyon Defekti.....                                                            | 7 |
| <b>Şekil 1.2.</b> | Preeklampside bozulmuş vasküler endotelial growth faktör ve tümör growth faktör $\beta 1$ sinyalizasyonu..... | 9 |

## GENEL BİLGİLER

### 1.1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

Hipertansif hastalıklar, gebelik sırasında en sık görülen tıbbi komplikasyonlardır ve tüm gebeliklerin %5-10'unda bulunurlar. Bu hastalıklar maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir . American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 17 kişilik uzman ve klinisyenlerden oluşmuş bir ekip tarafından gebelikte hipertansiyonu 4 kategoriye bölen temel, hassas ve pratik sınıflama kullanıldı: Bu sınıflamaya göre gebelikte görülen hipertansif hastalıklar dört gruba ayrılmıştır (1).

1. Gestasyonel hipertansiyon.
2. Kronik hipertansiyon.
3. Kronik hipertansiyon süperempoze preeklampsi.
4. Eklampsi-Preeklampsi.

#### 1.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Gestasyonel hipertansiyon (GHT), gebelikten önce tansiyon değerleri normal olan gebelerde, gebelik süresinde ve postpartum dönemde kapsayacak şekilde preeklampsi semptom ve bulguları olmaksızın, gebeliğin 20. Haftasından sonra ortaya çıkan ve idrarda proteinüri olmaksızın tansiyon değerlerinde görülen yükselmedir.

Gestasyonel hipertansiyon, gebelikte görülen hipertansiyonun en sık nedenidir. Nulliparlar gebelerde %6-%17 oranında multiparlarda ise %2 ile %4 arasında görülmektedir (2). Prevalansı bir önceki gebelikte preeklampsi olan kadınlarda, çoğul gebelik ve obez kadınlarda daha yüksektir (3).

Tanısı retrospektif olarak konmaktadır. Çünkü tansiyon yüksekliğinin gebelikte ortaya çıkması, preeklampsiye progresyon göstermemesi ve en geç postpartum 12 hafta içinde tansiyon değerlerinin normale dönmesi gerekmektedir (4). Gestasyonel

hipertansiyon tanısı alan kadınların %50 sinde 5 hafta içinde preeklampsisi gelişmektedir (5).

### **1.1.2. KRONİK HİPERTANSİYON**

Etyolojisi multifaktöriyeldir ve büyük bir kısmında hipertansiyonun sebebi bilinmemektedir. Kronik hipertansiyon; 30 yaş üstü, multipar, obez, diğer organ patolojileri (diyabet, renal hastalık, SLE, v.b.) olan hastalarda daha sık görülmektedir.

Kronik hipertansiyon Tanı Kriterleri;

- Gebelik öncesinde kan basıncı yüksekliği veya 20. gebelik haftası öncesinde tanı almış kan basıncı yüksekliği.
- İlk defa 20. gebelik haftası öncesinde tanı almış ve postpartum 12. haftada hala persiste eden hipertansiyon.

### **1.1.3. KRONİK HİPERTANSİYON SUPEREMPOZE PREEKLAMPSİ**

Sebeplerine bağlı olmaksızın tüm hipertansif hastalıklar, süperempoze preeklampsisi ve eklampsisi gelişimi için predispozandır. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsisi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında süperempoze preeklampsisi görülür.

Süperempoze preeklampsisi tanı kriterleri;

- Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyonu olan, fakat proteinürisi olmayan bir gebede 24 saatlik idrarda 0,3 gr proteinüri ortaya çıkması,
- 20. gebelik haftasından önce proteinürisi ve hipertansiyonu olan gebede proteinüri veya kan basıncında ani artış veya trombosit sayısının 100.000 /mikrolitre'nin altına düşmesidir .

#### 1.1.4. EKLAMPSİ

Eklampsia, durumu preeklampsia için uygun kriterlere uyan ve epilepsi gibi konvülsiyonlara yol açan bir nörolojik hastalığı olmayan kadında yeni başlayan grand-mal nöbetlerin olmasıyla tanımlanır .

Eklampsia insidansı gelişmiş ülkelerde 10.000 doğumda 1,6 ile 10 doğum arasındadır (6). Gelişmekte olan ülkelerde ise insidansı yaygın olarak 10000 doğumda 6 ila 157 vaka arasında değişmektedir (7). Gelişmekte olan ülkelerde eklampsia riski daha çok zenci, nullipar ve düşük sosyoekonomik düzeydeki hastalarda görülmektedir. Adolesan, 20'li yaşların erken dönemi ve 35 yaş üzerindeki kadınlarda insidansı artmıştır.

Eklamptik konvülsiyonlar hipertansiyon düzeyleriyle korelasyon göstermez. Patogenezinden; Lokalize vazokonstriksiyon, serebral trombüs, hipoksi veya korteksteki lokal hemorajiler sorumlu tutulmaktadır . Mattar ve ark. 399 eklamptik hastayı değerlendirmiş ve major komplikasyonları; dekolman plasenta (%10), nörolojik defekt (%7), aspirasyon pnömonisi (%7), pulmoner ödem (%5), kardiyovasküler arrest (%4), akut böbrek yetmezliği (%4) ve maternal ölüm (%1) olarak tespit etmişlerdir (8).

#### 1.2. PREEKLAMPSİ

Preeklampsia sadece insan gebeliklerine özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir klinik tablodur . Preeklampsia gebeliğin son yarısında yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya end organ hasarı ile karakterize bir multi-sistem bozukluğudur. Bu gebeliklerde maternal-fetal mortalite veya ciddi morbidite riski artmıştır .

Preeklampsia gelişen kadınlar plasenta dekolmanı, akut böbrek yetmezliği veya Karaciğer rüptürü, pulmoner ödem, DIC, eklampsia ile ilerlemesi de dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden olaylar için artmış risk altındadır. Dünya çapında gebeliğe bağlı obstetrik komplikasyonlar sonucu anne ölümlerinin %10 ila %15 arası preeklampsia/eklampsia ile ilişkilidir .

**Tanı Kriterleri** ACOG'un 2013 yılında yayımladığı bültende (1);

1. Proteinüri: Dipstickle yapılan ölçümde +1 protein olması, 24 saatlik idrarda 300 mg üzerinde proteinüri veya 0.3 mg /dl den fazla protein /kreatinin oranının olması (diğer kantitatif metodlara ulaşamıyorsa).

2. Kan basıncı: Öncesinde kan basıncı normal olan ve 20. Gebelik haftasından sonra 4 saatlik ara ile 2 farklı zamanda ölçülen  $\geq 140$  mmHg sistolik yada  $\geq 90$  mmHg diyastolik kan basıncı.

3. Yeni başlayan hipertansif olgularda proteinüri olmaksızın aşağıdaki bulgulardan bir tanesi olması.

- Normal konsantrasyonunu 2 katına çıkmış karaciğer transaminazları.
- 1,1 'den yüksek serum kreatinin değeri yada başka bir renal hastalık yokken serum kreatinin değerinin 2 katına çıkması.
- Pulmoner ödem.
- Serebral yada vizüel semptomlar.
- $Plt < 100000/ml$ .

### **AĞIR PREEKLAMPSİ KRİTERLERİ**

- Anormal derecede yükselmiş kan karaciğer enzim konsantrasyonları (normalin 2 katı) ile gösterilen bozulmuş karaciğer fonksiyonları, ilaç tedavisine yanıt vermeyen ve/veya başka bir tanı konmayan ağır inatçı bir sağ üst kadranda ağrısı yada epigastrik ağrı.
- Progresif renal yetmezlik  $Cr > 1.1mg/dl$  veya kreatinin herhangi bir renal hastalık olmadan 2 katına çıkması.
- Hasta yatak istirahatındayken en az 4 saat aralıklarla 2 farklı zamanda ölçülen 160 mmHg ve üzeri sistolik kan basıncı yada 110 mmHg ve üzeri diyastolik kan basıncı (antihipertansif kullanımı olmadan ).
- Yeni başlangıçlı serebral vizüel semptomlar.
- Pulmoner ödem.
- Trombosit  $< 100000/ml$ .

## RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsia için risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır :

- Önceki gebeliğinde preeklampsia öyküsü.
- Nulliparite.
- Prekonsepsiyonel veya daha önceden var olan risk faktörleri .
- Sınırlı sperm maruziyeti .
- Donör inseminasyonu, oosit donasyonu, embriyo donasyonu sonrası gebelikler .
- Sigara içme (azalmış risk).
- Ailede preeklampsia veya kardiyovasküler hastalık öyküsü.
- Çoğul gebelikler.
- Kronik hipertansiyon, renal hastalık.
- Konnektif bağ dokusu hastalığı.
- Trombofili.
- Kontrolsüz hipertiroidizm.
- Obezite veya insülin rezistansı (IR).
- Polikistik over sendromu.
- 40 yaş üstü veya 20 yaş altı olmak.
- Maternal düşük doğum ağırlığı.

### 1.2.1.EPİDEMİYOLOJİ

Preeklampsia, ülkemizde ve dünyanın bir çok yerinde perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir .Preeklampsia genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir ve ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar.

Risk, gebelik öncesi sperm ile karşılaşma süresi kısaldıkça artmaktadır . Paternal faktör önemlidir; preeklamptik gebeliğe neden olan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsia riski artmaktadır. Özellikle PCOS (polikistik over

sendromu) nedeniyle oluşan infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsi riskini arttırmaktadır .Pregestasyonel diabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, maternal enfeksiyonlar, kalıtsal trombofili, ailede preeklampsi öyküsü ve çoğul gebelikler de preeklampsi riskini arttırmaktadır .Maternal obezite ve body-mass indeks artışı belirgin bir risk faktörüdür . Kırk yaş üzeri gebelikler, donör inseminasyon veya oosit donasyonu sonucu oluşan gebeliklerde risk artmaktadır .

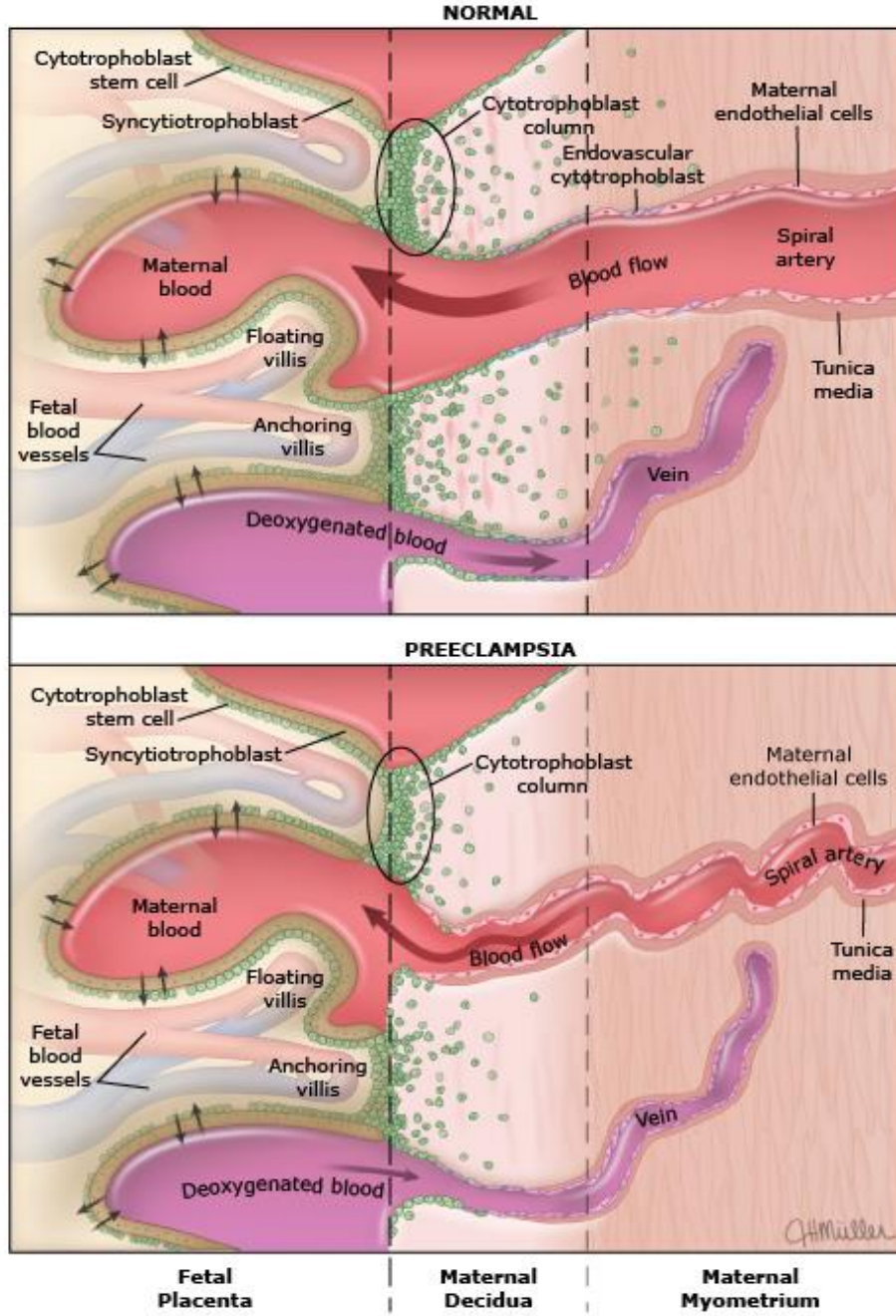
### **1.2.2. ETYOPATOGENEZ**

Günümüzde preeklampsi etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik, immünolojik, endokrinolojik, nutrisyonel, enfeksiyöz ajanlar suçlanmış, sonuçta hastalık bir teoriler hastalığı olarak da adlandırılmıştır .

