



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**GEBELİĞİN HİPERTANSİYF BOZUKLUKLARININ
TANISINDA KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE
ULTRASONOGRAFİK PARAMETRELERİN ANALİZİ**

Dr. Nazlı Tunca Şanlier

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**GEBELİĞİN HİPERTANSİYF BOZUKLUKLARININ
TANISINDA KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE
ULTRASONOGRAFİK PARAMETRELERİN ANALİZİ**

Dr. Nazlı Tunca Şanlier

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif Gül Yapar Eyi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde asistanlık eğitim sürecinde kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum, bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, eğitimimiz için özveri ile çalışan, desteğini her zaman arkamızda hissettiğimiz değerli hocamız Sayın Başhekimimiz Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Başarılı bir kadın hastalıkları ve doğum hekimi olarak yıllardır binlerce bebeğin hayatına dokunduğu gibi bu hayatta bana dokunan ilk ellerin sahibi, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, üstün bilgi birikimi ve tecrübelerini her fırsatta benimle paylaşan, mesleki gelişimin yanı sıra iyi bir hekim ve eğitimcinin nasıl olması gerektiği konusunda yolumu aydınlatan, disiplinli çalışma ve medikal etik değerlerini de birebir kendisi örnek olarak öğreten, tez yazım sürecimde hiçbir yardımını esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ'ye;

Tezim için Tıbbi Biyokimya Kliniği'nin desteklerini ve yardımlarını almamı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Özcan EREL ve Doç. Dr. Funda EREN'e; çalışma verilerinin istatistiksel olarak değerlendirmesinde desteklerini esirgemeyen kıymetli abim Prof. Dr. Bülent ÇELİK'e

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatının ve cerrahinin inceliklerini öğreten, vakalarımnda benimle büyük bir sabırla tecrübelerini paylaşan, yetişmemde büyük emeği olan ve her konuda desteğini hissettiren tüm değerli hocalarıma, uzman ağabeylerime ve ablalarım;

Asistanlık sürecimi güzelleştiren, bu süreçte desteklerini hissettiğim, başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma hemşire, sekreter ve personeline,

Beni bugünlere getirebilmek için hayatları boyunca sonsuz fedakarlık gösteren, engellere takılıp düştüğümde elimden tutup beni tekrar ayağa kaldıran, her daim iyi bir insan, başarılı bir hekim olmam için destekleri, güvenleri ile şu anda olduğum kişi olmamı sağlayan, yeni hedeflerime koşmam için bana güç veren üzerimdeki emeklerini ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, her zaman kendime örnek aldığım, onların kızı olmaktan dolayı büyük mutluluk ve gurur duyduğum çok değerli akademisyen canım annem Prof. Dr. Nevin ŞANLIER ve canım babam Dr. Değer ŞANLIER'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nazlı Tunca ŞANLIER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. GEBELİĞİN HİPERTANSİYF HASTALIKLARI VE SINIFLANDIRMASI.....	4
2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon.....	6
2.1.2. Kronik Hipertansiyon.....	7
2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Süperempoze Preeklampsisi.....	9
2.1.4. Eklampsisi.....	10
2.1.5. Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Patelet Sayısı Sendromu (HELLP).....	11
2.1.6. Preeklampsisi.....	12
2.1.6.1. Preeklampsisi tanı kriterleri	14
2.1.6.2. Preeklampsisi risk faktörleri	16
2.1.6.3. Preeklampsisi etiyolojisi	19
2.1.6.4. Preeklampsisi patofizyolojisi ve klinik bulguları	20
2.1.6.5. Preeklampsinin öngörülmesi	22
2.2. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜNDE YARDIMCI BELİRTEÇLER	23
2.2.1. Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)	23
2.2.2. Umbilikal Arter Doppler Ultrasonografi.....	25
2.2.3. Uterin Arter Doppler İncelemesi.....	26
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. ARAŞTIRMAYA KABUL EDİLME KRİTERLERİ, DIŞLAMA KRİTERLERİ	30

3.2. PİGF İÇİN SERUM ÖRNEKLERİNİN GEBELERDEN ALINMASI	32
3.3. PLASENTA KALINLIĞININ ÖLÇÜLMESİ.....	32
3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	47
5.1. ÇALIŞMANIN ÖNEMLİ BULGULARI.....	47
5.2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ	54
5.3. ÇALIŞMANIN KLİNİK ÖNEMİ.....	55
5.4. ÇALIŞMANIN İLERİ ARAŞTIRMALAR GEREKTİREN YÖNLERİ.....	55
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKÇA.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ	73
9. EKLER.....	75
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU	75
EK-2. TEZ İNCELEME VE DEĞERLENDİRME ONAYI	77
EK-3. HASTA TAKİP FORMU	79
EK-4. PİGF KİT BİLGİLERİ	82

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendrom
AFP	: Alfa Feto Protein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASA	: Asetil Salisilik Asit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AWMF	: Almanya Bilimsel Tıp Dernekleri Derneği
BK	: Beyaz Kan Hücresi
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
f-bHCG	: Serbest İnsan Koryonik Gonodotropin Hormon
FMF	: Fetal Medicine Foundation
Hb	: Hemogram
HELLP Sendromu	: Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Patelet Sayısı Sendromu
Ht	: Hipertansiyon
Htc	: Hematokrit
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu-Mikroenjeksiyon Yöntemi
ISSHP	: Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışmaları Derneği
IUGR	: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAP	: Ortalama Arteriyel Basınç
NHBPEP	: National High Blood Pressure Education Program Working Group
NICE	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
NST	: Non-Stress Test
PAPP-A	: Gebelikle İlişkili Plasental Protein A
PI	: Pulsatilite İndeksi
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü

PRES	: Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu
RI	: Rezistans İndeks
S/D	: Sistol/Diyastol
sFLT-1	: Çözünür Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
uE3	:Unkonjuge(Serbest) Estriol
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR-1	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri	14
Tablo 2.2. Şiddetli Preeklampsi Kriterleri	15
Tablo 2.3. Preeklampsi Risk Faktörleri	17
Tablo 4.1. Gebelerde FMF Preeklampsi Risk Skoruna Göre Çalışmadaki Gebelerin Risk Sayıları.....	34
Tablo 4.2. Gebelerde Preeklampsi/Eklampsi Durumu	34
Tablo 4.3. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	34
Tablo 4.4. Gebelerin Gebelik Bilgilerine Göre Dağılımı	35
Tablo 4.5. Gebelerin Kronik Hastalıklarına Göre Dağılımı	36
Tablo 4.6. Gebelerin Özgeçmişlerine Göre Dağılımı	36
Tablo 4.7. Yüksek Risk Grubundaki Gebelerin Kullandıkları İlaçlar ve Oranları.....	37
Tablo 4.8. Gebelerin Geçirilmiş Operasyonlara Göre Dağılımı	37
Tablo 4.9. Gebelerin Ailesinde Kronik Bir Hastalık Bulunma ve Bulunan Hastalıkların Dağılımı	38
Tablo 4.10. Gebelerin Sigara İçme Durumlarının Dağılımı	38
Tablo 4.11. Gebelerin Sistolik, Diastolik ve Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri	38
Tablo 4.12. Preeklampsi/Eklampsi Gelişen ve Gelişmeyen Yüksek Riskli Gebelerin Biyokimya Testleri İlişkin Bulgularının Aritmetik Ortalama ve Standart Sapma Değerleri ile Önemlilik Testi	39
Tablo 4.13. Gebelerin PIGF Değerinin Aritmetik Ortalama, Standart Sapma, Alt-Üst Değerleri ve Test İstatistiği.....	40
Tablo 4.14. Gebelerin Ultrason Değerlendirmesinde Plasenta Yerleşim Dağılımı ve Uterin Arter Çentik Varlığı.....	41
Tablo 4.15. Gebelerin Ultrason Değerlendirmesinde Plasenta Kalınlığı ve Umbilikal Arter Sistol/Diyastol ve Pulsatil İndeks değerleri	41
Tablo 4.16. Gebelere Ait Doğum Şekli ve Doğum Endikasyonu Bilgileri.....	42
Tablo 4.17. Maternal ve Fetal Komplikasyonlara İlişkin Bulgular.....	42
Tablo 4.18. Gebelerin Magnezyum Sülfat Tedavisi Alma Bilgileri	43

Tablo 4.19. Doğum Sonrası Yenidoğan Yoğun Bakım ve Maternal Takip Değerleri	44
Tablo 4.20. Yenidoğana Ait Bilgiler	44
Tablo 4.21. Preeklampsi/Eklampsi Riskini Öngörülmesi için PIGF Testinin Ölçütleri	45
Tablo 4.22. Preeklampsi/Eklampsi Varlığına İlişkin Risk Faktörlerinin Çoklu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	46
Tablo 4.23. Preeklampsi/Eklampsi Varlığına İlişkin Risk Faktörleri*	46



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Pulsatilite İndeksi, Rezistans indeksi ve Sistol/Diyastol ölçülmesi	25
Şekil 2.2. Normal ve Patolojik Umbilikal Arter Traseleri.....	26
Şekil 2.3. Normal ve Anormal Uterin Arter Trasesi.....	27
Şekil 4.1. Preeklampsi Olan ve Olmayan Gruplarda PIGF Ortalamaları	40
Şekil 4.2. Preeklampsi/Eklampsi Olan ve Olmayan Hastaların Magnezyum Sülfat Tedavisi Alma Oranları.....	43
Şekil 4.3. PIGF için ROC Analizi Sonuçları	45



ÖZET

Gebeliğin Hipertansif Bozukluklarının Tanısında Klinik, Biyokimyasal Ve Ultrasonografik Parametrelerin Analizi

Giriş: Gebeliğe özgü ve hala çözümlenememiş bir komplikasyon olan preeklampsi, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra başlar. Preeklampsi gelişimi için klinik risk faktörleri ile kombine edilen ve plasental büyüme faktörü (PIGF) ve çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) veya sFlt-1/PIGF dahil olmak üzere anjiyojenik belirteçlerle erken preeklampsi taramasının evrensel tarama için düşük pozitif öngörü değerine sahip olduğu bildirilmiştir; ancak, preeklampsi açısından yüksek risk taşıyan kadınlarda 20. gebelik haftasından sonra preeklampsiyi öngörmedeki faydaları belirsizdir. Bu çalışmanın amacı, yüksek riskli gebeliklerde preeklampsi/suprtimpoze preeklampsi gelişimini tahmin etmede tek bir anjiyojenik belirteç olan PIGF'nin prognostik değerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Bu çalışma Fetal Medicine Foundation Kriterlerine göre preeklampsi için yüksek risk faktörlerine sahip 168 tekil gebeyi içeren prospektif kohort bir çalışmadır. Preeklampsi tanısı konmamış ve yüksek riskli gebelerin 92'sinde (%54,76) kronik hipertansiyon, 12'sinde (%7,14) tip II diabetes mellitus, 8'inde (%4,76) tip I (diabetes mellitus (%0,59), birinde (%0,59) sistemik lupus eritematozus birinde (%0,59), kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Serideki 41 (24,40%) kadında ayrıca hipotiroidi tanısı ile izlenmekte idi. mevcuttu. Gebeler, 20 ila 29 (ortalama: 26,1 + 2,1) gebelik haftası arasında tabakalı rastgele örnekleme yoluyla çalışmaya dahil edildi. Demografik faktörler, obstetrik öykü, kullanılan ilaçlar, vücut kitle indeksi, kan basıncı takibi, hematolojik ve biyokimyasal parametreler, ultrason ve Doppler özellikleri (uterin arter ölçümleri, fetal biyometri, umbilikal arter ölçümleri ve plasenta kalınlığı) değerlendirildi. Tüm kadınlara serum PIGF örnekleme yapıldı. Gebelik sonucu, doğum şekli ve perinatal sonuçlar kaydedildi.

İstatistiksel analiz: Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum) ve maksimum değerlerle, kategorik değişkenler (nitel değişkenler) frekans ve yüzde değerleriyle sunuldu. Çalışmada ele alınan nitel değişkenlerin istatistiksel analizinde

ki-kare testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu incelemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İki bağımsız grubun istatistiksel karşılaştırılmasında, normal dağılıma sahip nicel değişkenler için “Bağımsız örnekler T-testi”, normal dağılıma uymayan değişkenler için “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler “Pearson Korelasyon Analizi (normal dağılıma uyan değişkenler için)” veya “Spearman Korelasyon Analizi (normal dağılıma uymayan değişkenler için)” ile incelendi. Preeklampsi için risk faktörlerini belirlemek amacıyla, tek değişkenli analizlerde (T-testi, Mann-Whitney U veya Ki-kare) anlamlı bulunan değişkenler için “Çoklu Lojistik Regresyon Analizi” kullanıldı. Çoklu Lojistik Regresyon analizinde, modele dahil edilecek bağımsız değişkenleri seçmek için “geriye doğru seçim” yöntemi kullanıldı. Ayrıca, preeklampsi varlığı için PIGF düzeyinin kesme noktasını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Kohorttaki 168 kadının 113'ünde (%67,3) preeklampsi ($n=111$) ve eklampsi ($n=2$) gelişti. Preeklampsi/eklampsi gelişen kadınlardan 10'unda ayrıca Hemoliz Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Trombosit (HELLP) sendromu vardı. Üç kadında böbrek yetmezliği bir kadında kalıcı görme kaybı gelişti. Yüksek vücut kitle indeksi ($p=0.012$), ve nulliparite ($p=0.006$) preeklampsi gelişimi ile ilişkili bulundu ($p < 0,001$). Preeklampsi gelişen gebelerde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı, hematolojik ve biokimyasal değerlendirmede de Lökosit sayımları ($p=0,028$), üre ($p=0,001$), kreatinin ($p=0,014$), LDH ($p < 0,001$) ölçümlerinin preeklampsi gelişmeyenlere göre daha yüksekti, PIGF ölçümü 20. gebelik haftası sonrasında ve yüksek riskli grupta preeklampsi öngörüsünde faydalıdır. PIGF değerleri preeklampsi gelişen gebelerde 130.3 ± 29.5 (69.0-232.5), gelişmeyenlerde 247.0 ± 5.5 (99.5-501.3) bulunmuştur ($p < 0,001$). ROC analizi ile $179,2$ pg/ml'nin altındaki PIGF değerlerinde %93,3 duyarlılık ve %95,6 seçicilik saptanarak istatistiksel olarak anlamlı olan; pozitif öngörü değeri 98,8, negatif öngörü değeri 79,2, yanlış pozitif oranı 4,4 ve yanlış negatif oranı 6,7 ve doğruluk: 93,8 değerleri hesaplandı. Çoklu lojistik regresyon testleri 24 saatlik idrar proteini, PIGF ve ince plasentanın preeklampsiyi öngörmeye risk faktörleri olduğunu ortaya koydu. 168 fetüsün 51'inde (%45,13) fetal büyüme kısıtlaması mevcuttu. Preeklampsi gelişen

kadınların 107'si (%94,63) sezaryenle, altısı ise vajinal yolla doğum yaptı. Preeklampsili annelerin bebeklerinin gebelik yaşı, doğum ağırlığı, boyu ve APGAR 1. ve 5. dakika skorları preeklampsisi olmayan annelere göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$).