Yeterli plasentasyon çeşitli anjiyogenik ve antianjiyogenik proteinlerin hassas dengesiyle sürdürülen vaskülogenezise ihtiyaç duyar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampside anjiyogenik ve antianjiyogenik proteinlerin dolaşımdaki seviyelerinin değişmesinin endotel disfonksiyonuna sebep olduğu bulunmuştur. Bu bilgiden yola çıkılarak preeklampsinin primer olarak vasküler endotelin bir hastalığı olduğu teorisi ortaya atılmıştır ve hastalığın progresyonu yavaşlatacak tedavi modaliteleri bu konu ile bağlantılı olarak yürütülmektedir .

### **1.2.3. YETERSİZ TROFOBLASTİK İNVAZYON VE PLASENTAL İSKEMİ**

Plesantanın normal gelişiminde, Villöz trofoblastlar tarafından koryonik villuslar meydana getirilerek plesantal gelişime katkıda bulunurken, ekstrasvillöz trofoblastlar ise desidua ve myometriuma nüfus edip endovasküler ve interstisyel trofoblastlara dönüşerek, maternal spiral arterlerin fizyolojik değişimi ile plesantal yatağın oluşumunu sağlamaktadırlar (şekil 1.1). Spiral arterlerin kendine özgün yapısı düşük dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar haline dönüşmelerine olanak sağlar. Bu dönüşüm sayesinde gebelik öncesi boyutlarından yaklaşık 4-6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler gelişen fetus ve plasenta için gerekli kan akımını sağlarlar .



Fetus ve anne arasındaki oksijen, besin ve atık ürünlerin taşınması, yeterli plasental perfüzyona bağlıdır. Normal plasental gelişimde fetal kökenli invaziv sitotrofoblastlar, maternal spiral arterleri istila ederek küçük kalibreli, dirençli damarları yüksek kapasiteli damarlara dönüşümünü sağlarlar. Preeklampsi hastalarında sitotrofoblastlar, invazif bir endotel fenotipini göstermekte başarısız olurlar. Spiral arterlerin işgali sığ olur ve küçük kalibreli ve dirençli kalırlar (Altaki panel) (9). (şekil 1.1.).

Preeklampside, plasenta ile ilişkili patofizyolojik olaylar iki temel evrede meydana gelmektedir. Birinci evrede, spiral arterlerin endovasküler trofoblastlar ile invazyonu daha yüzeysel meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak, spiral arterlerin myometrial kısmı anatomik olarak intakt kalmakta ve düşük debili ve yüksek basınçlı maternal kan akımı oluşmaktadır. Böylece intervillöz mesafede hipoksik ortam gelişerek villöz trofoblastlarda membran hasarını oluşturmaktadır. Bu evrelere sessiz evre adı verilmektedir ve gebeliğin 14. ile 18. haftalarına kadar sürmektedir. İkinci evrede ise membran hasarını takip eden dönemde, hücre membranından çeşitli fragmanlar maternal seruma katılmaktadır. Bu fragmanlara ilişkin maternal sistemik inflamatuvar yanıt oluşmakta ve preeklampsinin 20. gebelik haftasından sonra gelişen klasik bulgularını oluşturmaktadır .

Preeklampside damar çevresinde intersisyal dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış gözlenmektedir ayrıca spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, kalın duvarlı spiral arterler ve lumen içinde de aterom plakları ve tromboz izlenmektedir .

Trofoblastların endotel istilası sırasında sitokinler, adezyon molekülleri, hücre dışı matrix metaloproteinazların gibi moleküller ve sınıf 1b majör histokompatibilite complex molekül ve HLA-G rol oynar (10).

Normal gebeliklerde intervillöz mesafede maternal kan akımı değişkenlik gösterir, bir başka deyiş ile dalgalıdır. Preeklampitik hastalarda spiral arterlerin özelliğinden dolayı dalgalı kan akımı daha fazladır. Intervillöz mesafedeki abartılı dalgalı akım da iskemi-reperfüzyon tipi doku hasarına yol açmaktadır. Sonuç olarak, spiral arter yapılanmasındaki problemler nedeniyle intervillöz mesafede ortaya çıkan hipoksi ve belki de daha önemlisi iskemi reperfüzyon tipi hasar annedeki endotel hücre fonksiyonunu değiştirebilir ve plasentada serbest radikallerin ve oksidatif stresin açığa çıkmasına, büyüme faktörleri ve sitokin salınım bozukluğuna, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsinin karakteristik ve sistemik belirtilerine yol açmasını sağlamaktadır .

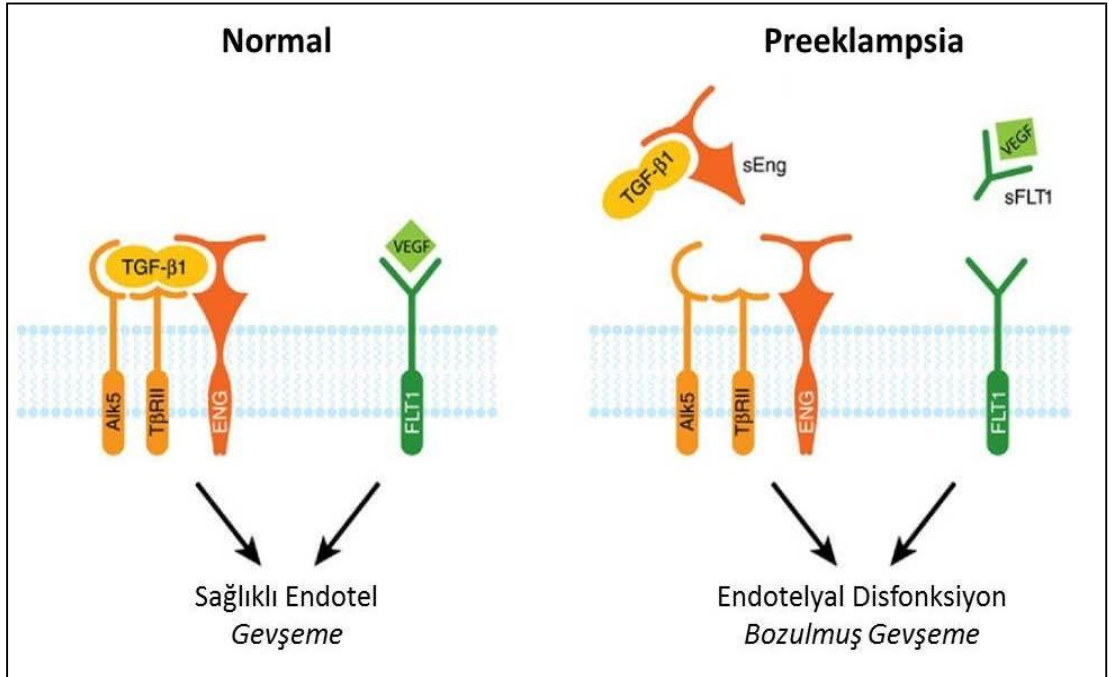
İskemi ile uyumlu geç plasental değişikliklerde ateroskleroz, fibrinoid nekroz, tromboz, arteriyollerin sklerotik daralması ve plasental infarkt görülebilmektedir.

#### 1.2.4. OKSİDATİF STRES

Gebelik, oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres patlamasıyla ilk trimesterde intervillöz sahaya kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampside geç gebelik döneminde etkin antioksidan defansın yetersizliği görülmüş ve bunun trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede değişikliğe yol açtığı düşünülmüştür.

Preeklampsinin ana sebeplerinden biri olan azalmış plasental kan akımı da plasentada oksidatif strese neden olmaktadır. Bunun sonucunda sinsityotrofoblast debrisisi olan soluble (çözünür) Fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sflt-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi plasental faktörler aşırı miktarda dolaşıma salınmaktadır. Bu maddelerin inflamatuvar cevabı ve endotel disfonksiyonunu tetiklediği öne sürülmüştür (11).

sFlt-1 düzeylerindeki artış plasental büyüme faktörü (PIGF) ve VEGF konsantrasyonlarını azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Soluble endoglin (sEng) endotel reseptörlerine bağlanarak çeşitli TGF- $\beta$  izotoplarını inhibe etmekte ve endotelde nitrik okside bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olmaktadır (Şekil1.2) (12).



**Şekil 1.2.** Preeklampside bozulmuş VEGF ve TGF- $\beta$ 1 sinyalizasyonu ve endotelial disfonksiyon (13).

### 1.2.5. İNFLAMATUAR YANIT VE SİTOKİNLER

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsinin hipertansiyon, dislipidemi ve artmış sistemik inflammatuar cevapla karakterize olduğu belirtilmiştir . Gebeliğin kendisi ve plasentasyon fizyolojik olarak sistemik inflammatuar bir yanıt gelişmesine sebep olmaktadır. Sağlıklı gebeliklerde de özellikle 3. trimesterde inflammatuar durumda artış saptanmaktadır. Fakat preeklampside inflamasyonda aşırı artış mevcuttur ve inflammatuar cevabı tetikleyen faktörler (enfeksiyonlar ve romatolojik hastalıklar) preeklampsisi gelişme ihtimalini artırmaktadır. Preeklampside asıl patoloji, artmış inflammatuar yanıt nedeniyle oluşan endotel hücre hasarıdır. Artmış inflammatuar yanıttan başlıca sorumlu faktörler, PLT ve nötrofil aktivasyonu, oksidatif stres ve sitokinlerdir .

Kumru ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada serum high sensitive C-reactive protein (hsCRP) seviyesinin preeklampsinin şiddeti ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (14).

Class I T-helper (Th1) hücrelerin ürünleri olan, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ve interleukin-2 (IL-2) gibi ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan interleukin-1 (IL-1), tümör nekrosis faktör-a (TNF- $\alpha$ ) ve interleukin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir (96). Buna karşılık Class II T-helper (Th2) hücrelerin ürünleri olan interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) ve koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (15).

Proinflammatuar sitokin düzeyleri (IL-2 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, vb) preeklampsisi hastalarının plasenta ve sistemik dolaşımlarında yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-15, IL-18, IL-8, IL-12, interferon-gama (IF- $\gamma$ ), transforming growth faktör-beta (TGF- $\beta$ ) gibi diğer sitokinlerin de plasenta ve plasma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar yayımlanmıştır (16).

Endotel disfonksiyonu vazokonstrüktör ve vazodilatatörler arasındaki lokal dengenin bozulmasına neden olur. Vazodilatatör prostoglandin E2 (PGE2) ve prostasiklin (PGI2) nin azalmasına vazokonstrüktör prostaglandin F serisi ve tromboksanın (TXA2) artmasına neden olur (17).

### 1.2.6. İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER

Preeklampsia ile immün sistem arasında ilişki olabileceğini gösteren epidemiyolojik bulgular mevcuttur. İmmün reaksiyonu muhtemelen yabancı paternal/ fetal antijen ile ilk karşılaşma başlatmaktadır. İlk gebeliklerde daha sık preeklampsia görülmesi, partner değiştirildiğinde ya da bariyer kontraseptif kullanımını takip eden gebeliklerde insidansın artması da olayın bu yönüne dikkati çekmektedir.

Fetus ile anne arasındaki etkileşim sınırını trofoblastlar belirlemektedir. Bu direkt etkileşim temel olarak iki bölgede meydana gelmektedir. İlk bölge villöz trofoblastlar ile maternal sistemik dolaşım arasında iken ikinci bölge ise ekstravillöz trofoblastlar ile uterin dokular arasındadır. İlk bölgede sinsityotrofoblastlar sistemik immünite ile etkileşirken uterin immünite ile etkileşmemekte ve Major Histokompatibilite (MHC) antijenleri eksprese etmemektedir. Aksine ekstravillöz trofoblast hücreleri nadir görülen HLA-C, HLA-E ve HLA-G gibi Class-I antijenleri eksprese etmektedir (18).

Preeklampsia yönelmiş bir gebelikte erken dönemde, ekstravillöz trofoblastlarca eksprese edilen immün süpresif HLA-G miktarı azalmaktadır. Bu evre 1 hatalı plasental vaskülarizasyona katkıda bulunabilir (19).

Maternal-fetal etkileşimde, fetal HLA-C ve maternal killer cell immünglobulin-like trans-crypt (KIR) moleküllerine ait iki polimorfik bireysel gen varyasyonları rol oynamaktadır. AA, AB ve BB haplotipleri. Temel olarak A haplotipinde KIR ile HLA-C eşleşmesi bozulmuş plasantasyon ve kötü gebelik sonuçları ile birliktelik göstermekte iken, AB ve BB haplotipleri normal gebelik seyri ile ilişkilidir (20).

İyi bir plasantasyon ekstravillöz trofoblastlar ile desidual NK hücreleri arasındaki bir dengeye bağlı olarak gelişen dinamik bir süreçtir. Preeklampsia olgularında ise ekstravillöz trofoblastlar ile desidual NK arasındaki dengedeki etkileşim desidual NK hücreleri lehine bozulmuştur. Desidual NK hücrelerine sinyal iletiminde bozulmaya yol açan invaziv ekstravillöz trofoblastlarda azalmış HLA-G ekspresyonunun spiral arterlerin invazyonunda ve dönüşmesinde bozulmaya yol açtığı uzun bir süredir bilinmektedir (21).

Preeklampsili olgularda HLA-E ve F ekspresyonunun azaldığına dair çalışmalar henüz bulunmasa da bu molekülerin azalmış olması muhtemeldir (117). Normal gebeliklerde, T-helper 1 (Th 1/pro-inflamatuar T-helper) ve T-helper 2 (Th2/süpresör T- helper ) lenfosit dengesi Th2 lehinedir (22).

### **1.2.7. GENETİK FAKTÖRLER:**

Preeklampsia çoğu durumda sporadik olmakla birlikte, genetik faktörlerinde hastalığa yatkınlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Preeklampsia, multifaktöriyel, poligenik bir hastalıktır . Annesinde veya kızkardeşinde preeklampsia görülen primigravid bir gebede preeklampsia görülme riski %2 ila %5 artmaktadır (23).

Anneye ait genler dışında, fetusa ait (paternal) genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preeklampsia riski, fetal kromozom anomalileri , mol hidatiform ve preeklampitik annelerden doğan babaların çocuklarında da artmaktadır . Preeklampsia oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmekle birlikte, genetik geçiş paterni tartışmalıdır. Kan basıncının düzenlenmesi, plasantasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen preeklampsia oluşumundan sorumlu genler olarak düşünülebilir .

Sonuç olarak, birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişki preeklampsiaye eğilimin ortaya çıkmasında etkili gibi gözükmektedir.

### **1.2.8. SİSTEMİK ENDOTEL DİSFONKSİYONU**

Preeklampsia patogenezinin temelinde endotel hücre aktivasyonu temel nokta olarak gözükmektedir ve Preeklampside gözlenen maternal klinik semptomların nedeni sistemik endotelial disfonksiyondur. Endotel vücudun her yerinde bulunur ve dolayısıyla da preeklampsia vücudun her yerini ilgilendiren sistemik bir tablodur .

Karaciğer, böbrek ve plasenta gibi organlardaki endotel disfonksiyonu sonucu baş ağrısı , nöbetler, görme semptomları, epigastrik ağrı ve fetal büyüme geriliği oluşmaktadır. Preeklampitik kadınlarda yaygın endotel hasarını destekleyen laboratuvar bulguları mevcuttur.

Preeklampitik gebelerin serumlarında, fibronektin, faktör VIII antijen, trombomodulin, vasküler cell adezyon (VCAM) gibi endotel hasar belirteçleri artmıştır. Placenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni spiral arter yapılanmasındaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi reperfüzyon tipi hasardır . Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA’da hasara neden olur .

### **1.2.9. ANORMAL PLASENTASYON VE PREEKLAMPSİ**

Preeklampsinin fizyopatolojisi günümüzde kabul görmüş bir çok teoriye rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Başarılı gebelik için gerekli plasental fonksiyon, yeterli trofoblastik invazyona bağlıdır. Preeklampside en çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblastik invazyondur .

Preeklampside plasentasyon ile ilişkili patofizyolojik olaylar iki temel evrede meydana gelmektedir. Birinci evrede spiral arterlerin endovasküler trofoblastlar ile invazyonu daha yüzeysel oluşmaktadır. Bunun sonucu olarak spiral arterlerin miyometrial segmentleri anatomik olarak intakt olarak kalmakta ve düşük debili ve yüksek basınçlı maternal kan akımı oluşmaktadır. Böylece intervillöz boşlukta hipoksi gelişerek villöz trofoblastlarda membran hasarı meydana gelmektedir. Bu evre ‘sessiz’ evredir ve gebeliğin 14-18. haftalarına kadar tamamlanmaktadır. İkinci evrede ise membran hasarını takip eden dönemde hücre membranından çeşitli fragmanlar maternal seruma salınmaktadır. Bu fragmanlara yanıt olarak maternal sistemik inflamatuvar yanıt gelişmekte ve preeklampsinin 20. gebelik haftasından sonra gelişen klasik bulguları oluşmaktadır .

Preeklampsili olgularda erken gebelikteki hipoksiye sekonder olarak sFlt-1 (Aynı zamanda VEGF reseptör-1olarak bilinir) düzeyleri artar. sFlt-1, VEGF ve PlGF’ü bağlayarak, endojen reseptörleriyle etkileşimini önlemekte ve bu faktörlerin proanjiyojenik biyolojik aktivitelerini antagonize etmektedir. Bu antianjiogenetik özellikleri ile tutarlı bir şekilde preeklampsili olgularında klinik hastalık başlamadan önce bile VEGF ve PlGF düzeyleri azalmış olarak tespit edilmektedir. Bununla birlikte sFlt-1 düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür (24).

Plasentadan sekrete edilen sFlt-1, preeklampside patogenezinde merkezi bir rol oynadığı görülür (25). sFlt-1' in gebe sıçanlara tatbikinden sonra albuminüri, hipertansiyon ve glomerüler endotelyozisin eşlik ettiği renal patolojiler ortaya çıkmıştır.

#### **1.2.10. RENİN-ANJİOTENSİN SİSTEMİ**

Preeklampside anjiotensi 2 ye karşı artmış duyarlılık tarif edilmiştir . Bu durumun bradikinin reseptörlerinin artmış upregülasyonu ile alakalı olabileceği ifade edilmiştir.

Renin, anjiotensin ve aldesteron normal gebelikte artarken, preeklampside azalmaktadır (156). Hem aldesteron, hem de anjiotensin 2 konsantrasyonu normotansif gebelerdeki düzeyinin altındadır. Ancak, gebe olmayanlardaki düzeyin altına düşmemiştir. Ancak plateletlerde ve diğer dokularda anjiotensin 2 reseptörleri artmış olabilir, bu da anjiotensin 2 infüzyonuna artmış yanıtı açıklayabilir .

#### **1.3. PREEKLAMPSİDE VÜCUT SİSTEMLERİNDE İZLENEN DEĞİŞİKLİKLER**

##### **1.3.1. PREEKLAMPSİ VE BEYİN**

Preeklampsinin santral sinir sistemi belirtileri baş ağrısı, görme semptomları ve yaygın hiperrefleksi ve sürekli ayak klonus mevcut olması olabilir. Preeklampside baş ağrısı temporal, frontal, oksipital veya yaygın olabilir (26). Genellikle bir zonklama/vurma tarzında ve delici tarzda olabilir. Patognomonik olmasada preeklampsile ilişkili baş ağrısında analjezik kullanımına rağmen azalma olmaz ve giderek şiddetlenir. Görsel semptomların bir kısmı retinal arteriolun spazmından kaynaklanır (27).

Preeklampsie ile ilişkili serebral anormallikleri açıklayan 2 temel teori ortaya çıkarmıştır. Preeklampsinin karakteristik bulgusu olan endotelial hücre disfonksiyonu her iki teoride anahtar rolü oynamaktadır.

İlk teori akut ciddi hipertansiyona yanıt olarak serebrovasküler otoregülasyondaki aşırı reaksiyonun vazospazma yol açtığı iddia edilmektedir (28). Bu varsayım ciddi preeklampsie ve eklampsie olan kadınların serebral damarlarındaki vazospazmı düşündüren diffüz veya multifokal segmental daralmanın anjiyografik görünümüne dayalıdır (29).

Bu durumda iskemi, sitotoksik ödem ve sonunda doku infarktı ile sonuçlanan azalmış serebral kan akımı hipotezi ortaya çıkarmaktadır. İkinci teori sistemik kan basıncında ani yükselmenin normal serebrovasküler otoregülasyon kapasitesini aşmasıdır (30).

İnme ölümüne veya sakatlığa yol açan preeklampsisi veya eklampsinin en ciddi komplikasyonudur .

### **1.3.2. SEREBRAL OTOREGÜLASYON**

Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsisi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklamptik konvülsiyonlardan sonra ise hastaların %75' inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur (31).

Otoregülasyon serebral perfüzyon basıncındaki değişiklikler karşısında serebral kan akımını nispeten sabit tutmaya çalışan bir süreçtir . Başka bir deyişle serebral perfüzyon basıncı düştüğü zaman pial arterlerde ve arteriollerde miyojenik vazodilatasyona bağlı olarak serebrovasküler rezistans azalır ve böylece perfüzyon artar. Eğer serebral perfüzyon basıncı artarsa, otoregülatuar cevap vazokonstriksiyon ile serebrovasküler rezistansı artırır bu da serebrovasküler kan akımını nispeten sabit tutmuş olur. Gebe olmayan erişkinlerde bu mekanizma ortalama arteriyel basınç 160 mm Hg olana kadar beyni hiperperfüzyondan korur.

Otoregülasyon kaybı olduğunda belirgin beyin hasarı gelişir. Klinik ve deneysel kanıtlar, uzamış nöbetlerin belirgin beyin hasarına ve daha sonraki dönemde beyin disfonksiyonuna neden olduğunu göstermektedir .

### **1.3.3. VİZÜEL SEMPTOMLAR**

Posterior serebral sirkülasyonun farklı innervasyonlarına bağlı olarak görsel semptomlar preeklamptik kadınların %40'ında ortaya çıkabilir. Nadiren de ilk bulgu olabilir . Semptomlar ışık çakması, photopsia, scotom, bulanık görme olabilir . Diplopi ve amaurosis fugax da oluşabilir. Kortikal körlük nadir ve genellikle geçicidir . Retinal

arter veya ven tıkanıklığı, retina dekolmanı, optik sinir hasarı, retinal arter spazmı, ve retinal iskemi gibi retina patolojilerinde körlük kalıcı olabilir .

Preeklampitik bir kadında nöbet geçirmesiyle tanı değişir ve eklampsi adını alır. 400 preeklampsi ve 50 ağır preeklampitik gebede, 1 tanesi eklampsi nöbeti geçirir. Histopatolojik karşılıkları kanama, peteşi, serebral ödem, vaskülopati, iskemik beyin hasarı, mikroinfarktüsler ve fibrinoid nekrozdur. Şiddetli preeklampsinin serebrovasküler belirtileri tam olarak anlaşılamamıştır. Serebral ödem ve posterior hemisferlerdeki iskemik ve hemorajik değişiklikler bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleriyle belirlensede tamamıyla klinik bulguları aydınlatmada yetersizdir.

#### **1.3.4. PREEKLAMPSİ VE KARACİĞER**

Periportal ve sinüzoidal fibrin birikimi ve mikroveziküler yağ depolanması gebelerin karaciğerinde görülen histolojik değişikliklerdendir . Hepatik kan akımındaki azalma iskemi ve periportal hemorajiye neden olabilir. Karaciğer disfonksiyonunun klinik belirtileri sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, yüksek transaminaz düzeyleri, koagulopati ve daha ciddi vakalarda subkapsüler kanama ve karaciğer rüptürü sayılabilir. Epigastrik ağrı, şiddetli preeklampsinin kardinal semptomlarından biridir. Bu nonspesifik bir belirti gibi duran retrosternal veya epigastrik ağrı tipik olarak geceleri başlar ve sürekli artarak şiddetli bir hal alır . Ağrının nedeni, karaciğerin şişmesi ve kanaması veya Glisson kapsülündeki gerilmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Karaciğer palpasyonda hassiyet olabilir.

#### **1.3.5. PREEKLAMPSİ VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM**

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir . Hipovolemi vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklampitik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur .

Preeklampsi ve eklampside kardiovasküler sistemde birtakım değişiklikler olmaktadır. Bunlar:

- Hipertansiyona bağlı olarak artan kardiak afterload,
- Gebelikteki hipervoleminin patolojik olarak azalmasından etkilenen veya iatrojenik olarak intravenöz kristaloid veya onkotik sıvılara bağlı artan kardiak preload,
- Extrasellüler boşluğun içine özellikle de akciğere ekstrasvazasyonla birlikte olan endotelial aktivasyondur.

Preeklampsi doğrudan miyokardı etkilemez, fakat kalp preeklampsi tarafından uyarılan fizyolojik değişikliklere tepki verir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu genellikle normal sınırlar içinde kalır . Fakat longitudinal, çevresel ve radial sistolik basınçta azalmalar gözlenmiştir .

Preeklampsi hastalarında artan afterload' a karşı sol ventrikül fonksiyonunda azalma fizyolojik bir tepki olarak yorumlanmıştır .Normotensif veya kronik hipertansiyonu olan gebelere göre preeklampitik kadınlarda yüksek afterload nedeniyle natriüretik peptidler dört kat daha yüksek konsantrasyonda saptanmıştır . Şiddetli preeklampsi çok değişken hemodinamik profil ile ilişkili olabilir.

Şiddetli preeklampsinin küçük bir alt grubunda miyokardiyal hasar veya global bir diyastolik disfonksiyon olur . Klinik olarak endike olduğu durumlarda örneğin miyokardiyal iskemi düşündüren göğüs ağrısı olduğunda ve elektrokardiyogram değişiklikleri görüldüğünde Troponin I düzeyleri bakılabilir. Preeklampsi, kalp hastalığı yokluğunda troponin düzeyleri ile ilişkili değildir .

#### **1.3.6. PREEKLAMPSİ VE HEMATOLOJİK SİSTEM**

Normal gebelikte ikinci trimesterin sonunda total kan hacmi yaklaşık %50 artar. Artışın çoğu eritrositlere göre plazmanın genişlemesine bağlıdır ve gebeliğin fizyolojik anemisini oluşturur.

Preeklampside görülen hemokonsantrasyon azalmış bölgesel perfüzyona neden olur. Bu hastalarda damar içi kompartman az dolu değildir çünkü vasküler tonus artmış ve vazospazm vardır. Preeklamsi şiddetinin artışı ile hematokrit artar .