Sonuçlar: Düşük PlGF $< 179,2$ pg/ml ölçümleri yüksek riskli gebelerde ortaya çıkabilecek preeklamps/eklamps ve ilişkili komplikasyonlarının öngörülmesi, sıkı takip ve hastaneye yatırılarak izlem için 20. hafta sonrasında akılcı yaklaşım olabilir. Genel topluma uygulanması ile ilgili randomize, çok merkezli ve kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: maternal adverse sonuçlar; angiyojenik faktör ; plasental büyüme faktörü; preeklamps; PlGF; eklamps

ABSTRACT

Analysis of Clinical, Biochemical and Ultrasonographic Parameters in the Diagnosis of Hypertensive Disorders of Pregnancy

Background: Preeclampsia, still an unresolved complication, unique to pregnancy, usually begins after 20 weeks. The clinical risk factors for the development of preeclampsia have been defined, and early preeclampsia screening with angiogenic markers including placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) or sFlt-1/PlGF have been reported to have a low positive predictive value for universal screening. However, their utility for predicting pre-eclampsia after 20 weeks of gestation for women at high risk for preeclampsia is uncertain. This study aimed to evaluate the prognostic value of a single angiogenic marker: PlGF, for predicting the development of pre-eclampsia/superimposed preeclampsia in pregnancies at high-risk

Methods: This was a prospective cohort study involving 168 singleton pregnant women with high-risk factors for preeclampsia according to Fetal Medicine Foundation Criteria: 92 (54.76%) chronic hypertension, 12 (7.14%) type II diabetes mellitus, 8 (4.76%) type I (diabetes mellitus (0.59%), one (0.59%) systemic lupus erythematosus one (0.59%), one chronic renal failure, but without an established diagnosis of preeclampsia. 41(24.40%). women in the series also had hypothyroidism Women were enrolled into the study by stratified random sampling between 20 and 29 (mean $\pm$ standard deviation: 26.1 ± 2.1) weeks of gestation. Demographic factors, obstetric history, medications, body mass index, blood pressure monitoring, hematologic and biochemical parameters, ultrasound and Doppler features including uterine artery measurements, fetal biometry, umbilical artery measurements and placental thickness were evaluated. All women underwent sampling of serum PlGF. Pregnancy outcome, mode of delivery and early neonatal outcome were recorded.

Statistical analysis: Continuous are presented with mean, standard deviation, minimum) and maximum values, while categorical variables (qualitative variables) are presented with frequency and percentage values. The chi-square test was used in the

statistical analysis of qualitative variables considered in the study. Shapiro-Wilk test was used to examine the conformity of quantitative variables to normal distribution. In the statistical comparison of two independent groups, the “Independent samples T-test” was used for quantitative variables for normal distribution, and the “Mann-Whitney U test” was used for variables that did not conform to normal distribution. The relationships between variables were examined with “Pearson Correlation Analysis (for variables that conform to normal distribution)” or “Spearman Correlation Analysis (for variables that do not conform to normal distribution)”. To determine the risk factors for preeclampsia, “Multiple Logistic Regression Analysis” was used for variables that were found to be significant in univariate analyses (T-test, Mann-Whitney U or Chi-square). In the Multiple Logistic regression analysis, the “backward selection” method was used to select the independent variables to be included in the model. In addition, ROC analysis was performed to determine the cut-off point of the PIGF level for the presence of preeclampsia. In all statistical analyses, $p < 0.05$ was accepted as the statistical significance level.

Results: 113 of the 168 women (67.3%) in the cohort developed preeclampsia ($n=111$) and eclampsia ($n=2$). Of those women who developed preeclampsia/ eclampsia, 10 also had Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP) syndrome. Three women developed renal failure, one woman developed permanent vision loss. A high body mass index ($p=0.012$), and nulliparity ($p=0.006$) were associated with the development of preeclampsia. In pregnant women who developed preeclampsia, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and mean arterial pressure. WBC ($p=0.028$), urea ($p=0.001$), creatinine ($p=0.014$), LDH ($p<0.001$), were found to be higher than those without preeclampsia ($p<0.001$), PIGF measurements were 130.3 ± 29.5 (69.0-232.5) for pregnant with preeclampsia, 247.0 ± 5.5 (99.5-501.3) for without preeclampsia ($p<0.001$). ROC analysis revealed 93.3% sensitivity and 95.6% selectivity at PIGF values below 179.2 pg/ml for preeclampsia prediction at high-risk group after 20 weeks. The association of PIGF was statistically significant with a positive predictive value of 98.8, a negative predictive value: of 79.2, a false positive rate of 4.4, and a false negative rate. 6.7, and accuracy: 93.8. Multiple logistic regression tests revealed PIGF, and thin placenta as the risk factors for predicting preeclampsia.

Fetal growth restriction was present in 51 (%45.13) of 168 fetuses. 107 (94.63%) of the women who developed preeclampsia were delivered by cesarean section and six were delivered vaginally. The gestational age, birth weight, height, and APGAR 1st and 5th minute scores of the babies of mothers with preeclampsia were found to be significantly lower than those without preeclampsia ($p<0.001$). Three perinatal deaths occurred in the preeclampsia group.

Conclusions: The use of the PlGF for the prediction of pre-eclampsia/eclampsia and its associated complications in pregnancies at high risk may be reasonable for the strict follow-up and hospitalization of the women. The established cut-off value for the $\text{PlGF} < 179.2 \text{ pg/ml}$ effectively predicted pre-eclampsia during the follow-up for women at high risk.

Keywords: Adverse maternal outcome; angiogenic marker; placental growth factor; preeclampsia; PlGF, eclampsia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, hipertansiyon ve idrarda protein ve/veya annenin çoklu organ yetmezliği ile karakterize gebeliğe özgü bir komplikasyondur (1). Dünyada her yıl 10 milyon kadında preeklampsi gelişmekte, 76.000 kadın preeklampsi ve ilişkili hipertansif bozukluklardan ne yazık ki yaşamını yitirmektedir. Bu durum, dakikada yaklaşık 19 kadının preeklampsi geliştirirken; her yedi dakikada birden fazla kadının bu yaygın ve önlenbilir nedenle yaşamını kaybettiği anlamına gelmektedir (2). Gebelikteki hipertansif bozuklukların küresel bebek ölüm oranı üzerindeki etkisi de çarpıcıdır; her yıl yaklaşık 500.000 bebek, annenin hipertansiyonuna bağlı komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Preeklampsi tek başına, dünyada her yıl gerçekleşen toplam 13 milyon erken doğumun yaklaşık % 20'sinden de sorumludur (3). Tedavi edilmediği takdirde preeklampsi, bazı durumlarda ölüme yol açabilen ağır bir tabloya yol açabilir (4).

Preeklampsinin erken ortaya çıkarak plasentaya giden kan akımını etkilemesi bebeklerde sıklıkla büyüme kısıtlılığına ve/veya erken doğumlara yol açar. Bu nedenle preeklampsi açısından yüksek riskin öngörülmesi, preeklampitik hastaya doğru yaklaşımı, hastaneye yatış gerektiren gebelerin doğru seçimini, yakın izlemi ve tedavilere imkân sağlayarak preeklampsiye bağlı hem annede ve hem de bebekte gelişebilecek mortalitede de dahil advers sonuçların insidansını düşürebileceğinden önemlidir (5,6).

Günümüzde gebe takibinden beklenti, hekimin güncel araştırma kanıtlarına ve tarama çözümlerine dayalı etkili bir doğum öncesi bakım sunmasıdır (7). Preeklampsi söz konusu olduğunda, özellikle embriyogenez sırasında, anjiyogenez ve vaskülogenezde anahtar bir molekül olan ve biyobelirteç olarak da kullanılan, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin bir üyesi; plasental büyüme faktörü (PIGF), önem kazanmaktadır (8). PIGF in 1,2,3 olmak üzere izotipleri vardır (9). PIGF, villöz ve ekstrasvillöz sitotrofoblastlarda sentezlenen bir glikoproteindir; spesifik olarak vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1)'e bağlanır. PIGF'in işlevi anjiogenezle, maternal spiral arterlerin genişleyip kalınlaştırmasını trofoblastik invazyon ile gerçekleştirmektir (10). VEGF'in bir antagonisti olan

plasental çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ise, obstetrik komplikasyonlarda, özellikle preeklampsinin endotel hasarının etiyolojik bir faktörü olarak kabul edilir (11). sFlt-1, VEGFR-1'in çözünür bir eş varyantı olması nedeni ile; bu reseptörlere doğrudan bağlanarak ve reseptörlerle daha ileri etkileşimin inhibisyonu ile PIGF'nin serbest dolaşımdaki seviyelerini azaltır; anjiyogenezi inhibe eder. sFlt-1, oksidatif stres ve inflamasyona yanıt olarak plasentadan salınır. Artan sFlt-1 seviyesi, endotel bütünlüğüne zarar veren değişimlerle ilişkilendirilmektedir. Anti-anjiyojenik faktör sFlt1'in salınması, PIGF biyo-yararlanımının azalması yoluyla obstetrik komplikasyonlara: proteinüri, glomerüler endotelyozis ve hipertansiyona yol açar. Plasental kaynaklı sFlt-1'in dolaşımdaki konsantrasyonları preeklampsi gelişen gebeliklerde sağlıklı komplikasyonsuz gebeliklere göre artar. sFlt-1 in PIGF'ı inhibe etmesi ve bunun sonucunda ortaya çıkan preeklampitik vaskülopati arasındaki önemli ilişki, plasental kaynaklı sFlt-1'in PIGF ile birlikte değerlendirilerek bu iki biyobelirteç arasındaki korelasyonun preeklampsinin ve gelişecek komplikasyonları için özellikle ilk trimesterde biyobelirteç olarak kullanımını gündeme getirmiştir (12). Poon'un 34. gebelik haftasından önce doğum gerektiren preeklampsi geliştirecek hastaların %93.1'ini yüksek risk faktörleri ile tanımladığını yayımladığı ve sFlt-1'in PIGF ile birlikte değerlendirildiği çalışma sonuçları, PIGF'in yalnızca olgu kontrol grubunda ölçüldüğü yaklaşık 7.800 hastadan oluşan büyük bir kohortta uygulanmış ve iç içe geçmiş bir olgu kontrol çalışmasından elde edilen matematiksel modellemeye dayanmaktadır (13,14). Hesaplanan pozitif prediktif değer sadece %21,2'dir; bu da tarama pozitif gruptaki kadınların yaklaşık %79'unun gebelik sırasında hipertansif bozukluklar geliştirmeyeceğini göstermektedir (15). Benzer bir algoritma, aynı araştırma grubu tarafından gerçekleştirilen sonraki bir randomize çalışmada daha düşük performans göstermişse de PIGF testi, preeklampsi için bugüne kadarki tarama testleri arasında annenin özellikleri ve ortalama arter basıncı ile kombine edildiğinde hassas I. trimester tarama biyobelirteci olarak yayınlarda yer almaktadır (16). PIGF seviyelerinin ise preeklampsinin başlangıcından yaklaşık beş hafta önce önemli ölçüde düştüğü de yayınlanmıştır (17).

PIGF'nin tek başına erken gebelikte biyobelirteç olarak yararlı olabileceği ile ilgili yayınlar ve toplum taraması açısından yararı konusunda tartışmalar mevcuttur;

ancak gebeliğin ikinci yarısında kullanımı, özellikle testin zamanlaması ve preeklampsi riski taşıyan hasta grupları için preeklampsi öngörüsündeki yeri tam aydınlatılmamıştır (18,19).

Tez çalışmam, gebelikte hipertansif hastalıklarının tarama ve erken tanısında kullanılan klinik ve ultrasonografik parametrelere, biyobelirteç eklenmesinin (PIGF) pre-eklampsi öngörüsü, annede preeklampsiye bağlı gelişen advers olaylar (Serebral hemoraji, karaciğer rüptürü, böbrek yetmezliği, akciğer ödemi konvülziyonlar, trombositopeniye bağlı kanama, myokard infarktusu, inme, akut respiratuvar distres sendromu, retinal harabiyet Abruption plasenta, Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Patelet Sayısı Sendromu (HELLP sendromu)) fetus ve yenidoğanda (gelişme geriliği, fetal hipoksi, fetal ölüm, iyatrojenik prematürite, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış) advers olayların analiz edilerek anjiyojenik biyobelirteç PIGF'nin öngörücü değerini ve ek klinik yararının olup olmadığını saptamak amacı ile planlanmıştır (20).

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğin hipertansif hastalıkları Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından maternal mortalite ve morbiditebin en sık ikinci nedeni olarak gösterilmektedir. DSÖ verilerine göre maternal ölümlerin %14'ünü oluşturmaktadır (21). Hipertansif hastalıklar, dünya genelinde tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10'unda görülmektedir (22). Preeklampsia tanısı tüm gebeliklerin %3.9'una konulmaktadır (23).

Türkiye'deki 2012-2015 yılları arasındaki gebeliklerin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmaya göre ise hipertansif hastalıklar maternal mortalitenin %15.5'inin sebebidir. Anne ölümleri değerlendirildiğinde en sık üçüncü neden ve doğrudan nedenleri arasında ise 2. sırada yer almıştır (24).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise preeklampsia, gebeliklerin yaklaşık %3'ünü etkilemekte ve diğer tüm hipertansif bozukluklar gebeliklerin yaklaşık %5-10'unu komplike hale getirmektedir (25).

Gebelikte hipertansiyonun preeklampsia ve eklampsia sendromunun oluşmasında rolü olduğu keşfedildikten sonra, hipertansiyonun altında yatan tetikleyici unsurlar daha çok öneme sahip olmuştur. Hipertansiyonun etiyolojisi de hala gizemini korumakta olduğundan, gebelikteki hipertansif hastalıklar henüz çözülmemiş problemler içerisinde varlığını sürdürmektedir.

2.1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI VE SINIFLANDIRMASI

2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberinde her hasta muayenesinde kan basıncı ölçümü yapılmasının gerekliliği öne çıkmaktadır (26).

Kan basıncı, kanın, dolaşım sistemindeki, arter duvarlarına uyguladığı kuvvettir. Yüksek kan basıncı ise, kanın dolaşım sisteminde aşırı güç ile sürekli olarak kan damarlarına doğru basınç uygulamasıdır. Kan basıncı vücutta çeşitli yerlerden

ölçülebilmektedir. Standart kan basıncı ölçümü dirsek kıvrımında palpe edilen brakial arter üzerine yerleştirilen stetoskop ile üst koldan yapılmaktadır. Ölçümdeki 1.faz Korotkoff sesinin duyulması sistolik kan basıncı (SKB) ve 5. faz Korotkoff sesini kaybolması ise diyastolik kan basıncına (DKB) karşılık gelmektedir (27).

Ölçüm alınacak kişinin, en az 5 dakika sessiz bir odada oturmalıdır. Ölçümden önce en az 30 dakika boyunca kafein içeren içeceklerden, sigara ve egzersizden uzak durmuş olmalı ve idrara sıkışık olmamalıdır (28). Daha sonra ölçüm alınacak kişi ayakları yere basacak ve kol kalp seviyesinde desteklenmiş bir şekilde oturarak ölçümü alınmalıdır. Ölçüm sırasında hastanın konuşmaktan kaçınması gerekmektedir (29). Kişi ilk muayenesini oluyorsa, her iki koldan da tansiyon ölçülmeli, en az iki kez ölçülüp ortalamaları kaydedilmelidir (30). Kan basıncı ölçümünün doğruluğundan emin olmak için uygun boyutta bir manşon kullanılmalıdır.

Hipertansiyon, dört saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mm Hg olması ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi ile tanı konulmaktadır. Eğer hastada ölçülen SKB ≥ 160 mm Hg ya da DKB ≥ 110 mm Hg olması halinde ise şiddetli hipertansiyon olarak isimlendirilmektedir.

Gebelik sırasındaki hipertansiyon, kronik esansiyel hipertansiyondan eklampsiye kadar değişken bir aralıkta görülebilir, tedavi ve takibi farklı olduğu için gebelikte görülen hipertansiyondaki terminolojik farklılıklar ve karışıklıklara çözüm bulmak gerekti. Bunun üzerine Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitimi Programı Çalışma Grubu (NHBPEP) tarafından hamilelikte görülen hipertansiyonun tanısı konusundaki terminolojik karışıklığı düzene sokmak için sınıflandırma sistemi önerdiler. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 2019 yılında gebeliğin hipertansif hastalıklarını, başlangıç zamanları ve semptomları göz önüne alarak 4 gruba ayırmıştır. Bunlar;

1- Gestasyonel Hipertansiyon

2- Kronik Hipertansiyon

3- Preeklampsi/Eklampsi

4- Kronik Hipertansiyon Zemininde Süperempoze Preeklampsi

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının sınıflandırılması; gebelik takibinde, gebelik öncesi ve gebelik sürecinde eşlik eden durumların varlığında, gebelikte ve doğum sonrası süreçte oluşabilecek patolojilerin tespitinde önemlidir.