Preeklampside en yaygın koagülasyon bozukluğu trombositopenidir . Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmuştur . Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır .Trombosit volüm artışı ve artan trombosit turnoverine bağlı olarak trombosit yarı ömrü azalmıştır. Preeklampside hastalığın şiddetine göre ortalama trombosit volümü (MPV) artmaktadır .

Mikroanjiopatik endotel hasarı ve aktivasyon sonucu mikrodolaşımdaki trombosit ve fimbrin trombin formasyonu oluşumuna yol açar. Hızlandırılmış trombosit tüketimi trombosit tüketimine yol açar. Bunda bağışıklık mekanizmaları da rol oynayabilir.

Hipertansif kadınlarda görülen maternal trombositopeni sezeryan doğum için bir endikasyon değildir . Plasenta dekolmanı ve ağır karaciğer yetmezliği gibi ek komplikasyonlar olmadıkça protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen konsantrasyonları etkilenmez.

#### **1.4. PREEKLAMPSİNİN MATERNAL RİSKLERİ**

- Dissemine İntravasküler Koagülopati .
- Akut Böbrek Yetmezliği .
- Pulmoner Ödem .
- Ablasyo Plasenta.
- HELLP (Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet).
- Subkapsüler Karaciğer Hematomu .
- İntraserebral kanama.
- Ölüm.

#### **1.4.1. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLOPATİ**

Ağır preeklamps ve eklamps olgularının %7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır . DİK'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir .

#### **1.4.2. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ**

Sağlıklı gebeliklerde böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artarken, preeklampitik gebelerde azalmaktadır. Preeklamps gelişimi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal plazma akımı (RPF) normal gebelik değerlerine göre sırasıyla %32 ve %24 oranında azalmaktadır. Glomerüler filtrasyondaki azalmanın nedeni plazma hacminin azalması olabilir. Azalmanın çoğu olasılıkla 5 kat kadar artabilen renal afferent arteriöl direncindeki artıştan kaynaklanmaktadır.

Glomerül yumağı içerisindeki intrakapiller endotel hücrelerinde şişme olabilmektedir. Renal vasküler direnci artması glomerüler filtrasyon ve etkin renal plazma akımını azaltmaktadır. Bu fonksiyonel azalmalar doğumdan sonra genellikle süratle düzelirler ancak bazı durumlarda akut tübüler nekroza kadar ilerleyebilir.

Preeklampitik gebelerde glomerüller genişlemiş ve solgundur. Kapillerler değişken olarak dilate ve kontrakte izlenmiştir. Endotel hücreleri şişmiştir ve bu durum “glomerüler kapiller endotelyozis” olarak adlandırılmaktadır . sFlt-1 glomerüler endotelyozis oluşumunda esas rolü oynamaktadır.

#### **1.4.3. AKUT PULMONER ÖDEM**

Preeklampside pulmoner ödem etiyolojisi multifaktoriyeldir . Özellikle postpartum dönemde artan plazma onkotik basıncıyla beraber artan vasküler hidrostatik basıncı sonucu bazı kadınlarda akciğer ödemi oluşabilir. Pulmoner ödemin diğer nedenleri kapiller geçirgenlik, sol kalp yetmezliği ve iyatrojenik volüm yüklenmesidir.

#### **1.4.4. SUBKAPSÜLER KARACİĞER HEMATOMU**

Karaciğer tutulumu ağır preeklampsi vakalarının %10'unda görülmektedir . Şiddetli preeklampside muhtemelen vazospasm sonuç oluşan karaciğer nekrozu sonucu subkapsüler hematom ve hepatik rüptür gelişebilmektedir. Yoğun intraabdominal kanama ve vasküler kollaps öncesinde epigastrik ağrı ve gastrointestinal semptomlar olmaktadır.

Karaciğerde infarkt alanında olan kanama hematoma neden olabilir. Bunlar subkapsüler hematoma dönüşebilir ve rüptüre olabilirler. HELLP sendromu vakalarında subkapsüler hematom, karaciğer rüptürü meydana gelebilir. Doğum öncesi dönemde subkapsüler hematomdan kuşkulandığı zaman acil doğum endikasyon oluşmaktadır.

#### **1.4.5. İNTRASEREBRAL KANAMA**

Preeklampsi ve eklampsi olgularında sık görülen fotofobi görme kaybı, baş ağrısı bulgularına ek komplikasyon olarak beyin ödemi, koma ya da intrakranial kanama görülebilir.Eklamptik gebelerin %60'ında ciddi intrakranial kanama görülse de yalnızca yarısı ölümcüldür . Fatal vakaların üçte birinden serebral patoloji sorumlu iken, vakaların çoğunda ölüm pulmoner ödeme bağlıdır ve beyin lezyonları koinsidental olarak izlenmiştir .

Otopsilerde görülen önemli lezyonlar subkortikal ve kortikal peteşiyal hemorajilerdir. Histopatolojik olarak çok sayıda küçük hemorajilerden oluşmaktadır. Giral yüzeyde en çok oksipital lobda izlenirken, en az temporal lobda olurlar. Pek çoğu, serebral arteriyel bölgelerin arasındaki sınır zonlarda oluşurlar .

#### **1.5. FETAL KOMPLİKASYONLAR.**

##### **Erken dönem komplikasyonlar**

- Preterm doğum ve prematürite .
- FGK.
- SGA.

- İntrauterin/perinatal fetal ölüm.
- Respiratuvar distres sendromu .
- Bronkopulmoner displazi .
- Trombositopeni/Nötropeni.
- Nekrotizan enterokolit.
- İntraventriküler kanama/Periventriküler lökomalazi.

### **Geç dönem komplikasyonlar**

- Hipertansiyon.
- Koroner arter hastalığı.
- İnsulin bağlı olmayan diabet .
- Mental retardasyon.

Preeklampsi anneyi olduğu kadar fetusu da etkileyerek fetal morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır . Preeklampside fetal komplikasyonlar gebelik haftasına, hastalığın şiddetine ve ek medikal problemleri varlığına bağlı olduğu öne sürülür .

### **1.6. HELLP SENDROMU**

Preeklampsi veya eklampsinin seyri sırasında, endotel disfonksiyonu sonucunda ortaya çıkan, çoklu-organ yetmezliği ve mikroanjiopatik hemoliz ile seyreden ağır bir tablodur. İlk defa Weinstein tarafından HELLP sendromu olarak tanımlanmış HELLP; Hemolysis Elevated Liver Enzymes ve Low Platelet'in baş harfleriyle adlandırılan, intravasküler hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterizedir .

Hellp sendromu muhtemelen preeklampsinin şiddetli bir formunu temsil etmektedir. Ancak hellp ve preeklampsi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Çünkü Hellp sendromlu hastaların %15-20 sinde hipertansiyon ve proteinüri saptanmamıştır .

## **İNSİDANS**

HELLP genel olarak gebeliklerin %0,1 ila %0,8 oranında, ağır preeklampsisi ve eklampsisi olan kadınların %10 ile %20 arasında gelişir.

Vakaların %70'i doğumdan önce ve çoğunlukla 27. ve 37. gebelik haftaları arasında gözlenir. Kalan %30'unda ise doğum sonrası genellikle 48 saatte gelişir, fakat nadiren 7 gün kadar geç ortaya çıkabilir.

HELLP sendromu öyküsü olan kadınların kızkardeşleri ve kızlarında da artmış risk söz konusudur (33). HELLP sendromu ile ilgili genetik varyantlarla ilişkili artmış risk bulunmuştur. Ama şu an için klinik yönetimde bunun yeri yoktur. Preeklampsinin aksine nulliparite HELLP sendromu için bir risk faktörü değildir. HELLP sendromunda etkilenen hastaların yarısından fazlası multipardır.

## **HELLP SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİ**

Şiddetli preeklampsili hastaların neden HELLP sendromu geliştirdikleri hala belirsizdir. HELLP sendromunun patogenezi bilinmemektedir. HELLP gelişen hastalarda muhtemelen daha fazla endotelial hasar meydana gelmektedir ve sonuç olarak koagülasyon sistemi daha fazla aktive olmaktadır.

Paternoser ve ark. HELLP sendromlu hastalarla normotansif preeklampsili hastaları karşılaştırmışlar ve HELLP sendromlu hastalarda sınırlanmış DIC'e ait kanıtlar bulmuşlardır. Plazma fibronektin, D-Dimer, Protein C ve Protein S seviyelerinde bariz düşüş, antitrombin-III seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir (34).

Plateletlerle oldukça reaktif olan vWF multimerlerinin salınımı, HELLP sendromundaki tüketime bağlı trombositopeni ve trombotik mikroanjiopatiji açıklamaktadır. Ayrıca trombositopeni, plateletlerin yıkımına veya tüketimine de bağlanmıştır. HELLP sendromundaki hemoliz; mikroanjiopatik hemolitik anemidir.

Eculizumab ile ciddi erken HELLP sendromunun tedavi edildiği vakalar bildirilmiştir. Eculizumab kompleman protein c5 inhibitörü olup belirgin klinik iyileşme

sağlamasının yanında 16 gün süreyle kullanımda laboratuvar parametrelerinde tam olarak iyileşme sağlamıştır(35).

## **KLİNİK VE TANI**

En sık semptom sağ üst kadranda veya sternum altında karın ağrısı ve epigastrik hassasiyettir. Birçok hastada bulantı, kusma, halsizlik, yüksek AST ve LDH değerleriyle nonspesifik viral hastalık veya viral hepatitle karışabilir. Daha az görülen belirtileri baş ağrısı, görme değişiklikleri, sarılık ve asitdir.

Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140 / 90$  mmHg) ve proteinüri vakalarının yaklaşık %85'inde mevcuttur. Ancak hipertansiyon ve proteinüri bazı şiddetli HELLP sendromlu kadınlarda mevcut olmayabilir. Belirti ve bulgular genellikle gebeliğin 28 ile 36 haftasında gelişmektedir fakat ikinci trimester ve postpartum başlangıçlı da yaygındır.

HELLP sendromunun klinik semptomları ve sıklıkları aşağıdaki gibidir;

- Huzursuzluk %90.
- Bulantı, kusma %36-50.
- Epigastrik ağrı %65-90.
- Sağ üst kadranda hassasiyet %80.
- Baş ağrısı %38.
- Sarılık %5.
- Hipertansiyon %80.
- Görme bozukluğu %6.

## **SINIFLAMA**

HELLP sendromunda görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı ile ifade edilen laboratuvar anormalliklerin sayısı ile ilgilidir. Sibai'nin HELLP sendromu tanısı için genel yaklaşımı;

- 1) Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi ,
- 2) Yükselmiş AST seviyesi (70 U/L),

3)  $<100.000/ \text{ mm}^3$  az trombosit sayısı seklindedir. Bu sistemde hastalar bir ya da iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar.

### **1.7. PREEKLAMPSİ VE BÖBREK**

Proteinüri preeklampsinin kardinal bulgularından biri olarak kabul görmektedir. ACOG 2013 (Task Force on Hypertension in Pregnancy) bülteninde preeklampsinin tanısında proteinüriye bağımlılığı elimine etti (1). İdrarda artan protein atılımı geç bulgu olabilir. Ancak preeklampsisi ilerledikçe genellikle artar.

Normal bir gebelikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) yaklaşık olarak %50 oranında artarken, renal plazma akımındaki artış %45'tir. Sodyumun tübüler reabsorpsiyonu, hormonal değişikliklere ve artan GFR'ye bağlı olarak artmıştır. Renal klirensteki artış, serum ürik asit konsantrasyonunda yaklaşık %25 oranında düşmeye neden olmaktadır. Preeklampside hem renal perfüzyon hem de GFR düşmekte, plazma ürik asit ve üriner sodyum yükselirken, üriner kalsiyum tübüler reabsorpsiyondan dolayı azalmaktadır. Son çalışmalar erken gebelik dönemlerinde serum ürik asit ve üriner kalsiyum/ kreatinin oranının pozitif prediktif değerinin düşük olduğunu göstermiştir (37).

Preeklampsi gebelerde glomerüller genişlemiş ve solgundur. Kapillerler değişken olarak dilate ve kontrakte izlenmiştir. Endotel hücreleri şişmiştir ve bu durum "glomerüler kapiller endotelyozis" olarak adlandırılmaktadır. Genel yaklaşım preeklampsinin lezyonlarının doğumdan sonra tamamen iyileştiği yönündedir. Bu iyileşme hemen doğumdan sonraki ilk haftada olmaktadır.

## ÜRİNER PROTEİN SAPTAMA YÖNTEMLERİ

İdrar testinde kullanılan araçlar (strip, dipstick veya stik olarak da adlandırılmaktadır) genel olarak duyarlılığı düşük olan birer ölçüm yöntemi olduğu kabul edilmektedir. İdrar stikleri ile pratikte kullanıldıkları şekliyle proteinüri derecelendirmesi şu şekilde yapılabilir:

Negatif stik=proteinüri yok,

1+ Stik =30 mg/dl proteinüri,

2+ Stik =100 mg/dl proteinüri,

3+ Stik =300 mg/dl proteinüri,

4+ Stik =2000 mg/dl proteinüri.