2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyonun, bilinen tansiyon hastalığı olmayan gebelerde 20. Gebelik haftasından sonrası 4 saat ara ile ölçülen kan basıncının, iki ölçümde SKB $\geq$ 140mmHg olması ve/veya DKB $\geq$ 90 mmHg olması ile tanısı konulmaktadır. Hastada herhangi bir end organ hasarının olmaması gerekmektedir (21). Eğer gebenin SKB değeri 160mmHg ve üzeri ve/veya DKB 110mmHg ve üzeri ölçülürse "şiddetli gestasyonel hipertansiyon" olarak tanımlanmaktadır (31,32).

Sağlıklı nullipar kadınların % 6-17'sinde ve sağlıklı olan multipar kadınların ise %2-4'ünde gebelik sürecinde gestasyonel hipertansiyon görülmektedir. Gebeliğin hipertansif bozuklukları içinde en sık rastlanan gruptur (33,34). Gestasyonel hipertansiyon tanılı gebenin kan basıncının en geç postpartum 12. haftada normale dönmesi beklenmektedir ancak gebenin postpartum 12 hafta sonra tansiyon yüksekliği devam ediyorsa retrospektif olarak kronik hipertansiyon tanısı konulmuş olur (35).

Periyodik muayene ve tarama testlerine başvurmamayanlardan takipsiz hastalar nedeniyle tanı gecikmeleri kaçınılmazdır. Hamileliğin 20. haftasından öncesinde takipsizlik nedeniyle saptanamayan hipertansiyonun kesin tanı ayrımının yapılması ancak postpartum dönemde mümkündür (36,37).

Gestasyonel hipertansiyon; hipertansiyon ve ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, diyabetes mellitus gibi hipertansiyonla ilişkili hastalıkların gelişimiyle ilişkilidir. (38-40). Ayrıca hipertansif bozukluk kişinin birden fazla gebeliğinde ortaya çıktığında, daha sonra gelişecek kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi önemli ölçüde daha güçlü bulunmuştur. (38) Yapılan başka bir çalışmada; 14 yıllık postpartum izlemde, gestasyonel hipertansiyon, 2 kat artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. (39)

Gestasyonel hipertansiyon, olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Bu nedenle yakın fetal değerlendirme; biyofizik profili, nonstres test, amniyotik sıvı ölçümü, umbilikal arter doppler için ultrasonografik değerlendirmeyi önerilmektedir (32).

Gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerin % 50'sinde preeklampsisi gelişebilmektedir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı özellikle 32. gebelik haftası öncesinde konulursa bu durum daha olası hale gelmektedir (32,41).

ACOG, gestasyonel hipertansiyonu olan şiddetli özellik göstermeyen gebeliklerde 37+0 haftada doğum; gestasyonel hipertansiyonu olan ve ≥ 34 haftada kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg olan gebelikler için maternal stabilizasyondan sonra doğumu önermektedir. $\geq 37+0$ haftada expektan yönetim tavsiye edilmemektedir (32)

2.1.2. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, bir kadının gebe kalmadan önce veya 20. gebelik haftasından önce kan basıncı ölçümünün ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve bu durumun doğumdan 12 hafta sonrasında da devam etmesi şeklinde tanımlanmaktadır (42,43).

Türkiye'de kadınlarda görülen en sık kronik hastalıklardan biri %32,3 oranla kronik hipertansiyondur. Kronik hipertansiyon Türkiye'de ve Dünya'da önemli bir halk sağlığı problemidir (44). 2019'da ABD'deki gebe hastalar arasında kronik hipertansiyon prevalansı %2,9 olup bu hastalarda süperempoze preeklampsisi gelişme riski %13-40'tır.

Hipertansiyon erken tanısı sayesinde komplikasyonlarının önlenabilir, tedavi edilebilir ve yönetilebilir bir hastalık olmasına rağmen sağlık ve ekonomi alanında büyük yük oluşturmaktadır (45). Hipertansiyon; dünya çapında 1 milyardan fazla insanı etkilemekte ve her yıl dünya genelinde 10 milyondan fazla önlenabilir ölümden sorumlu olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (46).

Kronik hipertansiyonda en sık neden esansiyel (primer) olup nedeni bilinmemektedir. Kronik hipertansiyonu olan kadınlar gebelikten önce değerlendirmeli ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilerinde bulunarak danışmanlık yapmak gerekmektedir (42). Tansiyon yüksekliğini şiddetlendiren etkenleri azaltmak için sedanter yaşam, aşırı tuz kullanımı, sigara, alkol ve kafein kullanımı, obezite, stres gibi tansiyon yüksekliğine sebep olabilecek ve şiddetlendirebilecek durumlardan uzak durmak önerilmektedir (47). Risk faktörlerinin açığa kavuşturulması, önerilen periyodik muayene ve tarama testleri takiplerinde öneme sahiptir.

Gebelikte kronik hipertansiyon maternal akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, süperempoze preeklampsi, eklampsi, inme/serebrovasküler komplikasyonlar, sezaryen doğum, ablasyo plasenta, postpartum kanama, gestasyonel diyabet, hospitalizasyon, maternal mortalite oranlarını arttırmaktadır (48).

Gebelikte kronik hipertansiyon olması durumunda preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, yoğun bakım ünitesine kabul, konjenital malformasyon (konjenital kardiyak malformasyon, özofagus atrezisi ve hypospadias), neonatal mortalite gibi fetal komplikasyonlar ile daha yüksek oranda karşılaşmaktadır (49).

Gebelikte antihipertansif tedavi şiddetli hipertansiyon sıklığını azalttığı bilinmesine rağmen maternal ve neonatal sonuçların daha iyiye gitmesini sağlamamaktadır (50-53). Sonuçlardaki farklılıklar nedeniyle kronik hipertansiyonu olan gebeler için tedavi önerileri uluslararası kuruluşlar arasında farklılık göstermektedir (54-55). Gebelikte şiddetli hipertansiyona antihipertansif tedavi verilmesi hususunda fikir birliği bulunmakta iken hafif kronik hipertansiyonu olan gebeler için antihipertansif ilaç kullanımı açısından ortak bir karar bulunmamaktadır (50-53).

2022 yılında yayınlanan CHAP çalışmasında kronik hipertansiyon tanılı gebelerde tansiyon hedefi $<140/90$ olarak belirlenmiştir ve hastalara buna uygun tedavi verilmiş olup birincil sonuçlarda; $<140/90$ hedefiyle tedavi alan grupta kontrol grubuna göre 35 gebelik haftası altında preterm doğum, ablasyo plasenta ve fetal/neonatal ölüm oranları anlamlı bir şekilde daha düşük görülmüştür (56).

ACOG'un kronik hipertansiyonu mevcut gebelerdeki doğum önerisi; Medikal tedaviye ihtiyaç duymayan hastalarda $\geq 38+0$ - $39+6$ hafta, medikal tedaviyle kontrol altında olan hastalarda $\geq 37+0$ - $39+0$, tedaviye rağmen kontrolü zor ciddi hipertansiyon varlığında $34+0$ - $36+6$ haftadır (57).

2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı konulmuş bir gebede, 20. gestasyonel haftadan sonra tansiyon değerinin yükselmesine proteinüri ve/veya görme bozukluğu gibi semptomlar ve/veya trombositopeni ve/veya epigastrik ağrı, baş ağrısı, karaciğer enzim değerlerinde yükselme gibi end organ disfonksiyonu görülmesiyle preeklampsi tanı kriterlerini sağlamaktadır. Bu durum kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperempoze preeklampsi olarak tanımlanmaktadır ve maternal ve neonatal morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran ciddi bir durumdur (58). Tüm kronik hipertansif gebelerde süperempoze preeklampsi gelişme ihtimali yaklaşık %13 – 40 arasındadır (59).

Kronik hipertansiyon zemininde oluşan süperempoze preeklampsi maternal ve fetal sonuçlar açısından preeklampsiye göre daha şiddetli seyretmektedir ve çoğunlukla birlikte intrauterin gelişme geriliği görülmektedir (60). Kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi, preeklampsiye göre gebeliğin daha erken haftalarında başlamaktadır. Şiddetli kronik hipertansiyonu olan, hipertansiyonun hastalık süresi uzun olan, diastolik kan basıncı yüksek olan, siyah ırkta, ileri yaşta, sigara içenlerde ve preeklampsi öyküsü olan gebelerde kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi riski yüksektir (61).

Kronik hipertansiyonu olan gebelerde, süperempoze preeklampsisi takibi sürecinde tam kan sayımı, elektrolit, AST/ ALT, kreatinin, idrar proteini/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda total protein miktarı ve trombosit sayısı gibi temel laboratuvar parametrelerine rutin bakılmalıdır. Antihipertansif ilaçları düzenlenmelidir. Ek komorbiditeleri değerlendirilmeli ve uygun şekilde yönetilmelidir. Yaşam tarzı değişikliklerine ve diyetle önem verilmelidir. Gebelere evde tansiyon takibi yapılmalıdır. Kronik hipertansiyonlu gebelerde sigara kullanımı varsa her gebede olduğu gibi sigaranın bıraktırılmalıdır. Kronik hipertansiyonlu gebe takibinde kilo alımı kısıtlanmalı, tuz kısıtlanmalıdır. Düzenli egzersizin kronik hipertansiyonu olan gebelerde güvenliğine ilişkin yeterince veri bulunmamaktadır (62-64).

2.1.4. Eklampsisi

Eklampsisi; gebeliğin hipertansif bozukluklarına eşlik eden, serebral arteriyel iskemi, intrakranial hemoraji veya ilaç kullanımı olmamasına rağmen yeni başlangıçlı tonik-klonik, fokal ya da multifokal nöbetlerin görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Gebeliğin hipertansif hastalıklarının en şiddetli formlarından biridir. Preeklampsisi tedavi edilmemesi durumunda eklampsisiye dönüşebilmektedir. Nöbet profilaksisi almayan şiddetli preeklampsili kadınların % 2 ila %3'ünde ve şiddetli olmayan preeklampsili kadınların % 0 ila %0.6'sında eklamptik nöbet görülmektedir (65).

Patofizyolojine bakıldığında hipertansiyon nedeniyle oluşan endotel hasarı ve serebral kan akımının artmasıyla perivasküler ödeme neden olması ve bunun da eklampsisiye yol açması olarak düşünülmektedir. Generalize serebral ödem konfüzyondan komaya kadar değişebilen mental durum değişiklikleri hatta ölümcül transtentoriyal herniasyonla da sonuçlanabilir. Eklampsisi öncesinde sıklıkla şiddetli ve persistan oksipital veya frontal baş ağrıları, bulanık görme, fotofobi gibi uyarıcı serebral irritasyon bulguları olabilmektedir ancak uyarıcı semptom ya da bulgular olmadan da eklampsisi görülebilmektedir (66,67).

Eklampsisi gebelikte, doğum sırasında veya doğum sonrasında ortaya çıkabilir. Eklampsisi tanısı doğumdan 48-72 saat sonra veya magnezyum sülfat tedavisi esnasında ortaya çıktığında da konulabilmektedir (68). Ancak yapılan bir çalışmada, eklampsisi

tanısı alan gebelerin %20-38 oranında nöbet öncesi hipertansiyon veya proteinüri gibi klasik preeklampsi bulgularını göstermediği de dikkat çekmektedir (69).

Eklampsi anne ölümlerinin önemli nedenlerinden biridir. Nöbetler ciddi maternal hipoksi, dekolman plasenta, travma ve aspirasyon pnömonisi, nörolojik defekt, kardiovasküler arrest ve maternal ölüme yol açabilmektedir (70). Yapılan çalışmalarda eklampsi sonrası yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde gebelerin %25'inde kalıcı beyaz cevher kaybı olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu durum, önemli nörolojik defisitlere neden olmadığı görülmektedir (65).

Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) ise eklamptik gebelerde görülen; görme bozukluğu, epilepsi, baş ağrısı ve mental bozukluk ile birlikte olup hızla yükselen ve regüle olmayan hipertansiyon nedeniyle gelişmektedir. Tanı klinik ve radyolojik olarak konulmaktadır. Yapılan radyografik incelemelerde serebral oksipital ve parietal loblarda daha belirgin olmak üzere yaygın ödem izlenmektedir (71).

2.1.5. Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Patelet Sayısı Sendromu (HELLP)

HELLP ilk kez Weinstein 1985' te tanımlanan; baş harfleriyle isimlendirilen, intravasküler hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı görülen yüksek oranda maternal morbidite ve mortalite ile seyreden preeklampsinin ciddi bir formudur (21, 72).

Tanı kriterleri (73):

1. Laktat dehidrogenaz (LDH) değerinin en az iki kat artması
2. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin en az iki kat artması
3. Platelet sayısının $100,000/mm^3$ değerinden daha düşük olması

4. Kan kaybı nedeni ile olmayan şiddetli anemi

5. Hemoliz bulguları (en az ikisi): Periferik smear (şistositler,burr hücreleri), serum bilirubin (1.2 mg/dl ve üstü), düşük serum haptoglobin

HELLP sendromu, çoğunlukla gebeliğin üçüncü trimesterinde görülmektedir. HELLP sendromu, hastaların %30'unda ilk defa ortaya çıkmaktadır ve postpartum dönemde de görülebilmektedir (74). HELLP sendromlu hastalarda genellikle sağ üst kadranda ağrısı ve halsizlik izlenmektedir. Hastaların %50'sinde bulantı ve kusma da izlenebilmektedir (21,75).

2.1.6. Preeklampsi

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra görülen tansiyon yüksekliği yanında proteinüri olup ya da olmaksızın da çeşitli endorgan fonksiyon bozukluklarının eşlik etmesi ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (76). Yapılan bir derlemede, dünya genelinde preeklampsi prevalansı %4,6 olarak bulunmuştur (77). 34 hafta altı preeklampsi insidansı %0,3 , 34 hafta üstünde ise %2,7'dir. Preeklampsi terme yakın gebelerde daha sıklıkla izlenmektedir (77).

Bir gebelerin ilk değerlendirmesinde; fetal değerlendirme yapılmalı, gebenin vitallerinin ölçülmeli, tam kan sayımı (platelet ölçümü), serum kreatinin düzeyi, karaciğer enzimleri ve üriner protein ölçümüne bakılmalıdır. Gebelik haftasına göre fetal değerlendirme ultrasonografi (fetal biyometrik ölçümler, amniyotik sıvı ölçümü, biyofizik profili) ve non-stress test yapılmasını içermektedir (21).

Preeklampsi progresif bir hastalıktır. Çoğu kadında preeklampsi bulguları gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkmasına ve aşamalı kötüleşmektedir. ACOG'a göre şiddetli olmayan preeklampsi tanılı gebeliklerde, güven vermeyen fetal durum ya da doğum gerektiren başka obstetrik bir endikasyon gelişmediği sürece, 37 0/7 haftada doğum önerilmektedir. 37.gebelik haftasından sonra hastalarda, eklampsi, HELLP sendromu, plasenta dekolmanı, fetal gelişme geriliği ve fetal ölüm riski arttığı görülmüştür bu nedenle 37 haftadan sonra expektan yönetim tavsiye edilmemektedir

(21). Bu riskler 37. Gebelik haftasının altındaki hastalarda, premature fetüs nedeniyle oluşabilecek kötü sonuçların ihtimallerinden daha az olarak görülmektedir. Doğum yönetiminde bu sebeplerden dolayı şiddetli özellikler göstermeyen hastalar 37.gebelik haftasının altında bu komplikasyonların gelişeceği korkusuyla preterm doğum indüklenmemelidir. 36.gebelik haftanın üstündeki gestasyonel hipertansiyonu olan ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampitik gebelerde izlem ve doğumu karşılaştıran bir çalışmada, neonatal sonuçlar açısından iki grupta fark olmadığı, ancak doğum gerçekleştirilen olgularda daha iyi maternal sonuçlar (daha düşük oranda preeklampsi, eklampsi HELLP sendromu, dekolman, pulmoner ödem) olduğu bildirilmiştir (78). Yapılan başka bir çalışmada 34 0/7-36 6/7 haftalar arasında şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde izlem ve doğum tedavileri karşılaştırılmıştır ve doğum gerçekleştirilen vakalarda maternal sonuçlar açısından anlamlı yarar görülmemekle birlikte, neonatal morbidite sıklığı arttığı görülmüştür (79).