Spot idrarda proteinüri ölçümlerinin birçok kısıtlılığı bulunmaktadır. Burada en önemli faktörlerden birisi hastanın hidrasyon durumudur. Örneğin 1 günde 500 mg proteinürisi bulunan bir hastada eğer idrar miktarı günde 500 ml ise spot idrarda stik ile bakılan ölçümde 2+ pozitif sonuç (=100 mg/dl) verirken, aynı hastada idrar hacmi günlük 2500 ml olduğunda spot idrarda stik ile yapılacak ölçümde eser proteinüri sonucunu (=20 mg/dl) verecektir. Klinik yaklaşım belirlenirken günlük pratikte eğer spot idrarda  $\geq 1+$  proteinüri ( $\geq 30$  mg/dl proteinüri) saptanmışsa bu proteinürinin miktarını daha doğru ortaya çıkarabilmek amacıyla 24 saat idrar toplanarak değerlendirilmesi veya spot idrar Pr/Cr oranı saptanarak hastanın klinik durumu ortaya konmaya çalışılmaktadır (38). İdrardaki protein veya albümin miktarının doğru olarak saptanmasında günümüzde üriner Albumin/Kreatinin (A/Kr) ve Protein/Kreatinin (P/Kr) oranları kullanılabilmekte, her iki oran da hastanın hidrasyonundan bağımsız olmaları nedeniyle güvenilir olarak kabul edilmektedir.

ACOG 2013 yılında yayımladığı bültende masif proteinüriyi ağır preeklampsia tanı kriteri olmaktan çıkarmış ve proteinürinin maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkisinin minimal olduğunu ifade etmiştir. Bunun üzerine proteinürinin preeklampsinin tanısında, şiddetinin göstergesinde, maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkisinin olup olmadığına dair tartışma başlamıştır. Biz bu çalışmada proteinürinin maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkisini belirlemeye çalıştık.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

### **Araştırmanın Şekli**

Bu çalışma preeklampsi belirteçlerinin ve düzeylerinin perinatal ve neonatal sonuçlar ile ilişkisinin araştırılması amacıyla yapılmış retrospektif bir çalışmadır.

### **Araştırmanın Yeri**

Araştırma, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan hastaların dosyaları incelendi.

### **Araştırmanın Örneklemi**

Araştırmanın örneklemini, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2012-Ekim 2015 tarihleri arasında başvuran 25-42 haftalık gebeliği olan toplam 200 gebe oluşturdu.

- Kronik hipertansiyon,
- Diabetes mellitus,
- Böbrek hastalığı,
- Karaciğer hastalığı,
- Tromboembolik hastalığı,
- Bilinen trombofilisi,
- Malformasyonlu bebeği,
- Çoğul gebeliği olan, gebeler araştırma kapsamına alınmadı.

Preeklampsi tanısı ve sınıflandırması ACOG Task force on hpyertansion in pregnancy 2013 (1) kriterlerine uygun olarak yapıldı.

Araştırma süresince yukarıda yer alan kriterler uygulanarak, toplam 100 preeklampsi tanısı alan gebe vaka grubuna dahil edildi. Kontrol grubu ise sağlıklı, herhangi bir medikal ve obstetrik komplikasyonu olmayan toplam 100 gebeden oluşturuldu.

## VERİLERİN TOPLANMASI

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Kurulu'ndan onay alındıktan sonra veri toplama aşamasına geçildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerde gebelik haftası, yaş, parite, gravida, kan basıncı ve abortus, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, doğum şekli, maternal hastanede yatış süresi, sezaryen endikasyonu, , plesenta dekolmanı, maternal yatış süresi, ABY(akut böbrek yetmezliği), pulmoner emboli, intrakranial kanama, DIC (disemine intravasküler koagülasyon), kan ve kan ürünleri, plazmaferez ihtiyacı, karaciğer subkapsüler hematomu, dializ, yenidoğan özellikleri; kilo, boy, fetal gelişim kısıtlılığı, apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı, YDYBÜ' nde kalış süresi, yenidoğanın geçici taşipnesi, respiratuar distress sendromu, sepsis, perinatal ex, nekrotizan enterekolit, kayıt edilmiştir. Hastaların (HCT) hematokrit, (HGB) hemoglobin, trombosit, , (ALT) alanin transaminaz, (AST) aspartat transaminaz (LDH) laktat dehidrogenaz , INR, (BUN) kan –üre azotu, kreatinin, (a PTT) aktive parsiyel tromboplastin zamanı, (PT) protrombin zamanı parametreleri retrospektif olarak kayıt edildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta ve kontrol grupları arasında sürekli değişkenler bakımından yapılan karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için Independent samples t-test, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann- Whitney U test kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman rho korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İstatistik analizler SPSS v.22 paket programı ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

## BULGULAR

Ocak 2012 – Ekim 2015 yılları arasında hastanemizde doğum yapmış hastaların dosyaları incelendi ve 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların 100 tanesi sağlıklı sistemik hastalığı bulunmayan kontrol grubunu oluştururken 100 tanesi ise preeklampitik hasta grubunu oluşturdu. Vakalarımızın yaş aralığı 16-42 idi. Preeklampsi belirteçleri ile maternal ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişki analiz edildi. Demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında annelerin gravide, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Preeklampitik grupta ortalama gebelik haftası 35,80 olarak izlendi ( $35,80 \pm 2,76$ ) ve preeklampitik grubun ortalama yaşı 30,37 ( $30,37 \pm 6,14$ ) olarak izlendi (Tablo 1). Bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi. Preeklampsi grubundaki gebelerin sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.

|                      | Kontrol            | Preeklampsi        | p       |
|----------------------|--------------------|--------------------|---------|
|                      | n=100              | n=100              |         |
| Yaş                  | 26,56 $\pm$ 5,19   | 30,37 $\pm$ 6,14   | <0.001* |
| Gebelik haftası      | 38,73 $\pm$ 1.89   | 35,80 $\pm$ 2,76   | <0.001* |
| Sistol               | 107,67 $\pm$ 11,83 | 152,06 $\pm$ 16,14 | <0.001* |
| Diastol              | 66,59 $\pm$ 9,63   | 94,28 $\pm$ 10,83  | <0.001* |
| Parite               | 2(1-10)            | 2(1-5)             | 0.606   |
| Doğum sayısı         | 2(1-6)             | 2(1-5)             | 0.184   |
| Düşük sayısı         | 0(0-2)             | 0(0-2)             | 0.451   |
| Yaşayan bebek sayısı | 2(1-6)             | 2(1-5)             | 0,171   |

Gravida, parite, düşük sayısı ve yaşayan bebek sayısı için ortanca (min-max), diğerleri için ortalama

ve standart sapma hesaplanmıştır. \*  $p < 0,05$  fark istatistiksel olarak anlamlı.

Her iki grup arasında maternal hospitalizasyon süresi , neonatal boy, kilo, apgar skoru değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Neonatal yoğun bakım süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo2).

**Tablo 2.** Grupların Maternal Yatış Süresi ve Perinatal sonuçlarla ilişkisi.

|                                       | <b>Kontrol</b> | <b>Preeklampsi</b> |                   |
|---------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
|                                       | <b>n=100</b>   | <b>n=100</b>       | <b>p</b>          |
| Maternal hospitalizasyon süresi (gün) | 1(1-4)         | 4(1-15)            | <b>&lt;0.001*</b> |
| Yenidoğan boy cm                      | 50,41±2,66     | 46,85±4,52         | <b>&lt;0.001*</b> |
| Yenidoğan kilo gr                     | 3108,06±445.23 | 2455,29±706,36     | <b>&lt;0,001*</b> |
| Apgar skoru                           | 10(9-10)       | 10(3-10)           | <b>&lt;0,001*</b> |
| YDYBÜ kalış süresi (gün)              | 8(2-20)        | 11(1-78)           | 0,154             |

Doğum taburcu intervali, Apgar, YDYBÜ kalış süresi için ortanca (min-max), diğerleri için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır. \*  $p<0,05$  fark istatistiksel olarak anlamlı.

Preeklampsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, Hgb, Hct, Trombosit, INR, AST, LDH değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken. ALT, BUN, Cr ,PT, aPTT değerleri çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ )( Tablo 3).

**Tablo 3.** Grupların Hematolojik Ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.

|                    | <b>Kontrol<br/>n=100</b> | <b>Preeklampsi<br/>n=100</b> | <b>p</b>          |
|--------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|
| Hemoglobin (gr/dL) | 11.85±1,42               | 11.50±1.76                   | 0,130             |
| Hematokrit (%)     | 34,63±3.73               | 34,49±4.82                   | 0,817             |
| Platelet (mm3)     | 230310±75570             | 226780±98610                 | 0,777             |
| AST U/L            | 20,6(10,7-61,9)          | 22,4(9,0-440,0)              | 0,203             |
| ALT U/L            | 10(5-110)                | 12(4-699)                    | <b>0,007*</b>     |
| LDH (U/L)          | 240(10-1481)             | 252(147-831)                 | 0,765             |
| BUN mg/dl          | 7,01±1,60                | 9,74±3,69                    | <b>&lt;0.001*</b> |
| CR mg/dl           | 0.55±0.10                | 0.70±0.19                    | <b>&lt;0.001*</b> |
| Protrombin Zamanı  | 11.79±1.21               | 11.19±1.41                   | <b>0,002*</b>     |
| aPTT               | 29,54±2,76               | 28,53±3.68                   | <b>0,030*</b>     |
| INR                | 0.92±0.10                | 0.90±0.0,9                   | 0.181             |

ALT, AST, LDH için ortanca (min-max), diğerleri için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır.

\* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Preeklampsi grubunda normal doğum oranı % 18 iken kontrol grubunda % 75 olarak izlenmiştir. Preeklampsi grubunda %82 kontrol grubunda %25 oranında sezaryan ile doğum izlenmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Sezaryan endikasyonları karşılaştırıldığında kontrol grubunda dekolman plasenta saptanmaz iken preeklampşik grupta %3,4 oranında saptanmıştır. Preeklampşik grupta fetal distress nedeni ile alınan sezaryan oranı %23,2 iken kontrol grubunda %12 olarak saptanmıştır. (p<0.05) (Tablo 4).

**Tablo 4.**Grupların Doğum Şekline Göre Dağılımı

|                          |                    | <b>Kontrol</b> |          | <b>Preeklampsi</b> |          | <b>Toplam</b> |          | <b>p</b>          |
|--------------------------|--------------------|----------------|----------|--------------------|----------|---------------|----------|-------------------|
|                          |                    | <b>n</b>       | <b>%</b> | <b>n</b>           | <b>%</b> | <b>n</b>      | <b>%</b> |                   |
| Normal doğum.            |                    | 75             | 75       | 18                 | 18       | 93            | 46,5     | <b>&lt;0.001*</b> |
| Sezaryen                 |                    | 25             | 25       | 82                 | 82       | 107           | 53,5     |                   |
|                          | preeklampsi        | 0              | 0        | 43                 | 52,4     | 43            | 21,5     |                   |
|                          | İlerlemeyen travay | 4              | 16       | 3                  | 3,7      | 7             | 3,5      |                   |
|                          | Fetaldistres       | 3              | 12       | 19                 | 23,2     | 22            | 11       | -                 |
| Sezaryen endikasyonu     | Eski Sectio        | 15             | 60       | 11                 | 13,4     | 26            | 13       |                   |
|                          | Dekolman           | -              | -        | 3                  | 3,7      | 3             | 1,5      |                   |
|                          | Eklampsi           | -              | -        | 2                  | 2,4      | 2             | 1        |                   |
|                          | Help               | -              | -        | 1                  | 1,2      | 1             | 0,5      |                   |
| Geliş anomalisi          |                    | 1              | 4        | 0                  | 0        | 1             | 0,5      |                   |
| Sefalopelvik uygunsuzluk |                    | 2              | 8        | 0                  | 0        | 2             | 1        |                   |

\* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Preeklampitik grupta antihipertansif kullanım oranı %53 olarak izlenmiştir. Tüm hasta grubunda maternal mortalite, kontrol grubunda maternal morbidite izlenmedi. Preeklampitik grupta % 4 oranında dekolman plasenta izlenmiştir. Preeklampitik gebelerin % 4' u eklampsiye ve % 2' si HEELP sendromuna pregresyon göstermiştir ( Tablo 5).