Preeklampsi şiddetli özellikler gösterdiğinde maternal ve fetal morbidite ve mortalite riski artmaktadır. Şiddetli preeklampsi tanısı alan gebelerde 34.gebelik haftası ve sonrasında doğum indüklenmelidir. Geç preterm (34 0/7 – 36 6/7) dönemde antenatal steroid uygulaması için doğumun geciktirilmesi önerilmemektedir. 34.gebelik haftanın altında şiddetli semptomlar gösteren preeklampsi vakalarında, fetomaternal durum yakından takip edilerek ekspektan yönetim ya da doğum kararı verilmelidir. Annenin vital bulguları, laboratuvar değerleri ve klinik semptomları stabil olduğunda, fetal testlerin güven verdiği vakalarda takip önerilmektedir. Takip edilen hastalarda seri laboratuvar ölçümleri yapılmalı, annenin vital bulguları yakından takip edilmeli ve uyarıcı semptomlar hakkında anne detaylı olarak bilgilendirilerek semptom takibi yapılmalıdır. 34 0/7 haftanın altındaki doğumun indükleneyeceği hastalarda antenatal steroid tedavisi önerilmektedir, ancak steroid tedavisi için doğumun geciktirilip geciktirilmeyeceğine hasta özelinde, bireysel olarak maternal ve fetal duruma göre karar verilmesi en uygunudur (21).

2.1.6.1. Preeklampsi tanı kriterleri: Preeklampsi için tanı kriterleri kapsamlı olarak 2020 yılında (ACOG) “ The American College of Obstetricians and Gynecologists” tarafından yayınlanan rehberde tanı kriterleri Tablo 2.1’de listelenmiştir (21,80,81).

Tablo 2.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri

Kan basıncı ölçümü
• Daha önce tansiyonu normal aralıklarla seyreden gebelerde, 20.gebelik haftasından sonraki dönemde tansiyon ölçülür. Tansiyon ölçümü en az 4 saat arayla yapılır. Kan basıncının, sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve üstü veya diyastolik kan basıncının 90 mm Hg ve üstü olması veya her ikisinin bir arada olması durumudur. • Sistolik kan basıncının 160 mm Hg ve üstü veya diyastolik kan basıncının 110 mm Hg ve üstü olması veya her ikisinin de olması durumudur. (Şiddetli hipertansiyonun, mümkün olan en kısa zaman da antihipertansif tedavinin başlanıp uygulanabilmesi en erken zamanda tanısı konmalıdır(dakikalar))
Ve
Proteinüri
○ İdrarın 24 saatlik toplanması toplanan idrarda protein 300 mg ve üstü ○ Protein/kreatinin oranının 0,3 veya üstü ○ Okunan dipstikte +1 olması (diğer kantitatif yöntemler kullanılmadığında uygulanmalıdır.)
Veya
proteinüri yokluğunda, yeni başlangıçlı hipertansiyona ek olarak aşağıdakilerden herhangi birinin yeni başlanamsı tanısı için istenir.
Bu kriterler:
○ Trombositopeni yani platelet sayısının $100.000 \times 10^9 / L$’den az olması ○ Renal yetmezlik durumu, serum kreatinin konsantrasyonunun 1,1 mg/dL olması veya serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması (diğer renal hastalıkların olmamasına dikkat edilmelidir.) ○ Karaciğer fonksiyonunun bozulması yani karaciğer transaminazlarının (AST, ALT) normal konsantrasyonuna göre iki kat artmış olması ○ Akciğer ödemi varlığı ○ Serebral ve görme semptomlarının varlığı

Baş ağrısı gibi maternal semptomlar tanı kriterleri arasında kullanılsa da maternal semptomlara güvenmek klinikte tanı konulurken zorluk yaratabilmektedir. Aynı şekilde, sağ üst kadranda ağrısının, epigastrik ağrının; fokal parankimal nekroz ve hepatik hücre ödemi, Glisson kapsülü distansiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak hepatik histopatoloji ile laboratuvar değerleri arasında her zaman doğru orantı olmayabilir ve semptomlar subjektiftir ve bu nedenle güvenilir değildir (82).

ACOG’un 2002 yılında yayınladığı bültende preeklampsi ağır ve hafif olarak ikiye ayırdı. ACOG Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu’nun 2013 yılında yaptığı güncellemede; “hafif preeklampsi” teriminin hastalığın doğasına aykırı olduğunu, her

hastada farklı oranda da olsa süreç olarak progresif seyreden preeklampsiyi “hafif” olarak tanımlamanın sadece o an için geçerli olabileceğini belirtti.

ACOG’ un 2020 yılında yayınladığı bültende gestasyonel hipertansiyon tanısı almış olan gebelerde SKB 160mmHg ve üzeri ve/veya DKB 110mmHg ve üzeri olması durumunda ve/veya bazı end organ hasarı bulgu ya da semptomlarından herhangi biri varsa, şiddetli özelliklere sahip preeklampsi tanısı konulur. Bu hastalar yüksek morbidite ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (21).

Preeklampsik bir hastada Tablo 2.2’de belirtilenlerden biri mevcut olduğunda şiddetli preeklampsi olarak tanımlanmaktadır (21).

Tablo 2.2. Şiddetli Preeklampsi Kriterleri

- Sistolik kan basıncının 160 mm Hg ve üstü veya diyastolik kan basıncının 110 mm Hg üstü veya her iki durumunda olması. Tansiyon ölçümleri e az 4 saat ara ile ölçülür. (Bu durum oluştuğunda öncesinde antihipertansif tedavi başlamadıysa)
- Trombositopeni (platelet sayısının $100.000 \times 10^9 / L$ ’den az olması)
- Karaciğer enzim seviyesinde artış gösterilmiş (karaciğer transaminazlarının (AST, ALT) normal aralığın üst limitine göre iki kat artmış olması), karaciğer fonksiyonunda bozulma izlenmedi ve başka nedenlerle açıklanamayan medikal tedaviye yanıtız epigastrik ağrı veya inatçı sağ üst kadrn ağrısı varlığı
- Renal yetmezlik (serum kreatinin konsantrasyonunun 1,1 mg/dL olması veya renal hastalık yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması)
- Akciğer ödemi varlığı
- Yeni başlayan ve ilaç tedavisi ile geçmeyen baş ağrısı veya görme bozukluklarının oluşması

Preeklampside tek ve kesin tedavi edici yöntem doğumdur. Doğum haricinde kanıtlanmış bir tedavi olmadığından, günümüzde preeklampsi riskini ve komplikasyonlarını azaltması için sunulan tek ilaç düşük doz asetil salisilik asit (ASA) olarak raporlanmıştır (21).

Yapılan araştırmalarda yüksek riskli hastalarda özellikle 16 hafta öncesinde başlanılan düşük doz (81 mg) ASA preeklampsi gelişimini, şiddetli preeklampsi gelişimini, fetal büyüme kısıtlılığını, preterm doğum insidansını azalttığı, preeklampsi gelişimini geciktirdiğini göstermiştir (83–85). ASA’nın bilinen tek yan etkisi plasenta dekolmanı riskini bir miktar artırmaktır. ACOG, Tablo 2.3’te belirtilen risk faktörlerine göre yüksek risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasına sahipse düşük doz ASA başlanmasını, orta risk grubundan 2 ya da daha fazlası varsa düşük doz ASA

açısından değerlendirilmesini önerirken düşük riskli grupta ASA önermemektedir. Önerilen ASA kullanım şekli 12- 28. haftalar arasında, mümkünse 16. haftadan önce başlanarak, doğuma kadar 81 mg/gün ASA kullanılması şeklindedir (21). Doğum sonrasında saatler içerisinde bile düzelme izlenirken genellikle doğum sonrası 48 saat içinde, hastalığın maternal belirtileri ve semptomları tamamen düzelmesi beklenmektedir. Bazen de proteinüri gibi bazı bulguların düzelmesi aylar içerisinde olabilir. Şiddetli seyreden preeklampside sekeller kalabileceği gibi, şiddetli hipertansiyon olmadan da sekeller olabileceği unutulmamalıdır (86). Hipertansiyon doğum sonrası birinci, ikinci haftada şiddetlenebilir. Sıklıkla doğum sonrası dört hafta içinde normale dönmesi beklenmektedir. Ancak düzelmesi 12. haftaya kadar da uzayabilmektedir (87).

2.1.6.2. Preeklampsi risk faktörleri: Preeklampsinin etiyolojisi araştırılırken risk faktörleri ve erken tanı yöntemleri sıklıkla araştırma konusu olmuştur. Yüksek riskli kadınların belirlenmesi; profilaktik tedavilerinin başlanması, gebelik takiplerinin ve doğumlarının tecrübeli merkezlerde planlanması açısından önemlidir. Erken tanı ve uygun yönetim, maternal ve perinatal sonuçları iyileştirebilmektedir.

Preeklampsinin risk faktörleri nulliparite, çoğul gebelikler, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, sistemik lupus eritematozus, trombofili, pregestasyonel diyabet, gestasyonel diyabet, gebelikten önce vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olması, ölü doğum öyküsü, dekolman öyküsü, antifosfolipid antikor sendromu, böbrek hastalığı, anne yaşının 35 yaş ve üstü olması, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılması, obstrüktif uyku apnesidir. Ancak etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (21,88).

Tablo 2.3. Preeklampsia Risk Faktörleri (21)

Risk Düzeyi	Risk Faktörü
Yüksek	• Preeklampsia öyküsü • Çoğul gebelik • Kronik hipertansiyon • Tip 1 ya da Tip 2 DM • Renal hastalık • Otoimmün hastalık (Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), antifosfolipid antikor sendrom (AFAS) gibi)
Orta	• Nulliparite • Vücut kitle indeksindeki (VKİ) >30 • Sosyodemografik özellikler (Afrikan-Amerikan ırk, düşük sosyoekonomik düzey) • Yaş ≥ 35 • Önceki gebelikte düşük doğum ağırlığı, istenmeyen gebelik sonucu öyküsü, gebelikler arası 10 yıldan uzun süre olması
Düşük	• Komplike olmamış term gebelik öyküsü

Preeklampsia öyküsü, kronik hipertansiyon, antifosfolipid antikor sendromu, çoğul gebelik ve pregestasyonel diyabetes mellituste preeklampsia riski belirgin olarak artmaktadır.

Preeklampsia ile etkilenen gebelerin bilinen kronik hipertansiyon ve diyabetleri olmasa bile obezite, tek başına preeklampsia için bir risk faktörüdür. Yapılan araştırmalarda gebelik öncesi vücut kitle indeksindeki (VKİ) 5-7 kg/m²'lik artışla preeklampsia riski iki katına çıktığı bulunmuştur (89).

Risk faktörleri arasında trizomi 13 fetüs taşıyan anne de yer alır (90). Bunun nedeni birçok antianjiyogenik faktörün ve sFLT-1'ün geninin 13. kromozom üzerinde yerleşmiş olmasıdır (91-96).

Preeklampsinin etiyolojisinde maternal vasküler yapıda endotelial hücre işlev bozukluğuna bağlı anjiyogenik ve antianjiyogenik faktör seviyelerindeki dengenin bozulmasına iskemik plasentaya neden olduğu düşünülmektedir (97,98).

Maternal enfeksiyon ve preeklampsia arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta analizde; periodontal hastalığı ve idrar yolu enfeksiyonu olan gebelerde preeklampsia riskinin arttığını bildirilmiştir (99).

Adölesan gebelik, preeklamps risk faktörlerine dahil olması tartışmalı bir konudur. Yapılan bir derlemede; adölesan gebeliklerde, preeklamps/eklamps prevalansı %6,7 bulunmuşken (100), başka bir çalışmada adölesan dönem ile preeklamps arasında bir ilişki bulunmamıştır (101).

Preeklampside genetik ilişki daha önce yapılan çalışmalarda ayrıntılı şekilde araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada gebeliğinde preeklamps geçiren annelerin kızlarında %20 ile %40 oranında preeklampsinin daha fazla olduğu, gestasyonel hipertansiyona katkısının %24, olduğu bulunmuştur. İkizler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise genetik faktörlerin preeklampsie katkısını %54 olarak bulunmuştur (102,103). Önceki gebelikte preeklamps geçiren kadınlarda preeklamps riski yedi kat artmıştır (101).

Yapılan bir araştırma annesinin gebeliğinde preeklamps olan erkeklerin eşlerinin gebeliğinde, bu öykü olmayan erkeklerin eşlerine göre preeklamps gelişme olasılığı daha yüksektir (104,105).

Preeklampside paternal risk faktörlerinin mevcut olabileceğini dair araştırmalar mevcuttur. Aynı partnerin spermiyle karşılaşma sayısı arttıkça preeklamps riskinin azaldığı görülmektedir. Aynı partnerle gerçekleşen iki gebeliğin arasındaki süre arttıkça preeklamps riski artmaktadır. 7125 gebenin katıldığı bir çalışmada, nullipar kadınlarda, preeklamps insidansı daha az görülmüştür. (%16,1- %23,4). Multipar kadınlarda ise kontrol grubuyla bir fark izlenmemiştir (106). Abort sonrası aynı partnerle gebelik yaşayan kadınlarda preeklamps riski yarı yarıya azalmıştır. Ancak abort sonrası başka bir partnerle gebelik yaşayan kadınlarda preeklamps riskinde azalma olmadığı görülmüştür (107).

Yapılan bir çalışmada başka bir partnerden preeklamps ile komplike olmuş gebelikten çocuğu olan erkeklerle daha önce normal bir gebelik yaşayan kadınların, ikinci gebeliklerinde preeklamps yaşama riski yaklaşık 2 kat artmıştır. Bu insidansın toplumdaki nullipar kadınların risk seviyesine ulaştığı görülmüştür. Önceki gebeliğinde preeklamps öyküsü olan kadınların ise partner değiştirmeleri ile sonraki gebeliğinde preeklamps olma riskinde ise azalma mevcuttur (108).

Bazı çalışmalarda; preeklampsinin immünolojik adaptasyon bozukluğuna bağlı olarak nullipar, uzun gebelik aralıkları olan, gebelikleri arasında partner değiştiren, bariyer yöntemi ile korunan veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu-mikroenjeksiyon yöntemiyle (ICSI) hamile kalanlarda, babadan gelen antijenlere maruziyet daha az olduğu için preeklampsisi insidansı daha yüksek olarak görülmüştür. Yapılan meta analizler; doğal yollarla hamile kalan kadınlar oosit donasyonu yoluyla hamile kalanlara göre 4 kat daha düşük, oosit donasyonu dışında diğer yardımcı üreme teknikleri ile hamile kalan kadınların da oosit donasyonu ile gebe kalanlara göre iki kat daha düşük preeklampsisi geliştirme oranına sahip oldukları bulunmuştur. Bu sonuçlardan da anne ve fetus arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsisi patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (109-111).

Tüm bu bilgilere ışığında bazı preeklampsisi vakalarının hiçbir risk faktörü olmayan, sağlıklı multipar kadınlarda olabileceği unutulmamalıdır.

2.1.6.3. Preeklampsisi etiyolojisi: 1990'lı yıllarda preeklampsisi bazı araştırmacılar tarafından 'Teorilerin Hastalığı' olarak adlandırılmıştır. Preeklampsinin patofizyolojisinde birçok farklı faktörün rol oynadığı düşünülmekte olup halen net olarak patofizyolojisi açıklanamamıştır (112).

Preeklampsisi gebelikle ortaya çıkan, maternal ve fetal sonuçları önemli olan etiyolojisi tam olarak çözülememiş kompleks bir hastalıktır. Teorilerin çoğu, doğrulanamamıştır ancak preeklampsinin gebeliğin sonlanmasıyla tedavi ediliyor olması, trofoblastik doku varlığı ile oluşan bir hastalık olduğunu desteklemektedir (21,113).

Plasental iskemi, inkomplet trofoblastik invazyon, prostaglandin dengesizliği, çok düşük yoğunluklu lipoprotein toksisitesi, immünolojik adaptasyon bozukluğu, anormal vazokonstriktör tonusun artması, beslenme faktörleri, koagülasyon anormallikleri, genetik faktörler ve vasküler endotelial hasar gibi birçok teori üzerinde durulmuştur. Preeklampsinin oluşmasında bu mekanizmaların biri veya birkaçı da sorumlu olduğu düşünülmektedir (114-120).

Preeklampsia patofizyolojisinde plasentanın önemli bir yeri bulunmaktadır. Çeşitli gebelik aşamalarında, normotansif ve preeklampsili gebelerde plasenta incelenmesi ile normal plasental morfoloji ve preeklampsia ile ilişkili olabilecek uteroplasental dolaşımdaki patolojik değişikliklerin anlaşılmıştır. Spiral arter yeniden yapılanmasında ve trofoblast invazyonunda oluşan defektler, hipertansif gebelik bozuklukları ve fetal büyüme kısıtlaması için karakteristik olarak görülmektedir (121,122).

Preeklampsia görülen gebelerde uteroplasental iskemi nedeniyle fetal büyüme kısıtlanması, oligohidramnion, plasental dekolmanı görüldüğü düşünülmektedir. Bu nedenle preeklampside spontan veya indüklenmiş preterm doğum riski oluşmaktadır (21).

2.1.6.4. Preeklampsia patofizyolojisi ve klinik bulguları: Preeklampsia patofizyolojisinde maternal-fetal-plasental faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Gebeliğin erken döneminde plasental yetersiz perfüzyon, hipoksi, plasental vaskülarizasyondaki anormallikler ve iskemi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle antianjiyojenik faktörler dolaşıma salınmakta ve maternal endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucunda hipertansiyon ve hastalığın diğer belirtilerine (kardiak, renal, pulmoner, hematolojik, nörolojik ve hepatik disfonksiyon) görülmektedir. Preeklampside çeşitli organlara ait end organ hasarları gözlenebilir. Vasküler, hematolojik, renal, hepatik sorunlar ortaya çıkabilir (21).

Preeklampsia patofizyolojisinde vazodilatatörler (prostoglandin, nitrik oksit) ve vazopressörler (anjiyotensin II, endothelin) arasındaki dengenin bozulması sonucunda meydana gelen vazospazm, gebelikteki fizyolojik hipervoleminin yerini hemokonsantrasyon alır. Intravasküler volümü düzeltmek için yapılan sıvı tedavileri, artmış permeabilite sonucu ekstravasküler alana kaçıışı arttıracak için tedaviye yanıtız kalabilir. Agresif sıvı tedavileri pulmoner kapiller wedge basıncı artarak pulmoner ödeme sebep olabilir (21).

Gebe olmayan bir kadında ortalama kan hacmi 3000 mL iken, terme yakın bir gebede kan hacminin 4500 mL'ye olmaktadır. Preeklampsik hastalarda beklenen

yaklaşık 1500 mL'lik artış meydana gelmez. Vazokonstriksiyon ve artmış geçirgenlik nedeniyle plazmanı interstisyel alana kaçışıyla hemokonsantrasyon oluşmaktadır. Preeklampitik gebelerdeki hematokritteki düşüş her zaman plazmanın vasküler alana dönmesiyle hastalığın gerilemesi anlamına gelmez. Hematokritte düşüş olan ve normotansif seyreden hastalarda kanama ihtimali mutlaka düşünülmelidir. Plateletler ise mikrovasküler agregasyon ve tüketime bağlı olarak azalmaktadır, preeklampsiyle bağlantılı olarak trombositopeni gelişebilmektedir. Preeklampsili gebelerde trombositopeni ve hemoliz yanında karaciğer transaminazlarının yükselmesi olduğunda HELLP sendromu düşünülmelidir. Çoğunlukla üçüncü trimesterde görülen bir sendrom olmasına rağmen, tanı alanların %30'u postpartum dönemdedir. HELLP sendromunun, sessiz ve atipik olarak da görülebileceği bilinmelidir. HELLP sendromu gelişen hastaların % 15 ila 20'sinde yüksek tansiyon ve proteinüri saptanmamıştır. HELLP sendromu preeklampsinin şiddetli bir formu olarak tanımlansa da HELLP sendromu ve preeklampsi arasındaki ilişki tartışılmaktadır (21,72,123).

Trombositopeni, preeklampsi şiddetinin bir göstergesidir (21,124). Ancak, tüm preeklampsi, eklampsi vakalarının azalmış trombosit sayısı bulunması gerekmemektedir (21,125).

LDH'nın artmış serum konsantrasyonu (600 IU/L'den fazla) hemoliz belirtisi veya hepatik fonksiyon bozukluğu (iskemik ya da nekrotik dokulardan kaynaklanan LDH) nedeni ile olabilir (21,124). Hemoliz tanısı; periferik yaymada görülen şistositler ve burr hücreleri, düşük serum haptogloblin (≤ 25 mg/dL), serum bilirubin düzeyi $\geq 1,2$ mg/dL (20.52 micromol) veya LDH normal değerinin ≥ 2 katı olması bulgularından en az ikisinin olması konulmaktadır. Preeklampsili kadınlarda özellikle şiddetli olanlarda karaciğer fonksiyonu önemli ölçüde etkilenmektedir ve AST ve ALT değerleri yükselebilmektedir. Karaciğer parankiminin hastalıklarında, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaza göre daha fazla yükselir. ALT'ye göre AST, preeklampsiye bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğunda baskın transaminazdır ve periportal nekroz ile bağlantılıdır (21). Semptomatik hastalarda Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı olarak tedaviye yanıtız sağ üst kadrın ağrısı veya epigastrik ağrı olabilmektedir.

1973 yılında Sheehan ve Lynch; eklampsi nedeniyle hayatını kaybeden kadınların otopsilerini incelemişlerdir. Yapılan incelemede vakaların yaklaşık yarısında karaciğerde kanamaya eşlik eden enfarktüs alanları izlemişlerdir. Gebelikte olması beklenen böbrek kan akımındaki artış, glomerüler filtrasyon hızındaki artış, özellikle şiddetli preeklampsili kadınlarda gerçekleşmeyebilir. Tam tersine fizyolojik olarak düşmesi gereken kreatinin değeri yükselebilir. Bu hastalarda geçici oligüri (4 saatte <100mL) doğum öncesi ya da postpartum ilk 24 saatte yaygın olarak görülmektedir (21). Semptomların çoğu postpartum dönemde gerilese de nadir olarak kalıcı renal kortikal nekroz gelişebilir.

Preeklampsii sendromu endotel hasarı nedeniyle multisistemik tutulum yapmaktadır. Preeklampsii sendromu, serebrovasküler kanlanmayı da etkileyerek santral semptomlara sebep olabilir. Nörolojik semptomlar şiddetli preeklampsii belirtisidir ve dikkate alınmalıdır. Baş ağrısı preeklampsii tanı kriteri olarak kullanılan ancak güvenilir bir semptom değildir. Baş ağrısı temporal, frontal, oksipital bölgelerde ya da diffüz olarak görülebilmektedir. Baş ağrısının analjeziye cevap vermesi preeklampsii ihtimalini dışlamaz (21,126). Özellikle oksipital loblarda olan serebrovasküler hipoperfüzyon sonucu baş ağrısı ve skotom ortaya çıkmaktadır. Eklampitik konvülsiyondan önce hastaların yaklaşık %50'sinde baş ağrısı ve yaklaşık %40'ında ise vizüel semptomlar görülmektedir (127).

Görsel semptomlar, preeklampsii sırasında sık karşılaşılan bulgulardandır ve kortikal körlük, santral retinal ven oklüzyonu, retinal dekolman, retinal vazospazm, retinal ve vitröz hemorajiler, skotom, amarozis fugaks, diplopi, fotopsi sıklıkla karşılaşılan görsel semptomlardır (21,128).

2.1.6.5. Preeklampsinin öngörülmesi: Günümüzde preeklampsii obstetrimin hala çözölememiş önemli konularından biridir. Preeklampsinin erken gebelikte öngörülmesi için pek çok yöntem öne sürölmüş olsa da güvenle kullanılabilecek yöntem henüz yoktur. Şu an için preeklampsii öngörüsünde kullanılabileceğı düşünölen testler hala deneysel aşamadadır ve ileri araştırma gerektirmektedir (21).

Preeklampsia öngörüsünde kullanılabilecek güvenli bir test olmaması nedeniyle ACOG, ilk vizitte hastaların preeklampsia riski açısından anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmesini önermektedir. İlerleyen gebelik sürecinde olası bir anormal sonuca karşılık böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, idrar tetkiki, tam kan sayımı ilk vizitte istenmelidir. Her vizitte gebenin kan basınç ölçümü yapılmalıdır. Obezitesi olan kadınlarda, mümkünse prekonsepsiyonel danışmanlıkla kilo kaybı sağlanmalıdır.

2.2. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜNDE YARDIMCI BELİRTEÇLER

2.2.1. Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)

1991 yılında plasental büyüme faktörü ilk kez Maglione ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Plasental Büyüme Faktörü (PIGF) Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesinde; VEGF ile benzer aminoasit homolojisine sahip 143 aminoasit içeren bir polipeptittir. PIGF geni tarafından kodlanmaktadır. Plasental büyüme faktörü (PIGF) trofoblastların villöz ve ekstrasvillöz trofoblastlar dahil hepsinden salgılanmaktadır. Potent etkili bir anjiyogenik moleküldür. PIGF-1, PIGF-2 ve PIGF-3 olmak üzere üç izoformu mevcuttur (129).

2002 yılında Luttun ve ark. plasental büyüme faktörü ve onun reseptörü sFlt-1'in anjiyogenez ve vaskülogenezde rol aldığını belirtmişler (130). PIGF anjiyogenez ve endotel hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonundan sorumludur. PIGF, endotel hücrelerinde eksprese edilen çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1) reseptörüne bağlanır (131,132). Sadece VEGFR-1'e bağlandığından endotel hücreleri üzerinde, VEGF gibi mitojenik ve permeabilite artırıcı etkisi yoktur. sFlt-1, VEGFR-1'in transmembran ve sitoplazmik etki alanı eksikliğinde sekrete edilen çözünebilir formda bir reseptördür ve VEGFR-1 benzeri bir yapıdadır (133,134). sFlt-1, VEGFR-1'in kompetitif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. sFlt-1, VEGF, PIGF ve VEGF ailesinin diğer üyeleri için reseptör bağlanma noktası gibi davranır ve bu moleküllerin biyolojik aktivitelerini yapmalarına engel olur (134,135).

Preeklampitik hastalarda sFlt-1'in maternal plazmada ve amniyotik sıvıda seviyesinin yükseldiği ve plasental mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (134,135,136). sFlt-1'in maternal sirkülasyonda artması VEGF ve PlGF'nin azalmış seviyeleriyle sonuçlanır, bu da preeklampsideki antianjiyogenik duruma katkıda bulunur (135,136).

PlGF kan seviyeleri normalde ilk iki trimester boyunca artar, pik seviyesine 29-32.gebelik haftalarında ulaşır ve sonrasında terme doğru azalır (137). Preeklampitik hastalarda PlGF'nin doğum sonrası kan seviyeleri ile doğum öncesi kan seviyeleri benzerdir, bu durum plasentadan üretilen PlGF'nin gebelikte sFlt-1 ile nötralizasyonuna bağlanmıştır (138). sFlt-1 seviyeleri ise sağlıklı gebelerde ve preeklampitiklerde doğum sonrası ilk hafta boyunca düşer (139,140). Yetersiz implantasyon sonucunda iskemik hale gelen plasentadan anti- anjiyogenik faktörlerden sFlt-1 ve sEng salınarak proanjiyogenik faktörlerin (PlGF, VEGF) etkisini antagonize ederler ve maternal kandaki anjiyogenik faktörlerin konsantrasyonları azalır.

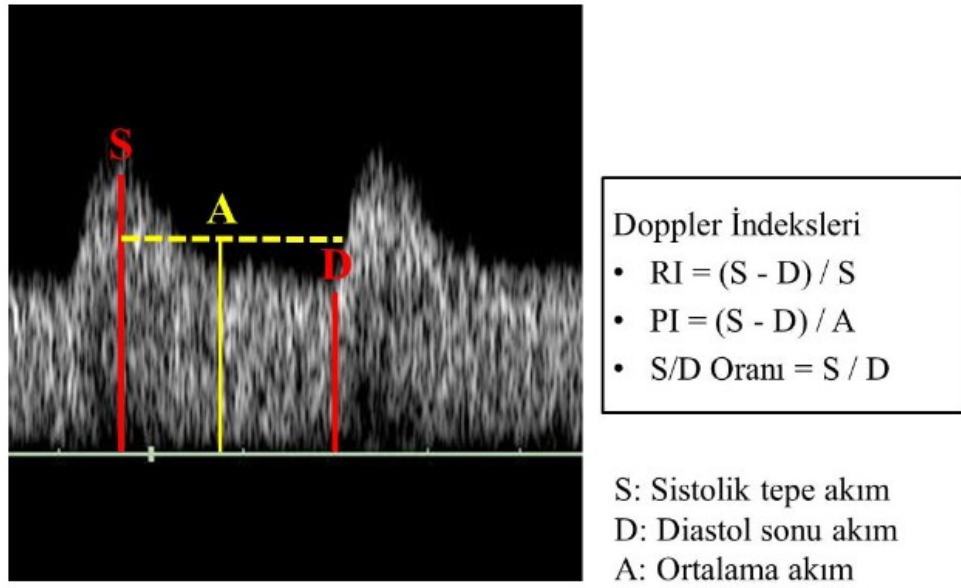
Birinci trimesterde PlGF 9.gebelik haftasından itibaren ölçülebilirken, VEGF ölçülemeyecek kadar azdır (141,142). Normal seyirli bir gebelikte PlGF konsantrasyonu sürekli artış gösterirken, aksine preeklampsili gelişen olgularda bu artış azalmış veya gebelik süresince azalma eğilimindedir (141, 143,144,145).

Tidwell ve arkadaşları, PlGF düzeylerini 5-15, 16-20, 26-30. gebelik haftalarında ölçmüştür (146). PlGF düzeylerinin 1.trimesterden 3. trimestere doğru yükseldiğini göstermişlerdir ancak, preeklampsili olgularda PlGF düzeyleri benzer gebelik haftalarındaki sağlıklı gebelerden daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar erken gebelik haftalarındaki düşük PlGF düzeylerini preeklampsili öngörüsü açısından anlamlı bulmuşlardır.

PlGF küçük molekül olduğundan glomerüllerden serbestçe geçebilir. Preeklampitik olguların spot idrar örneklerinde PlGF düşük konsantrasyonda saptanmıştır (147).

2.2.2. Umbilikal Arter Doppler Ultrasonografi

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi, plasental yetmezliğe fetusun erken ve geç cevapları arasındaki farkın tespiti, olası risklerin öngörülmesinde ve özellikle intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) olan fetüslerin yönetiminde önemli bir yer tutar. Umbilikal arter kan akım direncindeki değişikliklerin saptanması preeklampatik gebeliğin erken takibe alınması ve sonlandırılma zamanının belirlenmesi açısından çok önemlidir (148).