**Tablo 5.** Grupların morbiditelerinin karşılaştırılması

|                                             |     | Kontrol |      | Preeklampsi |    | Toplam |      | p       |
|---------------------------------------------|-----|---------|------|-------------|----|--------|------|---------|
|                                             |     | n       | %    | n           | %  | n      | %    |         |
| Antihipertansif tedavi                      | Yok | 100     | 100  | 53          | 53 | 153    | 76,5 | <0.001* |
|                                             | Var | -       | -    | 47          | 47 | 47     | 23,5 |         |
| DIC                                         |     | -       | -    | -           | -  | -      | -    |         |
| ABY                                         |     | -       | -    | -           | -  | -      | -    |         |
| Pulmoneremboli                              |     | -       | -    | -           | -  | -      | -    |         |
| IKK                                         |     | -       | -    | -           | -  | -      | -    |         |
| Subkapsülerhematom                          |     | -       | -    | -           | -  | -      | -    |         |
| Dekolman plasenta                           |     | -       | -    | 4           | 4  | 4      | 2    | 0,121*  |
| Eklampsi                                    | Yok | 100     | 100. | 96          | 96 | 196    | 98   | 0,121   |
|                                             | Var | -       | .-   | 4           | 4  | 4      | 2    |         |
| Kan Ve Kan Ürünleri Replasmanı <sup>#</sup> | Yok | 97      | 97   | 94          | 94 | 191    | 95,5 | 0,498   |
|                                             | Var | 3       | 3    | 6           | 6  | 9      | 4,5  |         |
| HELLP                                       | -   | -       | -    | 2           | 2  | 2      | 2    | 0,497   |

\* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Kontrol grubunda FGK izlenmezken preeklampitik grupta % 9 oranında FGK izlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı kontrol grubunda %8 ve preeklampitik grupta %38'di. Prematürite preeklampitik grupta % 67 kontrol grubunda %14 , RDS preeklampitik grupta %11 ve kontrol grubunda %3 ,YDGT preeklampitik grupta % 11 ve kontrol grubunda %4, sepsis preeklampitik grupta %33 ve kontrol grubunda %6 ,NEC hem preeklampitik grupta hem kontrol grubunda %1 oranında saptandı. İstatistiksel açıdan neonatal sonuçlardan FGK, RDS, Sepsis, YDYBÜ ihtiyacı yönünden anlamlı olarak farklı bulundu. (p<0.05) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Grupların yenidoğan sonuçları ile ilişkisi.

|                         |        | Kontrol |     | Preeklampsi |    | Toplam |      | p                 |
|-------------------------|--------|---------|-----|-------------|----|--------|------|-------------------|
|                         |        | n       | %   | n           | %  | n      | %    |                   |
| FGK                     | Yok    | 0       | 100 | 91          | 91 | 19     | 95,5 | <b>0,003*</b>     |
|                         | Var    | 0       | 0   | 9           | 9  | 9      | 4,5  |                   |
| YDYBÜ ihtiyacı          | Yok    | 92      | 92  | 62          | 62 | 154    | 77   | <b>&lt;0,001*</b> |
|                         | Var    | 8       | 8   | 38          | 38 | 46     | 23   |                   |
| Prematürite             | Yok    | 86      | 86  | 33          | 33 | 119    | 59,5 | <b>&lt;0,001*</b> |
|                         | var    | 14      | 14  | 67          | 67 | 81     | 40,5 |                   |
| YDYBÜ yatış endikasyonu | RDS    | 3       | 3   | 11          | 11 | 14     | 7    | <b>0,027*</b>     |
|                         | YDGT   | 4       | 4   | 11          | 11 | 15     | 7,5  | 0,060             |
|                         | NEK    | 1       | 1   | 1           | 1  | 2      | 1    | 0,999             |
|                         | Sepsis | 6       | 6   | 33          | 33 | 39     | 19,5 | <b>&lt;0,001*</b> |

\* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

**Tablo 7.** Proteinüri ile preeklampitik hastaların demografik özellikleri arasındaki korelasyon.

|                |          |                  |
|----------------|----------|------------------|
| Sistol         | r=-0,024 | p=0,812          |
| Diastol        | r=-0,024 | p=0,812          |
| Yaş            | r=-0.271 | <b>p=0.006*</b>  |
| Gebelikhaftası | r=-0.112 | p=0.266          |
| Gebelik sayısı | r=-0.198 | <b>p=0.048 *</b> |
| Doğum sayısı   | r=-0.213 | <b>p=0.033*</b>  |
| Düşük sayısı   | r=0.007  | p=0.0945         |
| Yaşayan sayısı | r=-0.218 | <b>p=0,029*</b>  |

Sadece preeklampsi (n=100) grubunda hesaplanmıştır.\* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Preeklampsia grubunda tüm ölçümlerin proteinüri miktarı ile korelasyonu Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Preeklampsik grup incelendiğinde proteinürinin arttıkça düşük sayısının ve diastolik kan basıncının arttığı görülmüş ama istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Proteinüri azaldıkça gravidanın , gebenin yaşının, pariteni, yaşayan çocuk sayısının arttığı gözlemlenmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlıdır.(tablo 7)

Hematolojik parametrelere bakıldığında proteinüri arttıkça LDH, BUN, aPTT değerlerinin arttığı görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlıdır. Proteinüri azaldıkça INR artmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmaktadır.

Tüm ölçümler arasından en yüksek korelasyon, INR, gebelik yaşı, BUN arasında gözlemlenmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8.** Proteinüri İle Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon

| Ölçümler                           | Proteinüri miktarı       |
|------------------------------------|--------------------------|
| Hemoglobin (gr/dl)                 | r=0,080 p=.0,430         |
| Hematokrit (%)                     | r=0,055 p=0,589          |
| Platelet (mm3)                     | r=0,029 p=0,777          |
| Astu/l                             | r=-0,028 p=0,784         |
| Altı/l                             | r=-0,063 p=0,534         |
| Laktik dehidrogenaz (u/l)          | r=0,233 <b>p=0,020*</b>  |
| Bun mg/dl                          | r=0,267 <b>p=0,007*</b>  |
| Kreatinin mg/dl                    | r=0,053 p=0,598          |
| Protrombin zamanı                  | r=-0,192 p=0,056         |
| Aktive parsieltromboplastin zamanı | r=0,203 <b>p=0,043*</b>  |
| Inr                                | r=-0,292 <b>p=0,003*</b> |

Sadece preeklampsia (n=100) grubunda hesaplanmıştır. \* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Preeklampitik grupta proteinüri ile yenidoğan boy ( $r=-0.106$ ), yenidoğan kilo ( $r=-0.195$ ), apgar skoru ( $r=-0.154$ ), maternal hospitalizasyon ( $r=-0.068$ ) arasında negatif korelasyon, YDYBÜ kalış süresi ile pozitif korelasyon izlenmiştir ama istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Tablo 9).

**Tablo 9.** Proteinüri miktarı ile Maternal ve Neonatal Sonuçlar Arasındaki Korelasyon

| Proteinüri miktarı     |            |           |
|------------------------|------------|-----------|
| Maternal yatış (gün)   | $r=-0.068$ | $p=0.501$ |
| Yenidoğan boy cm       | $r=-0.106$ | $p=0.292$ |
| Yenidoğan kilo gr      | $r=-0.195$ | $p=0.051$ |
| Apgar skoru            | $r=-0.154$ | $p=0.126$ |
| Yenidoğan yatışı (gün) | $r=.0.123$ | $p=0.461$ |

Sadece preeklampsi (n=100) grubunda hesaplanmıştır.\*  $p<0.05$  fark istatistiksel olarak anlamlı.

YDYBÜ ihtiyacı olan bebeklerin % 82,6' u preeklampitik, %40,3 u kontrol grubundaki gebelerin bebekleriydi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

YDYBÜ ihtiyacı olan bebeklerin %82,6 ü sezeryan ile doğdu YDYBÜ ihtiyacı olmayan bebeklerde sezeryan oranı %44,8' du ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). YDYBÜİ olan bebeklerin annelerinin %56,5 si ve YDYBÜİ olmayan bebeklerin annelerinin %13,6 i antihipertansif tedavi aldı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

YDYBÜİ olan bebeklerin %15,2 sinde FGK saptanırken %84,8' inde saptanmadı. fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p<0.05$ ). YDBÜİ olan bebeklerin %6,5 u eklampsi geçirdi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10.** Maternal Morbidite ve FGK'nınYenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı İle İlişkisi.

|                        |          | Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı |      |            |      | p       |
|------------------------|----------|---------------------------------|------|------------|------|---------|
|                        |          | Yok (n=154)                     |      | Var (n=46) |      |         |
|                        |          | n                               | %    | n          | %    |         |
| Kontrol                |          | 92                              | 59,7 | 8          | 17,4 | <0,001* |
| Preeklampsi            |          | 62                              | 40,3 | 38         | 82,6 |         |
| Doğum tipi             | normal   | 85                              | 55,2 | 8          | 17,4 | <0,001* |
|                        | Sezaryen | 69                              | 44,8 | 38         | 82,6 |         |
| Antihipertansif tedavi |          | 21                              | 13,6 | 26         | 56,5 | <0,001* |
| FGK                    |          | 2                               | 1,3  | 7          | 15,2 | <0,001* |
| Eklampsi               |          | 1                               | 0,6  | 3          | 6,5  | 0,039*  |
| Kan ürünleri replasman |          | 5                               | 3,2  | 4          | 8,7  | 0,215   |

\* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Antihipertansif tedavi alan 34 hafta altındakilerin oranı %71,4 'dü ve 34 hafta ve üzerindeki oranı 17,9 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 11).Fetal gelişim kısıtlılığı izlenen olguların % 19' u 34 hafta altında idi. (Tablo 11)

**Tablo 11.**Maternal Morbiditenin ve FGK 'nın Gebelik Haftası ile İlişkisi

|             |              | Gebelik Haftası      |            |                     |            | p       |
|-------------|--------------|----------------------|------------|---------------------|------------|---------|
|             |              | >=34hafta<br>(n=179) |            | <34 hafta<br>(n=21) |            |         |
|             |              | n                    | Yüzde<br>% | n                   | Yüzde<br>% |         |
| Kontrol     |              | 98                   | 54,7       | 2                   | 9,5        | <0,001* |
| Preeklampsi |              | 81                   | 45,3       | 19                  | 90,5       |         |
| Doğum tipi  | Normal Doğum | 91                   | 50,8       | 2                   | 9,5        | <0,001* |
|             | Sezaryen     | 88                   | 49,2       | 19                  | 90,5       |         |

|                  |     |       |    |       |                   |
|------------------|-----|-------|----|-------|-------------------|
| tedavi           |     |       |    |       | <b>&lt;0,001*</b> |
|                  | 32  | 17,9  | 15 | 71,4  |                   |
| FGK              | 5   | 2,8   | 4  | 19    | <b>&lt;0,008*</b> |
| Eklampsi         | 3   | 1,7   | 1  | 4,8   | 0,361             |
| Kan ürünleri Yok | 103 | 86,55 | 3  | 27,27 | <b>&lt;0,001*</b> |
| replasman Var    | 16  | 13,45 | 8  | 72,73 |                   |

\* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Proteinüri düzeyi +1 olan hastaların sezaryen oranı % 87,5 +2 olan %75,7 ve +3 olan hastaların % 85,7' idi, normal doğum oranı 1+ olan hastanın %14,3 +2 olanın %24,3 +3 olanın %14,3 olarak saptandı(p=451)(Tablo 12).

Proteinüri düzeyi +1 olan gebelerin %42,9'u, +2 olan gebenin %40,5 ve +3 olan hastaların %' 57,1 inde antihipertansif tedavi ihtiyacı mevcuttu(p=323)(Tablo 12).

Proteinüri düzeyi +1 olan hastaların %3,6 sında +2 olan hastaların %8,1 inde ve +3 olan hastaların %14,3 ünde FGK izlendi(p=0,333)(Tablo 12).

**Tablo 12** Proteinüri Düzeyleri ile Maternal Morbidite ve neonatal sonuçlar arasındaki korelasyon.

|                        | <b>PROT 1+<br/>(n=28)</b> |          | <b>PROT 2+<br/>(n=37)</b> |          | <b>PROT 3+<br/>(n=35)</b> |          | <b>p</b> |
|------------------------|---------------------------|----------|---------------------------|----------|---------------------------|----------|----------|
|                        | <b>n</b>                  | <b>%</b> | <b>n</b>                  | <b>%</b> | <b>n</b>                  | <b>%</b> |          |
| Normal doğum           | 4                         | 14,3     | 9                         | 24,3     | 5                         | 14,3     | 0,451    |
| Sezaryen               | 24                        | 85,7     | 28                        | 75,7     | 30                        | 85,7     |          |
| Plasenta dekolmanı     | 0                         | 0        | 1                         | 2,7      | 3                         | 8,6      | 0,312    |
| DIC                    | ---                       |          | ---                       |          | ---                       |          | ---      |
| ABY                    | ---                       |          | ---                       |          | ---                       |          | ---      |
| Pulmoner emboli        | ---                       |          | ---                       |          | ---                       |          | ---      |
| İntrakraniyal kanama   | ---                       |          | ---                       |          | ---                       |          | ---      |
| Subkapsüler hematom    | ---                       |          | ---                       |          | ---                       |          | ---      |
| Dializ                 | ---                       |          | ---                       |          | ---                       |          | ---      |
| Kan ürünü replasmanı   | 1                         | 3,6      | 1                         | 2,7      | 4                         | 11,4     | 0,319    |
| Afarez                 | ---                       |          | ---                       |          | ---                       |          | ---      |
| Antihipertansif tedavi | 12                        | 42,9     | 15                        | 40,5     | 50                        | 57,1     | 0,323    |

|                |     |      |     |      |     |      |               |
|----------------|-----|------|-----|------|-----|------|---------------|
| FGR            | 1   | 3,6  | 3   | 8,1  | 5   | 14,3 | 0,333         |
| RDS            | 2   | 7,1  | 4   | 10,8 | 5   | 14,3 | 0,613         |
| YDGT           | 5   | 17,9 | 2   | 5,4  | 4   | 11,4 | 0,270         |
| Sespsis        | 5   | 17,9 | 12  | 32,4 | 16  | 45,7 | 0,065         |
| NEC            | 0   | 0,0  | 1   | 2,7  | 0   | 0,0  | 0,423         |
| Perinatal ex   | --- |      | --- |      | --- |      | ---           |
| YDYBÜ ihtiyacı | 8   | 28,6 | 10  | 27,0 | 20  | 57,1 | <b>0,015*</b> |
| Prematürite    | 19  | 67,9 | 22  | 59,5 | 26  | 74,3 | 0,406         |
| Eklampsi       | 0   | 0,0  | 0   | 0,0  | 4   | 11,4 | <b>0,018*</b> |
| HELP           | 0   | 0,0  | 2   | 5,4  | 0   | 0,0  | 0,329         |

\*  $p<0,05$  fark istatistiksel olarak anlamlı.