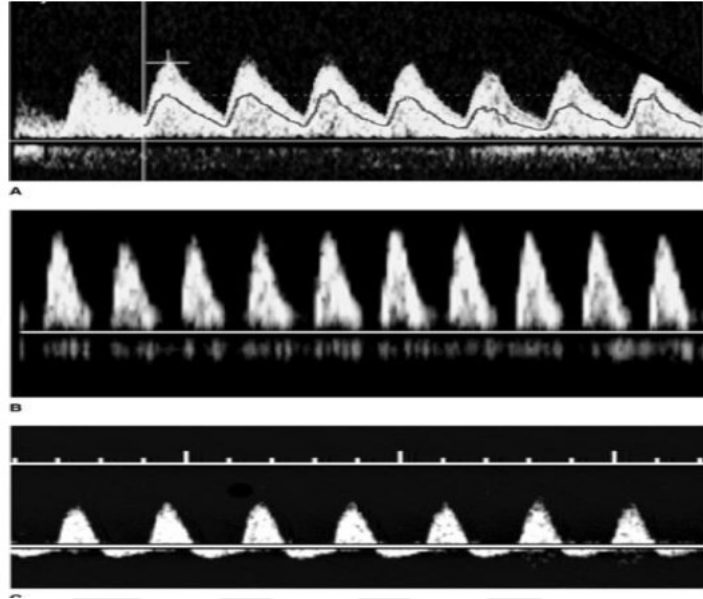


Şekil 2.1. Pulsatilite İndeksi, Rezistans indeksi ve Sistol/Diyastol ölçülmesi

Umbilikal arter doppleri fetal değil, plasental vasküler direnci temsil eder. Bu nedenle başlıca feto-plasental yatağın direnç göstergesi olarak ele alınmalıdır.

Umbilikal arter akımında üç major patoloji mevcuttur:

1. Yüksek direnç (Pulsatilite indeksi(PI) veya rezistan indeksi(RI) >95. persantil)
2. Diyastol sonu akım kaybı
3. Ters diyastolik akım.



Şekil 2.2. Normal ve Patolojik Umbilikal Arter Traseleri

A: Normal umbilikal arter trasesi B: End-diastolik akım kaybı C: Ters diyastolik akım

Diyastolik akımda azalma, PI'da artış, akım kaybı ve ters akım fetoplasental direnç artışının kronik seyrettiğini göstermektedir. Diyastol sonu akım kaybı plasental perfüzyonun %40-50 azaldığını, ters akım ise %70 azaldığı anlamına gelmektedir. Bu nedenle umbilikal arter doppler incelemesinde diyastol sonu akım kaybı veya ters diyastolik akım saptanması durumunda hastanın prematüre yoğun bakım ünitesi olan tersiyer bir merkezde hospitalizasyon ve yakın biyofizik profil ile takibi gerekmektedir (148).

2.2.3. Uterin Arter Doppler İncelemesi

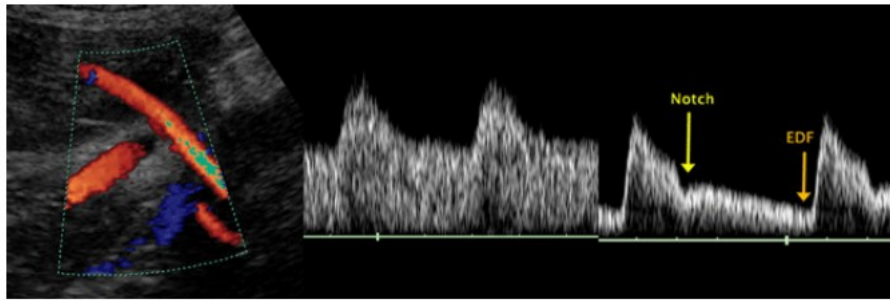
Uterin arter internal iliak arterin bir dalıdır ve uterus fundusa yükselirken sırasıyla arkuat, radyal, bazal ve spiral arterlere dallanır. Spiral arterler plasentayla temastadır ve kan spiral arterlerden yüksek hızla atılarak kotelidonları perfüze eder. Gebe olmayanlarda bir uterin arterdeki kan akımı kabaca 40 mL/dk iken gebeliğin ilerleyen dönemlerinde 8-10 kat artarak 400 mL/dk ulaşır (term gebelikte kan akımı ortalama 600 mL/dk) (148).

Transabdominal yolla incelenen uterin arter genellikle eksternal iliak arterle çaprazlaştığı yerde örneklenir. Bu çaprazlaşma pulse Doppler ölçümlerinin tekrarlanmasına olanak sağlar. İncelenen damarın uterin arter olduğundan emin olmak gerekir, çünkü arkuat dalların örneklenmesi direncin yanlış düşük saptanmasına yol açabilir. Uterin arter ne kadar distalden örneklenirse, rezistans o kadar düşük ölçülür. Uterin arteri kolayca bulabilmek için ultrason probu anneye paralel ve yere dik tutularak inguinal bölgeye koyulmalı ve sağa-sola yelpaze gibi açılmalıdır. Hala bulunmazsa mesane ile uterus arasındaki sınır araştırılmalıdır. Eğer uterin arter transvaginal ultrasonla değerlendirilecekse, internal os hizasında örneklenir (148).

Bu noktada kesik akım " pulse doppler" uygulanır ve üç ardışık birbirine benzeyen dalga akım şekli (sonogram-spektrum) elde edildiğinde dondurularak indeksler ölçülür.

Uterin arter akımlarında üç tip patoloji tanımlanmıştır.

1. Yüksek ortalama direnç (sağ ve sol uterin arter ortalaması): rezistans (RI) ya da pulsatilite (PI) indeksinin 95 persantilin üzerinde olması.
2. Tek taraflı diastolik çentiklenme. (notch)
3. Çift taraflı diastolik çentiklenme.



Şekil 2.3. Normal ve Anormal Uterin Arter Trasesi

Uterin arter doppler ölçümü gebelerde ikinci trimesterde malformasyon taraması sırasında kullanılmaktadır. Uterin arter dopplerinde çentiklenme konsepsiyon zamanında gebelerin hemen hepsinde, erken gebelikte ise çoğunda bulunmaktadır.

Bazen çentiklenme çok net olmaz ve bu durumda diğer direnç göstergeler (PI, RI) yardımcıdır. Çentiklenme bariz değil ama PI ve RI yüksek bulunursa " var", düşük bulunursa " yok" olarak değerlendirilmelidir.

Aslında subjektif olan çentiklenme tanımı yerine PI ve RI değerlerinin kullanılması daha iyi bir seçenektir. Pek çok araştırmada bu parametreler kullanılmaktadır. Gebelikte plasentasyonun oluşması ve intervillöz dolaşımın başlamasıyla uterin arterlerde direnç düşmeye başlar. Asıl değişiklikler ikinci trimesterde ortaya çıkmaktadır. Gebeliğin başında gebelerin hemen hepsinde diyastolik çentiklenme varken, 12.haftda %25 de, 24-26 haftalarda %5 de görülür, çoğunda kaybolmaktadır. İkinci trimester itibariyle uterin arterde direnç artışının olması plasentasyonun iyi bir şekilde gerçekleşmediğini göstermektedir ve bu gebeler preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve ablatio plasenta gibi utero-plasental yetersizlik sonucu ortaya çıkan komplikasyonların göstergesidir (149).

Uterin arter dopplerinde yüksek direnç (yüksek PI veya RI) ve/veya erken diastolik çentik saptanmasında yönelik tarama "yüksek riskli " grubun belirlenmesinde ve bu grubun uygun bir şekilde takip edilmesinde fayda sağlamaktadır (149).

Uterin arter taraması birinci trimester taraması sırasında (11-14 hafta arasında) veya daha sık olarak ikinci trimester 20-24. gestasyonel hafta arasında yapılmaktadır. Bu taramalarda uterin arter dopplerinde direnç artışını tanımlarken çentik varlığı veya PI'nın 95.persantilin üzerinde olması sınır kabul edilmektedir. RI ile yapılan çalışmalarda üst sınır değer tanımı 0,65-0,85 arasında değişmektedir ancak diyastolik akım kaybında RI hesaplanamadığı için bu indeks daha az kullanılmaktadır. Diyastolik akım kayıplarında bile PI her zaman hesaplanabilir. Her iki uterin arterin ortalaması olarak PI 95. persantilin sınırı 11-14 haftalarda 1.45 civarındadır. Doppler ile yapılan preeklampsi tarama çalışmalarına göre 12. haftada preeklampsi olgularının %40'ına tanı konulabilektekte olup; 34 haftadan önce doğurtulmak zorunda kalınan şiddetli preeklampsi olguları dikkate alındığında zaman bu oran %80'lere çıkmaktadır.

Uterin arter taramasının intrauterin gelişme kısıtlılığı ve ablatio plasenta açısından da değeri vardır. Düşük riskli gebelerde kullanılabilirliği henüz

kanıtlanmamıştır, yüksek riskli gebelerde uterin arter doppleri yapılarak bu gebeliklerin takibi planlanabilir. Uterin arterde bilateral çentiklenme saptanmış veya yüksek direnç saptanmış (her iki uterin arter ortalama $PI > 95$ persantil) gebeler uteroplazental yetersizlik sonucu gelişecek sorunlar açısından takibe alınmalıdır. Tek taraflı çentiklenme 24. haftaya kadar sık görülmektedir ve sıkı takip gerektirecek kadar yüksek riskli bir grup oluşturmamaktadır (149).



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Akademik Kurul onayını takiben, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır. (Ek-1) Çalışma prospektif kohort çalışmadır. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formları her katılımcıya doldurularak çalışmaya başlandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi İlkelerine göre gerçekleştirilmiştir.

3.1. ARAŞTIRMAYA KABUL EDİLME KRİTERLERİ, DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Perinatoloji Ünitesi'nde Mayıs-Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran gebelik haftası 20-30 hafta arasındaki çalışmamıza katılmak için gönüllü olan ve Fetal Medicine Foundation (FMF) preklampsi risk hesaplama sistemindeki (150) risk faktörlerini içeren T.C vatandaşlarında gerçekleştirilmiştir. Literatürde preeklampsinin normal popülasyonda görülmesi %7, yüksek riskli popülasyonda görülme riski %30 olarak izlenmiştir. Araştırma dışlama kriterleri; TC vatandaşı olmayan gebeler, adölesan gebeler, çoğul gebeler, yardımcı üreme tetkikleri ile gebe kalan gebeler, katılmak istemeyen gebeler araştırmaya dahil edilmemiştir. . Bu nedenle yapılan G power analizlerde %95 güvenirlik ve %90 güç ile örneklem boyutu 146 gebe olarak hesaplanmıştır. Perinatoloji ünitesine refere edilen ve katmanlı randomize seçim (151) ile belirlenen 168 tekil gebede çalışma gerçekleştirilmiştir.

Hastalarla bire bir yüz yüze görüşülerek anamnezleri ve obstetrik öyküleri alınmış, özgeçmişleri, soy geçmişleri, fizik muayeneleri, klinik, biyokimyasal ve ultrason ve doppler incelemeleri yapılmıştır.

Değerlendirme parametreleri:

- Obstetrik öykü (gravite ve paritesi, son adet tarihine göre hesaplanmış gebelik haftası,

- Kilo, gebelik öncesi kilo, boy, VKI,
- Soy geçmiş,
- Özgeçmiş (Preeklampsi öyküsü, Eklampsi öyküsü, Fetal ölüm öyküsü, Dekolman öyküsü, HELLP öyküsü)
- Sigara kullanımı, alkol kullanımı, madde kullanımı,
- İlaç kullanımı,
- Operasyon öyküsü,
- Ek hastalık (Kronik hipertansiyonu, Tip 1 DM, Tip 2 DM, Kronik böbrek hastalığı, Lupus)
- Kan Basıncı değeri (Sistolik-Diyastolik Tansiyon-Ortalama Arteriyel Basınç)
- İkili test biyokimyasal belirteçleri
- Üçlü test biyokimyasal belirteçleri
- Biyokimyasal inceleme (tam kan sayımı, glukoz, AST/ALT, üre, kreatinin, LDH, Total/direkt bilirubin, Tam idrar tetkiki proteini, 24 saatlik idrar proteini)
- Ultrason ve doppler incelemesi (fetusun biyometrik ölçümleri, umbilikal arter doppler Sistol/Diyastol, Pulsatilité İndeksi, Rezistans İndeksi), uterin arter çentik varlığı, Plasenta yerleşimi, Plasenta kalınlığı) olarak kaydedilmiştir.

Preeklampsi ACOG'un 2020 yılındaki kılavuzundaki kriterlere göre belirlenmiştir. 20.gebelik haftasından sonraki dönemde, 4 saat aralıklarla ölçülen sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve üstü veya diyastolik kan basıncının 90 mm Hg ve üstü olması veya her ikisinin bir arada olması ve/veya proteinüri olması (idrarin 24 saatlik toplanması toplanan idrarda protein 300 mg ve üstü, Protein/kreatinin oranının 0,3 veya üstü) veya proteinüri yokluğunda, yeni başlangıçlı hipertansiyona ek olarak trombositopeni yani platelet sayısının $100.000 \times 10^9 /L$ 'den az olması, renal yetmezlik

durumu, serum kreatinin konsantrasyonunun 1,1 mg/dL olması veya serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması, karaciğer fonksiyonunun bozulması yani karaciğer transaminazlarının (AST, ALT) normal konsantrasyonuna göre iki kat artmış olması, Akciğer ödemi varlığı , Serebral ve görme semptomlarının varlığının en az birinin olması ile preeklampsi gelişme kriteri olarak alınmıştır.

Preeklampsi gelişme durumu gebelerin doğum haftası, şekli, doğum endikasyonu, bebek kilo, boy, cinsiyet, APGAR değerleri, maternal komplikasyon varlığı, fetal komplikasyon varlığı, postpartum takipleri ile karşılaştırılmıştır.

Araştırma sürecinde her hasta takip edilmiş ve gebelik sonuçları belirlenmiştir.

3.2. PIGF İÇİN SERUM ÖRNEKLERİNİN GEBELERDEN ALINMASI

Yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil olduklarında ön kol antekubital bölgesi alkolü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası yaklaşık 10 ml antekübital venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı, vakumlu, plastik jelli tüplere konuldu. Toplanan kan örnekleri 1600 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ayrıştırılıp eppendorf tüplerine konularak hastane laboratuvarında bulunan -80 derece dolabında saklanmıştır. Planlanan sayıda numune toplandıktan sonra örnekler Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Cloude Clone Corp-USCN PIGF Elisa kitiyle (Kit Prospektusu EK:3) analiz edildi.

3.3. PLASENTA KALINLIĞININ ÖLÇÜLMESİ

Çalışmaya dahil edilen yüksek riskli gebeler, 20-30 hafta arasında Perinatoloji Ünitesine olan başvurularında değerlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından plasenta ultrason ile incelenmiştir. Plasenta kalınlığı, plasentanın en kalın olduğu yerden vertikal ve dik bir çizgi ile milimetre cinsinden ölçülmüştür.

3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi amacıyla IBM SPSS Statistics for Windows, version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler) ortalama, standart sapma, minimum (alt) ve maksimum (üst) değerleriyle, kategorik değişkenler (nitel değişkenler) ise frekans ve yüzde değerleri ile sunulmuştur. Çalışmada ele alınan nitel değişkenlerin istatistik analizlerinde Ki-kare (chi-square) testi kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi incelenmiştir. İki bağımsız grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında normallik koşulunu sağlayan nicel değişkenler için “Independent samples T-test (Bağımsız gruplar t-testi), normal dağılıma uymayan değişkenler için ise “Mann-Whitney U testi” ile kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler “Pearson Korelasyon Analizi (normal dağılıma uyan değişkenler için) veya “Spearman Korelasyon Analizi (normal dağılıma uymayan değişkenler için)” ile incelenmiştir. Preeklampsi için risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli analizlerde (T-test, Mann-Whitney U veya Ki-kare) anlamlı çıkan değişkenler için “Çoklu (Multiple) Lojistik Regresyon Analizi” kullanılmıştır. Çoklu Lojistik regresyon analizinde modele girecek bağımsız değişkenlerin seçiminde “geriye doğru seçim (backward)” yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca Preeklampsi varlığı için PIGF düzeyinin kesim noktasını (cut-off) belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde istatistiksel önemlilik seviyesi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma yüksek riskli gebelerde preeklampsinin öngörülme durumunun tespiti amacıyla yapılmıştır.

Tablo 4.1. Gebelerde FMF Preeklamps Risk Skoruna Göre Çalışmadaki Gebelerin Risk Sayıları

FMF preeklamps risk hesaplaması sistemine göre risk sayısı	n	%
1	22	13.1
2	98	58.33
3 ve fazlası	48	28.57

Çalışmadaki hastalar FMF preeklamps risk hesaplama sistemine göre seçilmiştir. Çalışmanın yapıldığı hastane üçüncü basamak bir referans merkezi olduğu için aynı anda iki risk faktörü içeren hasta sayısı 98 (%58.33), 3 ve daha fazla risk faktörü içeren hasta sayısı 48(%28.57)'dir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Gebelerde Preeklamps/Eklamps Durumu

Preeklamps/eklamps gelişmesi	n	%
Var	113	67.3
Yok	55	32.7

Çalışmada preeklamps riski yüksek bulunan 168 gebenin 113'ünde (%67.3) preeklamps/eklamps gelişmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Preeklamps/Eklamps								Test istatistiği	P-değeri
	Var(n=113)				Yok(n=55)					
	$\bar{X} \pm SS$	Alt	-Üst		$\bar{X} \pm SS$	Alt	-Üst			
Yaş (yıl)	31.6	± 6.0	20.0 -	48.0	30.2	± 5.5	18.0 -	41.0	-1.469 ^a	0.144
Vücut ağırlığı (kg)	87.5	± 16.6	55.0 -	154.0	80.4	± 14.1	53.0 -	115.0	-2.745 ^a	0.007
Boy uzunluğu (cm)	160.7	± 4.6	150.0 -	172.0	160.0	± 4.9	150.0 -	172.0	-1.002 ^a	0.318
BKI (kg/m ²)	33.9	± 6.3	21.8 -	58.0	31.4	± 5.2	21.8 -	43.3	2.-536 ^a	0.012
Gebelik öncesi vücut ağırlığı (kg)	78.9	± 16.9	45.0 -	140.0	71.4	± 13.8	45.0 -	101.0	-2.817 ^a	0.005

^a : Independent samples T-test

Preeklampsi/eklampsi geliştiren ve geliştirmeyen gebelerin yaş ortalamları benzer olup, preeklampsi/eklampsi olanların vücut ağırlığı (87.5 ± 16.6 kg), BKİ (33.9 ± 6.3 kg/m²) ve gebelik öncesi vücut ağırlığı (78.9 ± 16.9 kg), olmayanlardan (sırasıyla 80.4 ± 14.1 kg, 31.4 ± 5.2 kg/m², 71.4 ± 13.8 kg) yüksek bulunmuştur. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$)(Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Gebelerin Gebelik Bilgilerine Göre Dağılımı

Gebelik		Preeklampsi/Eklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P-değeri
		Var(n=113)		Yok(n=55)					
		n	(%)	N	(%)	n	(%)		
Gebelik sayısı	ilk	37	(84.1)	7	(15.9)	44	(26.2)	7.667	0.006
	>1	76	(61.3)	48	(38.7)	124	(73.8)		
Doğum sayısı	Yok	46	(82.1)	10	(17.9)	56	(33.3)	8.447	0.004
	>=1	67	(59.8)	45	(40.2)	112	(66.7)		
Düşük sayısı	Yok	84	(71.2)	34	(28.8)	118	(70.2)	2.773	0.096
	>=1	29	(58.0)	21	(42.0)	50	(29.8)		
Yaşayan sayısı	Yok	51	(68.9)	23	(31.1)	74	(44.0)	0.165	0.685
	>=1	62	(66.0)	32	(34.0)	94	(56.0)		
Spontan preterm doğum öyküsü	Yok	111	(68.5)	51	(31.5)	162	(96.4)	2.253	0.071
	Var	2	(33.3)	4	(66.7)	6	(3.6)		
İyatrojenik preterm doğum öyküsü	Yok	84	(65.6)	44	(34.4)	128	(76.2)	0.654	0.419
	Var	29	(72.5)	11	(27.5)	40	(23.8)		

Preeklampsi/eklampsi geliştiren gebelerin %84,1'i bunu ilk gebelikte yaşamaktadır. Sonuç gruplar arasında istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$) (Tablo 4.4).

Çalışmaya katılan gebelerin gebelik haftası ortalaması 26.0 ± 2.1 dir (21.1-29.7 hafta)

Tablo 4.5. Gebelerin Kronik Hastalıklarına Göre Dağılımı

Kronik hastalıklar		Preeklampsi/Eklampsi				Ki-kare değeri	P-değeri
		Var(n=113)		Yok(n=55)			
		n	%	n	%		
Kronik hastalık	Yok	15	37.5	25	62.5	21.118	<0.001
	Var	98	76.6	30	23.4		
Tip 1 diyabetes mellitus	Yok	106	71.1	43	28.9	0.710	0.399
	Var	8	57.1	6	49.1		
Tip 1 diyabetes mellitus	Yok	105	68.2	49	31.8	9.003	0.003
	Var	7	36.8	12	63.2		
Kronik Hipertansiyon	Yok	21	32.8	43	67.2	55.718	<0.001
	Var	92	88.5	12	11.5		
Hipotroidi	Yok	72	62.1	44	37.9	4.590	0.032
	Var	41	78.8	11	21.2		
Lupus eritematozis	Yok	112	67.5	54	32.5	0.274	0.549
	Var	1	50,0	1	50.0		
Böbrek hastalığı	Yok	112	67.1	55	32.9	0.490	0.999
	Var	1	100.0	-	-		

Preeklampsi/eklampsi gelişen kadınların %76.6'sında kronik bir hastalık mevcuttur. Preeklampsi/eklampsi tanısı alan gebelerin sekizinde tip 1 diyabet, 92'sinde kronik hipertansiyon, birinde lupus, birinde kronik böbrek yetmezliği, 41'inde hipotroidi hastalığı bulunmakta olup gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Gebelerin Özgeçmişlerine Göre Dağılımı

Özgeçmiş	Preeklampsi/Eklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P-değeri
	Var(n=113)		Yok(n=55)					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Preeklampsi Öyküsü	34	70.8	14	29.2	48	26.8	18.922	<0.001
Eklampsi Öyküsü	1	100	-	-	1	0.6		
HELLP Öyküsü	1	50	1	50	2	17.3		
Dekolman Öyküsü	1	33.3	2	66.7	3	1.1		
Fetal Ölüm Öyküsü	5	20	15	80	20	1.7		

Preeklampsi öyküsü olan gebelerin %70.83'ünde, eklampsi öyküsü olan gebelerin %100'ünde, HELLP öyküsü olan gebelerin %50'sinde, dekolman öyküsü olan gebelerin %33,3'inde, fetal ölüm öyküsü olan gebelerin %20'sinde preeklampsi/eklampsi gelişmiştir. Preeklampsi öyküleri olan gebelerde

preeklampsi/eklampsi gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Yüksek Risk Grubundaki Gebelerin Kullandıkları İlaçlar ve Oranları

Kullanılan ilaçlar		Preeklampsi				Ki-kare değeri	P-değeri
		Var(n=113)		Yok(n=55)			
		n	%	n	%		
Antihipertansif ilaç	Yok	28	37.8	46	62.2	51.999	<0.001
	Var	85	90.4	9	9.6		
Metildopa	Yok	37	44.0	47	56.0	41.115	<0.001
	Var	76	90.5	8	9.5		
Nifedipin	Yok	90	62.5	54	37.5	10.380	0.001
	Var	23	95.8	1	4.2		
Asetil salisilik asit	Yok	67	65.0	36	35.0	0.592	0.442
	Var	46	70.8	19	29.2		
Antikoagülan	Yok	100	65.8	52	34.2	1.571	0.210
	Var	13	81.3	3	18.8		
İnsulin	Yok	100	71.9	39	28.1	8.011	0.005
	Var	13	44.8	16	55.2		

Preeklampsi/eklampsi gelişen gebelerin antihipertansif ilaç, metildopa, nifedipin kullanımı yüksek, insülin kullanımı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). 14 gebe hem metildopa hem de nifedipin birlikte kullanmaktadır. Ancak asetil salisilik asit ve antikoagülan kullanımı arasındaki fark önemli değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Gebelerin Geçirilmiş Operasyonlara Göre Dağılımı

Değişkenler		Preeklampsi/Eklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P-değeri
		Var(n=113)		Yok(n=55)					
		n	%	n	%	n	%		
Operasyon	Yok	65	69.1	29	30.9	94	56.0	0.345	0.557
	Var	48	64.9	26	35.1	74	44.0		
	Sezaryen	43	62.3	26	37.7	69	41.1		
	Operatif	2	100.0	-	-	2	1.2		
	Histeroskopi	2	100.0	-	-	2	1.2		
	Myomektomi	2	100.0	-	-	2	1.2		
	Kistektomi	1	100.0	-	-	1	0.6		

Preeklampsi/eklampsi olan gebelerin %44,0'ı operasyon geçirmiş olup, bunların %41.1'i sezaryen, %1.2'si operatif histeroskopi ve miyomektomi, %0.6'sında kistektomi ameliyatı geçirmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Gebelerin Ailesinde Kronik Bir Hastalık Bulunma ve Bulunan Hastalıkların Dağılımı

Değişkenler		Preeklampsi/Eklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P-değeri
		Var(n=113)		Yok(n=55)					
		n	%	n	%	n	%		
Ailede kronik hastalık	Yok	25	56.8	19	43.2	44	26.2	2.953	0.086
	Var	88	71.0	36	29.0	124	73.8		
DM	Yok	69	71.9	27	28.1	96	57.1		
	Var	44	61.1	28	38.9	72	42.9		
HT	Yok	32	51.6	30	48.4	62	36.9		
	Var	81	76.4	25	23.6	106	63.1		
Kalp hastalığı	Yok	91	65.0	49	35.0	140	83.3		
	Var	22	78.6	6	21.4	28	16.7		

Gebelerin %73.8'inin ailesinde kronik bir hastalık %16.7'sinde kalp hastalığı, %42.9'unda diyabetes mellitus, %63.1'inde hipertansiyon mevcuttur (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Gebelerin Sigara İçme Durumlarının Dağılımı

Değişkenler		Preeklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P-değeri
		Var(n=113)		Yok(n=55)					
		n	%	n	%	n	%		
Gebenin sigara kullanma durumu	Kullanmaz	104	66.7	52	33.3	156	92.9	0.351	0.553
	Kullanır	9	75.0	3	25.0	12	7.1		

Sigara kullanan gebelerin %75.0'inde preeklampsi/eklampsi gelişmiştir (Tablo 4.10)

Tablo 4.11. Gebelerin Sistolik, Diastolik ve Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri

Değişkenler	Preeklampsi/Eklampsi								Test istatistiği	P- değeri
	Var (n=113)				Yok (n=55)					
	$\bar{X} \pm SS$	(Alt-Üst)			$\bar{X} \pm SS$	(Alt -Üst)				
Sistolik kan basıncı (mmHg)	140.6	± 11.3	113.0 -	174.0	125.0	±11.1	90.0 -	150.0	-8.460 ^a	<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	84.3	± 11.4	59.0 -	120.0	73.3	± 9.1	53,0 -	101.0	-6.301 ^a	<0.001
Ortalama Arteriyel kan basıncı (mmHg)	103.1	± 10.0	79.3 -	133.3	90.5	± 8.5	73.3 -	116.7	-8.017 ^a	<0001

^a : Independent samples T-test

Preeklampsi/eklampsi gelişen kadınların sistolik (140.6±11.3 mmHg), diastolik (84.3±11.4 mmHg) ve arter basınçları (103.1±10.0 mmHg), preeklampsi olmayan kadınlardan (sırasıyla 125.0±11.1 mmHg, 73.3±9.1mmHg, 90.5±8.5 mmHg) yüksek bulunmuştur. Gruplar arası farklılık önemlidir (p<0.001) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Preeklampsi/Eklampsi Gelişen ve Gelişmeyen Yüksek Riskli Gebelerin Biyokimya Testleri İlişkin Bulgularının Aritmetik Ortalama ve Standart Sapma Değerleri ile Önemlilik Testi

Değişkenler	Preeklampsi/Eklampsi				Test istatistiği	P-değeri
	Var(n=113)		Yok(n=55)			
	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$			
BIYOKİMYA TESTLERİ						
Hb	11.8	± 1.2	11.8	± 1.2	0.032 ^a	0.975
Htc	35.6	± 3.5	35.1	± 3.5	-0.943 ^a	0.347
Beyaz küre	10235.3	± 2855.7	9281.9	± 2216.1	-2.200 ^b	0.028
Platelet	237.2	± 74.6	230.3	± 61.1	-0.504 ^b	0.615
Üre	22.9	± 9.3	18.2	± 6.0	-3.232 ^b	0.001
Kreatinin	0.6	± 0.2	0.5	± 0.1	-2.461 ^b	0.014
Glukoz	81.3	± 14.9	90.8	± 34.1	-0.827 ^b	0.408
ALT	24.0	± 29.4	17.7	± 17.0	-1.659 ^b	0.097
AST	26.1	± 41.7	17.1	± 10.3	-1.938 ^b	0.053
LDH	251.7	± 139.9	203.5	± 55.1	-3.970 ^b	<0.001
Total Bilirubin	0.5	± 0.4	0.5	± 0.2	-1.465 ^b	0.143
Direkt Bilirubin	0.15	± 0.08	0.14	± 0.07	-0.018 ^b	0.985
İKİLİ TARAMA						
PAPP-A (IU/mL)	2.69	± 2.12	3.16	± 2.84	-0.945 ^b	0.345
PAPP-A (MoM))	1.1	± 0.6	1.1	± 0.6	-0.377 ^b	0.706
f-bHCG (IU/mL)	46.5	± 33.3	47.5	± 44.2	-0.732 ^b	0.464
f-bHCG((MoM)	1.24	± 0.90	1.08	± 0.74	-1.496 ^b	0.135
ÜÇLÜ TARAMA						
AFP (IU/mL)	30.7	± 13.1	36.4	± 19.8	-1.778 ^b	0.075
AFP (MoM)	1.1	± .4	1.0	± .4	-0.330 ^b	0.742
bHCG (IU/mL)	26802.1	± 15115.6	26055.7	± 12866.1	-0.027 ^b	0.978
bHCG ((MoM)	1.2	± .6	1.0	± .4	-1.660 ^b	0.097
uE3(ng/mL)	0.6	± 0.3	0.7	± 0.6	-1.352 ^b	0.176
uE3 (MoM)	0.84	± 0.34	0.89	± 0.37	-0.832 ^b	0.406