Preeklampsinin şiddetini değerlendirmek için kullanılan parametrelerin maternal ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişki analiz edildi. Proteinüri ile en güçlü korelasyon INR( $r=-0,292$   $p=0,003$ ) arasında ve negatif korelasyon izlenmiştir ve sırasıyla BUN( $r=0,267$   $p=0,007$ ), LDH( $r=0,233$   $p=0,020$ ), PTT ( $r=0,203$   $p=0,043$ ) arasında pozitif ve anlamlı korelasyon izlenmiştir. ( $p<0.05$ )( Tablo 13).

Yenidoğan ağırlığı ile en güçlü negatif korelasyon BUN değerinde saptandı. ( $r=-0,463$   $p<0,001$ ). Cr( $r=0,355$   $p<0,001$ ), LDH( $r=-0,327$   $p=0,001$ ), ALT( $r=-0,318$   $p=0,001$ ), AST( $r=-0,312$   $p=0,002$ ), sistolik kan basıncı ( $r=-0,285$   $p=0,004$ ), diastolik kan basıncı ( $r=-0,251$   $p=0,012$ ) ile de BUN değerinden daha zayıf olarak negatif korelasyon gücü ve PT( $r=0,328$   $p=0,001$ ), INR( $r=0,392$   $p<0,001$ ) ile pozitif anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ) ( Tablo 13).

Yenidoğanın 5. dakika apgar skoru ile en güçlü pozitif korelasyonu PT( $r=0,340$   $p=0,001$ ) arasında gösterdiği saptanmıştır ( $r=0,340$   $p=0,001$ ) .(Tablo 13) Yenidoğan yatış süresi ile en anlamlı pozitif korelasyon BUN( $r=0,404$   $p=0,012$ ) değeri ile negatif korelasyon ise PT( $r=0,347$   $p=0,033$ ) değerinde saptanmıştır.(tablo 13). Maternal yatış süresi ile anlamlı negatif korelasyon INR ( $r=-0,201$   $p=0,045$ ) arasında saptanmıştır.

Yenidoğan boyu ile sistolik kan basıncı ( $r=-0,313$   $p=0,002$ ), diastolik kan basıncı ( $r=-0,208$   $p=0,038$ ), AST ( $r=-0,258$   $p=0,009$ ), ALT ( $r=-0,287$   $p=0,004$ ), BUN ( $r=-0,309$   $p=0,002$ ), CR ( $r=-0,241$   $p=0,016$ ) arasında negatif anlamlı korelasyon, PT ( $r=0,227$   $p=0,023$ ), ve INR ( $r=0,277$   $p=0,005$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür.

**Tablo 13.** Preeklampsinin Şiddetini Değerlendirmek İçin Kullanılan Parametrelerin Maternal ve Neonatal Sonuçlar İle Korelasyonları

| Genel                          |   | Sistol       | Diastol      | Hgb<br>(gr/dL) | Hct(%)       | PLT<br>(mm3) | ASTU/L       | ALTU/L       | LDH<br>(U/L) | BUN<br>mg/dl     | Cr mg/dl         | PT           | PTT          | INR              |
|--------------------------------|---|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------|------------------|--------------|--------------|------------------|
| Proteinüri<br>miktarı(n=100)   | r | -0,024       | 0,135        | 0,080          | 0,055        | 0,029        | -0,028       | -0,063       | 0,233        | 0,267            | 0,053            | -0,192       | 0,203        | -0292            |
|                                | p | 0,812        | 0,180        | 0,430          | 0,589        | 0,777        | 0,784        | 0,534        | <b>0,020</b> | <b>0,007</b>     | 0,589            | 0,056        | <b>0,043</b> | <b>0,003</b>     |
| Maternal yatış<br>(gün)(n=100) | r | 0,192        | 0,052        | -0,071         | -0,069       | -0,068       | 0,073        | -0,002       | 0,098        | 0,017            | 0,017            | -0,107       | -0,106       | -201             |
|                                | p | 0,056        | 0,606        | 0,481          | 0,495        | 0,502        | 0,473        | 0,982        | 0,624        | 0,331            | 0,864            | 0,289        | 0,295        | <b>0,045</b>     |
| Yenidoğanboycm<br>(n=100)      | r | -0,313       | -0,208       | -0,192         | -0,129       | 0,011        | -0,258       | -0,287       | -0,184       | -0,309           | -0,241           | 0,227        | -0,023       | 0,277            |
|                                | p | <b>0,002</b> | <b>0,038</b> | 0,056          | 0,200        | 0,911        | <b>0,009</b> | <b>0,004</b> | 0,066        | <b>0,002</b>     | <b>0,016</b>     | <b>0,023</b> | 0,820        | <b>0,005</b>     |
| Yenidoğan kilo<br>gr.(n=100)   | r | -0,285       | -0,251       | -0,143         | -0,090       | 0,068        | -0,312       | -0,318       | -0,327       | -0,463           | -0,355           | 0,328        | -0,073       | 0,392            |
|                                | p | <b>0,004</b> | <b>0,012</b> | 0,156          | 0,371        | 0,500        | <b>0,002</b> | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,001</b> | 0,469        | <b>&lt;0,001</b> |
| Apgar skoru.<br>(n=100)        | r | -0,048       | -0,102       | 0,228          | -0,212       | 0,094        | -0,213       | -0,260       | -0,156       | -0,234           | -0,203           | 0,340        | 0,053        | 0,249            |
|                                | p | 0,634        | 0,315        | <b>0,022</b>   | <b>0,034</b> | 0,350        | <b>0,033</b> | <b>0,009</b> | 0,121        | <b>0,019</b>     | <b>0,043</b>     | <b>0,001</b> | 0,603        | <b>0,012</b>     |
| YDYBÜ yatışı<br>(gün)(n=38)    | r | 0,261        | 0,250        | 0,168          | 0,195        | 0,094        | -0,005       | 0,189        | 0,031        | 0,404            | 0,263            | -0,347       | -0,141       | -0,299           |
|                                | p | 0,113        | 0,130        | 0,313          | 0,241        | 0,576        | 0,976        | 0,256        | 0,853        | <b>0,012</b>     | 0,110            | <b>0,033</b> | 0,400        | 0,068            |

\* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

FGK olan ve olmayan olgular preeklampsisi belirteçleri arasında karşılaştırıldığında, grupların maternal serum BUN ve INR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo14).

**Tablo 14.** FGK olan ve olmayan grupların hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasındaki farkların analizi.

|                              | FGK             |                  | p             |
|------------------------------|-----------------|------------------|---------------|
|                              | Yok<br>(n=191)  | Var<br>(n=9)     |               |
| Hematokrit (%)               | 34,52±4,34      | 35,52±3,30       | 0,495         |
| Trombosit (mm <sup>3</sup> ) | 226760±88050    | 266440 ± 72530   | 0,185         |
| AST U/L                      | 20,8(9,0-440,0) | 30,0(15,0-148,0) | 0,183         |
| ALT U/L                      | 11(4-699)       | 17(7-377)        | 0,156         |
| Laktik Dehidrogenaz<br>(U/L) | 241(10-1481)    | 288(168-664)     | 0,176         |
| Hemoglobin                   | 11,65±1,62      | 12,14±1.24       | 0,373         |
| BUN mg/dl                    | 8,26±33,13      | 10,68±2,87       | <b>0,037*</b> |
| CR mg/dl                     | 0.62±0,17       | 0.70±0,14        | 0,162         |
| Protrombin Zamanı            | 11.51±1.36      | 11.03±0,94       | 0,298         |
| aPTT                         | 29,01±3,35      | 29,48±1,46       | 0,680         |
| INR                          | 0.91±0,10       | 0.85±0,06        | <b>0,047*</b> |

ALT, AST, LDH için ortanca (min-max), diğerleri için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır.

\*  $p<0,05$  fark istatistiksel olarak anlamlı

Kan ürünleri replasman ihtiyacı ile preeklampsinin hematolojik ve biyokimyasal belirteçleri arasındaki ilişki analiz edildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark Hgb ve Hct arasında izlenmiştir ( $p<0.05$ )(Tablo15).

**Tablo 15.** Kan Ürünleri Replasman Olan ve Olmayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümleri Arasındaki Farkların Analizi.

|                                | Kan ve kan ürünü replasmanı |                 | P       |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|---------|
|                                | Yok<br>(n=191)              | Var<br>(n=9)    |         |
| Hemoglobin (gr/dL)             | 11,78±1,49                  | 9,57±2,54       | <0.001* |
| Hematokrit (%)                 | 34,80±4,08                  | 29,47±5,75      | <0.001* |
| Platelet (mm3)                 | 226600±81000                | 269780±82380    | 0,499   |
| ASTU/L                         | 20,8(9,0-440,0)             | 24,0(15,2-71,2) | 0,699   |
| ALTU/L                         | 11(4-699)                   | 10(5-54)        | 0,667   |
| LDH (U/L)                      | 244(10-1481)                | 268(178-722)    | 0,242   |
| BUNmg/dl                       | 8,36±3,10                   | 8,62±4,27       | 0,807   |
| CRmg/dl <sup>+</sup>           | 0.63±0.17                   | 0,63±0,13       | 0,954   |
| Protrombin Zamanı <sup>+</sup> | 11,46±1.31                  | 12,21±1.80      | 0,099   |
| aPTT <sup>+</sup>              | 29,02±3,26                  | 29,44±3,85      | 0,703   |
| INR <sup>+</sup>               | 0.91±0.10                   | 0,97±0,13       | 0,066   |

ALT, AST, LDH için ortanca (min-max), diğerleri için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır. \* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

YDYBÜİ olan ve olmayan bebeklerin annelerinin hematolojik ve biyokimyasal ölçümleri analizinde, YDYBÜİ olan grupta ALT, AST, LDH, BUN, Cr ve proteinüri değerleri istatistik açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.005) (Tablo16).

**Tablo 16.** Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri arasındaki farkların analizi.

|                    | Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı |                  |         |
|--------------------|---------------------------------|------------------|---------|
|                    | Yok<br>(n=154)                  | Var<br>(n=46)    | P       |
| Hemoglobin (gr/dL) | 11,68±1,51                      | 11,65±1,91       | 0,887   |
| Hematokrit (%)     | 34,61±4,02                      | 34,41±5,17       | 0.810   |
| Trombosit(mm3)     | 235160±86040                    | 206410±90290     | 0.051   |
| ASTU/L             | 20,0(9,0-148,0)                 | 27,3(12,2-440,0) | <0,001* |
| ALTU/L             | 10(4-377)                       | 14(5-699)        | 0,001*  |
| LDH (U/L)          | 233(10-1481)                    | 317(154-831)     | <0,001* |
| BUNmg/dl           | 7,77±2.46                       | 10,38±4,23       | <0,001* |
| CRmg/dl            | 0.59±0.16                       | 0.73±0.16        | <0,001* |
| PT                 | 11.61±1.13                      | 11.10±1.84       | 0.081   |
| aPTT               | 28,98±2.94                      | 29,22±4,26       | 0.661   |
| INR                | 0.91±0.09                       | 0.91±0.12        | 0.786   |

ALT, AST, LDH için ortanca (min-max), diğerleri için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır. \* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

## TARTIŞMA

Preeklampsia fetal ve neonatal morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörü olması yanı sıra maternal morbidite ve mortalite açısından da önemli bir risk faktörüdür. Etyolojisi ve patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen artmış sistemik inflamatuvar cevaba sekonder gelişen yaygın vasküler endotelial disfonksiyonun ve trofoblastların spiral arterlere yetersiz invazyonunun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Proteinürinin nefron düzeyindeki endotel harabiyetini gösteren bir bulgu olduğu kabul edilmektedir. Sistemik vasküler direnç artışının göstergesi kan basıncı artışı ile beraber harabiyete uğramış glomerüler bazal membran sonucu açığa çıkan proteinüri; preeklampsia tanısında ve hastalığın şiddetini belirlemede kullanılan belirteçlerden biri idi.

Son yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak ACOG 2013 yılında yayımladığı bültende proteinürinin maternal ve perinatal sonuçlarla ilişkisinin minimal olduğunu belirtmiş ve masif proteinüri seviyesininin ağır preeklampsia tanı kriteri olmaktan çıkarılmasını önermiştir (1). Böylelikle proteinüri miktarının preeklampsinin şiddetini belirlemede belirteç olarak tartışılır hale gelmiştir. Preeklampsia belirteçlerinin ve düzeylerinin maternal ve neonatal sonuçlarına etkisinin araştırıldığı bu tezde proteinürinin rolünü açığa çıkarmaya çalıştık.

Hall ve ark. 2002 yılında 340 hastayı içeren prospektif bir çalışmada hastaları 24 saatlik idrar sonuçları ile 2 haftada bir takip etmişler ve hastaların %75 inde proteinüri seviyesinin arttığını gözlemlemişler takip sonrası 2gr/dl altındaki proteinürik 257 hasta ile proteinüri miktarı 2gr/dl' nin üzerindeki 83 hastayı karşılaştırmışlar ve maternal sonuçlar arasında anlamlı farklılık gözlemlememişlerdir. Sonuç olarak proteinürinin ve artan düzeyinin gebelik sonuçları ile ilişkisinin olmadığını savunmuşlardır (39). Bu çalışma bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Thorton CE ve ark. Avusturalyada 3. Basamak refere merkezde 670 hastayı içeren bir diğer çalışmada proteinürik preeklampitikler ile nonproteinürik hipertansif hastalıklar arasında maternal ve neonatal sonuçlar analiz edilmiş ve preeklampitik grupta daha yüksek maternal kan basıncı, daha fazla magnezyum sülfat kullanımı gereksinimi daha fazla preterm ve operatif doğum gözlemişlerdir (40). Ancak, bu sonuçlara göre proteinürinin maternal morbidite ve perinatal mortalite için bir belirteç olamayacağını belirtmişlerdir. Proteinürik grupta artmış operatif doğum oranları beklenen komplikasyonların fazlalığının, prodromal bulgular ve doğumun acilen gerçekleştirilmesi ihtiyacından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonucuda bizim çalışmamızla benzerdi.

Schiff, 1996 yılında, Tennessee Üniversitesi'nde yaptığı bir prospektif çalışmasında ağır preeklampsisi olan ve konservatif tedavi görmüş gebelerde protein atılımında artış olduğu ( $> 2\text{g}/24\text{ saat}$ ) ve kadınların en azından  $1/3$  ünün  $5\text{ g}/24\text{ saatlik}$  eşik değerini aştığını tespit etmiştir (41). Proteinüri miktarına göre  $<2\text{ g}/24\text{ saat}$  ve  $\geq 2\text{ g}/24\text{ saat}$  olmak üzere 2 grupta incelemeler yapmış; HELLP sendromu, dekolman plasenta, 5.dakika Apgar skoru( $<6$ ) ve doğuma kadar geçen süreyi benzer bulmuştur. Proteinüri seviyesinin, olumsuz maternal ve fetal sonuçlarda artış ile ilgili önemli bir belirteç olmadığı sonucuna varmıştır. Bu çalışmada bizdeki sonuçları destekler niteliktedir.

Page ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak, proteinüri seviyesi ile olumsuz klinik sonuçlar arasında oransal bir bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Yaklaşık 13000 gebe ile yaptığı prospektif çalışmasında belirgin proteinürinin (dipstick analizinde 2+ yada daha fazla protein) ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği ve neonatal morbidite oranında artış ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (42).

Loi ve arkadaşlarının 2007 yılında, Singapur'da yaptıkları bir çalışmada ağır preeklampsi komplikasyonları araştırılmış ve 24 saatlik idrardaki protein miktarının maternal ve fetal komplikasyonları öngörmeye etkin olması sonucuna varılmıştır (43). Bu çalışmada bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Acunaş ve arkadaşları(44) tarafından yapılan çalışmada, preeklampatik anne bebekleri ile preeklampatik olmayan anne bebekleri neonatal prognoz açısından

karşılaştırılmış preeklampitik annelerin anlamlı olarak daha fazla sezaryen ile doğum yaptıkları görülmüştür. Preeklampitik anne bebeklerinde RDS, polistemi, trombositopeni ve nekrotizan enterokolitin (NEK) daha fazla görüldüğü ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve prognozlarının benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada bizimdeki sonuçlarla benzerdi.

Belirtildiği gibi preeklampitik gebelerin tek tedavilerinin doğum olması ve bunun fetal ve maternal mortalitenin önlenmesinde önemli bir yöntem olarak kullanılması günümüzde daha başka sorunların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bunlar içerisinde iyatrojenik prematürite en önemli sorun olarak göze çarpmaktadır. Preeklampitik anne bebeklerinin tedavi yaklaşımlarının büyük bir kısmını prematürite ve prematüre bebeklerin yaşadığı sorunları oluşturur. Bu nedenle prematüre bebeklerin yaşadığı klinik sorunların bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması preeklampitik anne bebeklerinin mortalite ve morbiditesini azaltması bakımından önemlidir.

Wijnberger ve arkadaşlarının (45) yaptıkları; preeklampsisi ve plasental disfonksiyona bağlı olarak gebelerde, artan oksidatif stres ve yetersiz antioksidan savunmanın benzer şekilde prenatal olarak bebekleri de etkilediği, bundan dolayı bu bebeklerde prematürite ile ilgili morbiditelerin (BPD, IVK, NEK gibi) diğer prematürelere oranla daha fazla görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır (285,286,287).

Çetinkaya ve arkadaşlarının (46) yaptığı; preeklampitik anneler ile normotansif annelerin prematüre bebeklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bizim çalışmamızı destekler nitelikte olup preeklampitik anne bebeklerinin doğum ağırlığı ve gebelik süresinin kontrol grubuna göre düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Friedman ve arkadaşlarının (47) yaptığı çalışma bizim çalışmamızı destekler nitelikte olup, 24-35 gestasyonel haftalardaki preeklampitik anne bebekleri ile normotansif anne bebeklerinin karşılaştırılmasında preeklampitik anne bebeklerinin hastanede yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı uzun tespit edilmiştir.

Preeklampside erken dönem fetal komplikasyonlar, çoğunlukla prematürite ve FGK'a bağlı olarak gelişen düşük doğum tartısı, respiratuvar distres sendromu,

bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve perinatal ölümü içermektedir.

ACOG tarafından kabul gören diğer belirteçlerden sistolik-diastolik kan basıncı AST, ALT, LDH, BUN ve Kreatinin yenidoğan kilosuna ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi. Fetusu ve yenidoğanı etkileyen durumlar preterm doğuma bağlı prematürite; abnormal plasantasyon ve uteroplantal vasküler yetersizliğe bağlı FGK, oligohidroamnios, intrauterin asfiksi, fetal distres, respiratuvar distres sendrom ile doğum haftasına göre küçük bebekleri ve dekolman plasentaya bağlı perinatal ölümü içermektedir.

İngilterede 946 hastayı içeren bir çalışmada Bramham ve ark. proteinüri düzeyi 300-500 mg/dl, >500 mg/dl olan preeklampşik gruplarla proteinürisiz gestasyonel hipertansif ve kronik hipertansif grupları maternal ve neonatal sonuçlar açısından karşılaştırmıştır. Proteinüri düzeyi >500 mg/dl den fazla olan grupta artmış prematüre doğum ve <5<sup>th</sup> persentil yenidoğan ağırlığı anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Proteinüri düzeyi 300-500 mg/dl olan grup ile gestasyonel hipertansif ve kronik hipertansif gruplar karşılaştırıldığında proteinürik grupta düşük doğum ağırlığı diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla bulmuşlardır ve 300 mg /dl üzerinde proteinürisi olan hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini ve >500 mg/dl proteinürisi olan hastaların artmış gebelik komplikasyonları ile beraber olduğunu ifade etmişlerdir (48).

Bizim çalışmamızda ise preeklampsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yenidoğan doğum ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görüldüğü fakat preeklampşik hastalar içerisinde proteinüri arttıkça FGK'nın arttığını fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. FGK olan ve olmayan olgular preeklampsi belirteçleri arasından karşılaştırıldığında, grupların maternal serum BUN ve INR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini bulduk.

Gebelik haftalarına göre erken ve geç başlangıçlı preeklampsinin FGK ile ilişkisi analiz edilmiş erken başlangıçlı preeklampsi ile FGK arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulmuşlardır. FGK inkomplet trofoblastik invazyon sonucu gelişen plasental yetmezliğe bağlı gelişebilse de yaygın endotel hasarının bir göstergesi olan proteinüri ile ilişkisi tartışmalıdır.

Preeklampitik grupta %82, kontrol grubunda %25 sezaryen oranı izledik ve preeklampitik grupta sezaryen olan hastaların %52,4'ünün sezaryen endikasyonu preeklampsi oluşturunken kontrol grubunda %60 lik oranla büyük payı eski sezaryenler oluşturmakta idi. Preeklampitik grupta sezaryen oranının artışı istatistiksel olarak anlamlı izledik.

ACOG tarafından kabul gören belirteçlerden proteinüri ile arasındaki ilişki analiz edildiğinde tüm hastalarda LDH, BUN ve aPTT ile proteinüri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

### SONUÇ

2013 yılında ACOG'un yayımladığı raporda son yıllarda yapılmış çalışmalara dayanarak proteinüri miktarının maternal ve neonatal sonuçlara etkisinin minimal olduğu ve bu nedenle proteinüri yokluğunda yeni başlamış hipertansiyonu olan olgularda diğer sistemik bulguların preeklampsi tanısında yer alabileceğini belirtmiştir. Önceki yıllarda Preeklampsi tanısında ve şiddetinde proteinüri önemli bir belirteç iken son yıllarda proteinürinin tanıda, maternal ve neonatal sonuçlardaki rolü tartışmaya açılmıştır.

Eldeki tez çalışmasının sonuçları proteinürinin hem maternal hem de neonatal morbidite ile korelasyon gösterdiğini ancak bu korelasyonun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını ortaya koymaktadır. Bulgularımız preeklampitik hastalarda proteinüri varlığının önemli bir belirteç olduğunu ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını düşündürmektedir. Yapılacak prospektif çalışmaların konunun daha iyi anlaşılmasına ve proteinürinin preeklampitik hastalardaki yeri ile ilgili daha aydınlatıcı sonuçların çıkarılmasına yardımcı olacağı kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1-ACOG 2013 Task Force on Hypertension in Pregnancy

2-Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95:24.

3-Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *J Hypertens* 2011; 29:937.

4-Cunningham FG; Lenevo KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Pregnancy hypertension. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. USA: McGraw-Hill Companies, Inc. ; 2010 p.706-56

5-Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:979.

6-Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:229.e1.

7-Miguil M, Chekairi A. Eclampsia, study of 342 cases. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:103.

8-Mattar, F. and B.M. Sibai, Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 182(2): p. 307-12.

9-Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:193.

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

11-Rovere-Querini, P., et al., Signals of cell death and tissue turnover during physiological pregnancy, pre-eclampsia, and autoimmunity. *Autoimmunity*, 2007. 40(4): p. 290-4.

12-Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355(10):992-1005.

13-Karumanchi, S.A. and F.H. Epstein, Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int*, 2007. 71(10): p. 959-61.

14-Kumru, S. et al, Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006. 124(2): p. 164-7.

- 15-Lunell NO, Nylund LE, Lewander R, Sarby B. Uteroplacental blood flow in preeclampsia measurements with indium-113m and a computer-linked gamma camera. *Clin Exp Hypertens B* 1982; 1(1):105-17.
- 16-Laresgoiti-Servitje E, Gómez-López N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2010;16(5):510-24.
- 17- Dekker G. The partner's role in the etiology in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2002; 57:203-215.
- 18-Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(4):435-47
- 19-Redman CWG, Sargent IL, and Roberts JM, "Immunology of normal pregnancy and preeclampsia," in *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, M.D. Lindheimer, F. G. Cunningham, and J. M. Roberts, Eds., pp. 129–144, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 3rd edition, 2009.
- 20-Moffett A, Hiby SE. How does the maternal immune system contribute to the development of preeclampsia? *Placenta* 2007;28 Suppl A:S51-6
- 21-Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S, et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000;6(1):88-95.
- 22-Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic Determinant of Preeclampsia and Related Pregnancy Disorders. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (1):162-72
- 23-Carr DB, Epplein M, Johnson CO, et al. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:965.
- 24-Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1541-7.
- 25-Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res* 2004; 95:884.
- 26-Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci* 2008; 271:158.
- 27-Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol* 2013; 58:127.
- 28-Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988; 19(3):326-9.
- 29-Ito I, Sakai T, Inagawa S, Utsu M, Bun T. MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *Am J Neuroradiol* 1995;16(6): 1344-6.

- 30-Hauser RA, Lacey DM, Knight MR. Hypertensive encephalopathy. *Arch Neurol* 1988; 45(10):1078-83.
- 31-Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Eclampsia IV. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 May 15;152(2):184-92.
- 32-Govan AD. The pathogenesis of eclamptic lesions. *Pathol Microbiol (Basel)* 1961; 24: 561-75
- 33-Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:758.
- 34-Paternoser DM, Stella A, Simioni P, Musap M, Plebani M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1995 ;50:263-8.
- 35-Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013; 34:201.
- 36-Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, et al. Clinical utility of strictdiagnostic criteria fort he HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:460-4
- 37-Izumi A, Minakami H, Kuwatw T, et al: Calcium-to-creatinin ratio in spot urine samples in early pregnancy and its relation to the development of preeclampsia. *Metabolism, Clinical and Experimental* 1997;46:1107-1108
- 38-Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von DP, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):625-6
- 39-Hall DR1, Odendaal HJ, Steyn DW, Grové D Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia
- 40-Thornton CE, Makris A, Ogle RF, et al. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37:466.
- 41-Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservativemanagementofsevere pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1313-1316.
- 42-Page EW, Christianson R. Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 821-29
- 43-Loi K, Kwek K, Khoo C. A review of 93 cases of severe preeclampsia in Singapore : are there risk faktors for complications? *Singapore Med J* 2007; 48:808-812.
- 44-Acunaş B, Varol F, Vatansever Ü, et al. Neonatal outcome of premature infants of preeclamptic mothers. *GORM*, 2002; 8:14-16.

45-Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev* 2003; 71:111-116

46-Çetinkaya M, Ozhan H, Köksal N, Karali Z, OzgürT. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(8):425-30

47-Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(6):1785-8; discussion 1788-92

48-K. Bramham, C. E. Poli-de-Figueiredo, P. T. Seed et al., “Association of proteinuria threshold in pre-eclampsia with maternal and perinatal outcomes: a nested case control cohort of high risk women,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 10, Article ID e76083



## ÖZGEÇMİŞ

Attila Özkara, 1978 yılında Kastamonu’da doğdum. İlk ve orta öğrenimini Samsun ve İstanbul’da tamamladım. İstanbul Suadiye Lisesi’nden mezun olduktan sonra, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2006 yılında mezun oldum. 2012 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde asistanlık eğitimine başladım. Halen araştırma görevlisi olarak Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde görevimi sürdürmekteyim. Yabancı dili İngilizcedir.