^a : Independent samples T-test

^b : Mann-Whitney U-test

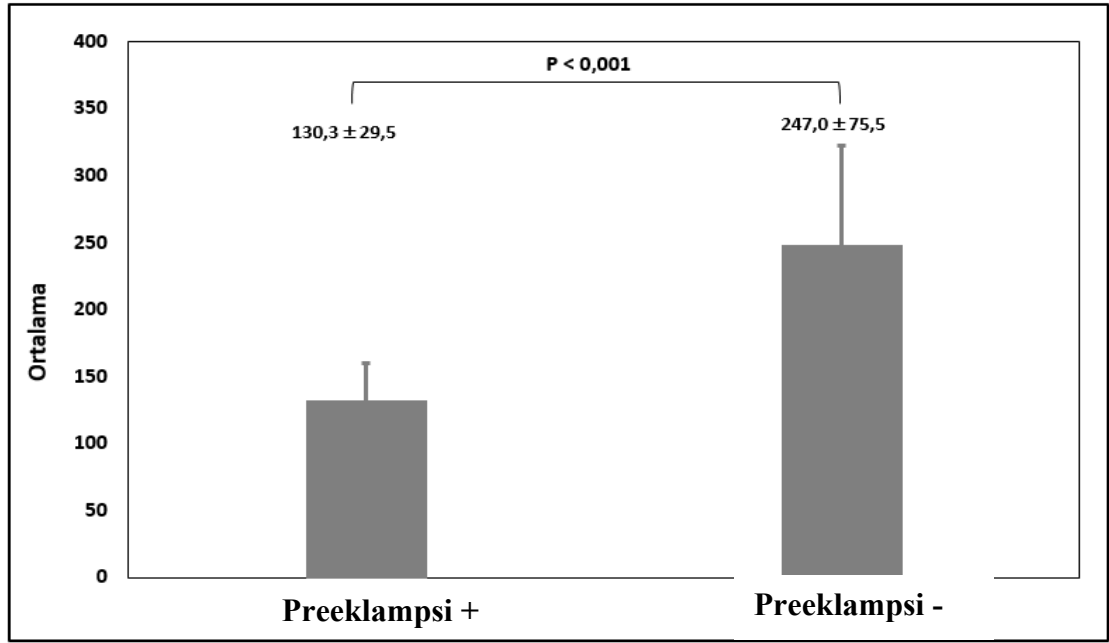
Preeklampsi olan gebelerin beyaz küre, üre, kreatinin, LDH preeklampsi olmayanlardan yüksek bulunmuş olup, farklılık istatistiksel açıdan önemlidir (p<0.001). Ancak PAPP-A, AFP, HCG değerleri açısından istatistiksel anlam yoktur (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. Gebelerin PIGF Değerinin Aritmetik Ortalama, Standart Sapma, Alt-Üst Değerleri ve Test İstatistiği

	Preeklampsi/Eklampsi						Test istatistiği	P- değeri
	Var(n=113)			Yok(n=55)				
	$\bar{X} \pm SS$	Alt-	Üst	$\bar{X} \pm SS$	Alt-	Üst		
PIGF-1 pg/mL	130.3	± 29.5	69.0 - 232.5	247.0 ± 75.5	99.2 - 501.3		14.363 ^a	<0.001

a : Independent samples T-test

Preeklampsi/eklampsi gelişen gebelerin PIGF-1 değeri (130 $\pm$ 29.5) preeklampsi/eklampsi olmayanlardan (247.0 $\pm$ 75.5) düşük bulunmuş ve farklılık önemlidir (t=14.363, p<0.001) (Tablo 4.13). Preeklampsi/eklampsi olan ve olmayan gruplarda PIGF-1 ortalamalarına ilişkin grafik Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4.1. Preeklampsi Olan ve Olmayan Gruplarda PIGF Ortalamaları

Tablo 4.14. Gebelerin Ultrason Değerlendirmesinde Plasenta Yerleşim Dağılımı ve Uterin Arter Çentik Varlığı

Gebelik durumu		Preeklampsi/Eklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P- değeri
		Var(n=113)		Yok(n=55)					
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Plesanta Yerleşim Yeri	Anterior	55	(67.1)	27	(32.9)	82	(48.8)	4.664	0.097
	Posterior	34	(59.6)	23	(40.4)	57	(33.9)		
	Fundus	24	(82.8)	5	(17.2)	29	(17.3)		
Uterin Arter Çentik Varlığı	Yok	41	(47.1)	46	(52.9)	87	(88.8)	33.223	<0.001
	Var	72	(88.9)	9	(11.1)	81	(11.2)		

Preeklampsi/eklampsi gelişen gebelerin uterin arter çentiği varlığı gelişmeyen gebelere göre istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0.001$). Ancak plasenta yerleşim yerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. Gebelerin Ultrason Değerlendirmesinde Plasenta Kalınlığı ve Umbilikal Arter Sistol/Diyastol ve Pulsatil İndeks değerleri

Değişkenler	Preeklampsi/Eklampsi						Test istatistiği	P- değeri
	Var (n= 113)			Yok (n=58)				
	$\bar{X} \pm SS$	(Alt - Üst)		$\bar{X} \pm SS$	(Alt - Üst)			
Plesanta Kalınlığı	24.5	± 3.7	(13.0 - 33.0)	28.4	± 4.9	(15.0 - 39.0)	-5.243 ^b	<0.001
Umbilikal arter Sistol/Diyastol	3.1	± 0.5	(1.9 - 4.8)	2.8	± 0.4	(1.9 - 3.9)	-3.834 ^a	<0.001
Umbilikal arter Pulsatil İndeksi	1.07	± 0.18	(.7 - 1.5)	0.96	± 0.17	(.6 - 1.3)	-3.702 ^a	<0.001

^a : Independent samples T-test

^b : Mann-Whitney U-test

Preeklampsi/eklampsi olan kadınlardaki plesanta kalınlığı (24.5 ± 3.7 mm), umbilikal arter Sistol/Diyastol (S/D) oranı (3.1 ± 0.5) ve umbilikal arter Pulsatil İndeksi (PI) (1.07 ± 0.18), preeklampsi olmayan kadınlardaki plasenta kalınlığı (28.4 ± 4.9 mm), umbilikal arter S/D oranı (2.8 ± 0.4) ve umbilikal arter PI (0.96 ± 0.17) olarak bulunmuştur. Gruplar arası farklılık önemlidir ($p<0.001$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Gebelere Ait Doğum Şekli ve Doğum Endikasyonu Bilgileri

Gebelik durumu		Preeklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P-değeri
		Var		Yok					
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Doğum şekli	Sezaryen	107	(72.8)	40	(27.2)	147	(87.5)	16.315	<0.001
	Vajinal	6	(28.6)	15	(71.4)	21	(12.5)		
Şiddetli preeklampsi	Yok	4	(6,9)	54	(93,1)	58	(34,5)	148.588	<0.001
	Var	100	(90.9)	10	(9.1)	110	(65.5)		
Eski sezaryen +kontraksiyon pozitifliği	Yok	72	(69.2)	32	(30.8)	104	(61.9)	0.481	0.488
	Var	41	(64.1)	23	(35.9)	64	(38.1)		
Fetal distress	Yok	100	(70.4)	42	(29.6)	142	(84.5)	4.162	0.041
	Var	13	(50.0)	13	(50.0)	26	(15.5)		
Intrauterin gelişme geriliği	Yok	73	(61.9)	45	(38.1)	118	(70.2)	5.245	0.022
	Var	40	(80.0)	10	(20.0)	50	(29.8)		
Eylemde term gebelik	Yok	113	(72.0)	44	(28.0)	157	(93.5)	24.183	<0.001
	Var	-	(-)	11	(100.0)	11	(6.5)		

Preeklampsi gelişen gebelerin doğum şeklinin sezaryen yönüne kayması, preeklampsi olmayan gebelere göre istatistiksel açıdan önemlidir. ($p<0.001$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.17. Maternal ve Fetal Komplikasyonlara İlişkin Bulgular

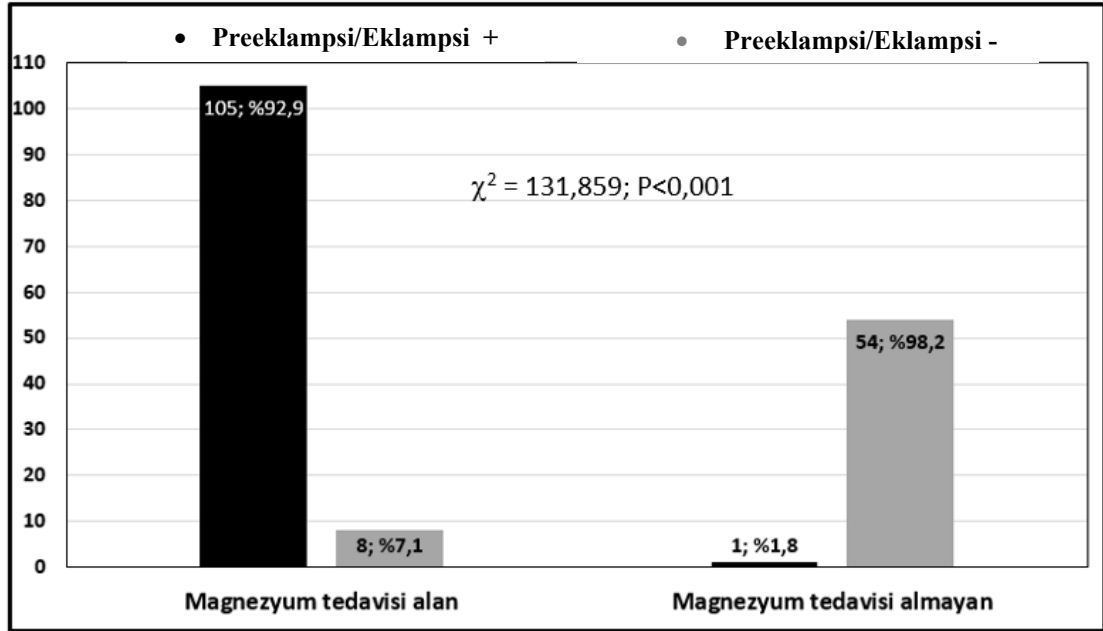
Gebelik durumu		Preeklampsi/Eklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P-değeri
		Var		Yok					
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Preterm Doğum	Yok	48	(54.5)	40	(45.5)	88	(52.4)	13.571	<0.001
	Var	65	(81.3)	15	(18.8)	80	(47.6)		
Eklampsi	Yok	111	(66.9)	55	(33.1)	166	(98.8)	1.564	0.001
	Var	2	(100)	-	(-)	2	(1.2)		
HELLP Sendromu	Yok	103	(65.2)	55	(34.8)	158	(94.0)	5.175	0.023
	Var	10	(100.0)	-	(-)	10	(6.0)		
Maternal Böbrek yetmezliği	Yok	110	(66.7)	55	(33.3)	165	(98.2)	1.487	0.223
	Var	3	(100.0)	-	(-)	3	(1.8)		
Fetal Ölüm	Yok	110	(66.7)	55	(33.3)	165	(98.2)	1.487	0.223
		Var	3	(100.0)	-	(-)	3		
Fetal Gelişme Geriliği	Yok	62	(59.0)	43	(41.0)	105	(62.5)	8.580	0.003
		Var	51	(81.0)	12	(19.0)	63		

Preeklampsi/eklampsi olan gebelerin preterm doğum görülme ihtimali, olmayan gebelere göre istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0.001$). Doğum sonrası dönem komplikasyonlarına bakıldığında preeklampsi/eklampsi gelişen kadınların 2'sinde eklampsi, 10'ünde HELLP sendromu, 3'ünde maternal böbrek yetmezliği (düzenli

takiplerde 6 haftalık sürede gerilemiştir.), 3'ünde bebek ölümü, 51'inde fetal gelişme geriliği, 1'inde hipertansiyona sekonder maternal görme kaybı (annenin takipleri halen devam etmekte), 2'sinde postpartum kanamaya bağlı relaparotomi, 6'sında yara yeri enfeksiyonuna bağlı tekrar hastane yatışı meydana gelmiştir. Anne ölümü görülmemiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.18. Gebelerin Magnezyum Sülfat Tedavisi Alma Bilgileri

Gebelik durumu		Preeklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P-değeri
		Var (n=113)		Yok (n=55)					
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Magnezyum sülfat tedavisi	Var	105	(92.9)	1	(.9)	106	(63.1)	131.859	<0.001
	Yok	8	(7.1)	54	(87.1)	62	(36.9)		



Şekil 4.2. Preeklampsi/Eklampsi Olan ve Olmayan Hastaların Magnezyum Sülfat Tedavisi Alma Oranları

Preeklampsi/eklampsi olan gebelerden (n:113) magnezyum tedavisini 105 kadın almıştır. Sadece bir kadın preeklampsi olmamasına rağmen nöroprotektif amaçlı magnezyum tedavisi almıştır. Preeklampsi kadınlardaki bu değerler preeklampsi olmayan kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlıdır. ($p < 0.001$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.19. Doğum Sonrası Yenidoğan Yoğun Bakım ve Maternal Takip Değerleri

Gebelik durumu		Preeklampsi/Eklampsi				Genel		Ki-kare değeri	P- değeri
		Var		Yok					
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Çocuk cinsiyet	Erkek	51	(62.2)	31	(37.8)	82	(48.8)	1.868	0.172
	Kız	62	(72.1)	24	(27.9)	86	(51.2)		
Yenidoğan ünitesi takibi	Yok	54	(57.4)	40	(42.6)	94	(56.0)	9.338	0.002
	Var	59	(79.7)	15	(20.3)	74	(44.0)		
Doğum sonrası maternal takip	Yok	78	(59.1)	54	(40.9)	132	(78.6)	18.677	<0.001
	Var	35	(97.2)	1	(2.8)	36	(21.4)		

Preeklampsi/eklampsi kadınlarda doğum sonrası bebeğin yenidoğan ünitesinde takibi ve annenin doğum sonrası takip amaçlı hastaneye başvurması preeklampsi/eklampsi olmayan kadınlara göre istatistiksel açıdan farklılık göstermektedir ($p<0.05$) (Tablo 4.19).

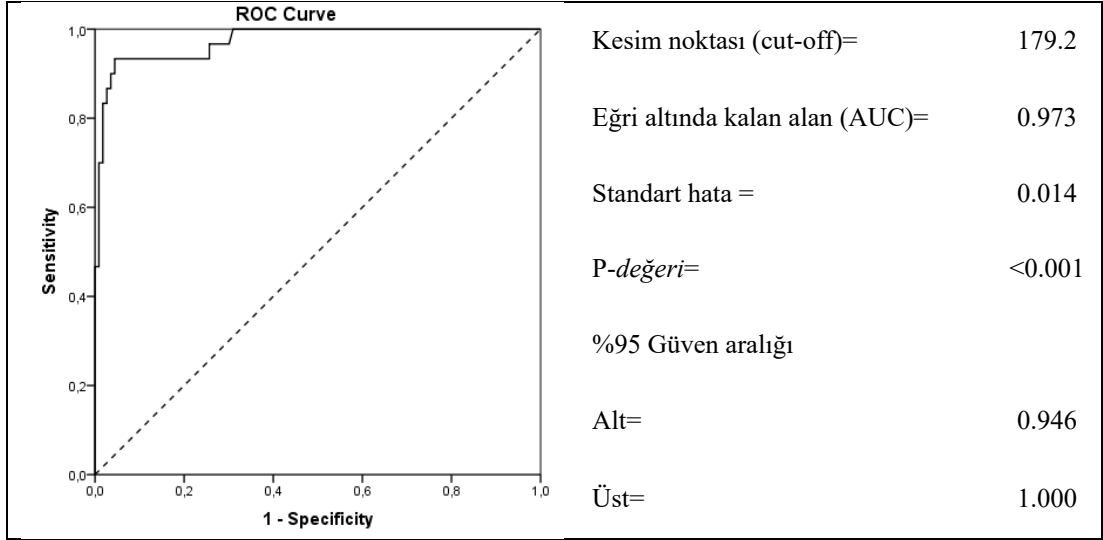
Tablo 4.20. Yenidoğana Ait Bilgiler

Değişkenler	Preeklampsi/Eklampsi								Test istatistiği	P- değeri
	Var (n=113)				Yok (n=55)					
	$\bar{X} \pm SS$	(Alt -	Üst)	$\bar{X} \pm SS$	(Alt -	Üst)				
Doğum haftası	34.5	± 3.6	(21.7	-39.7)	36.1	± 3.2	(26.0	-40.6)	-3.333 ^a	0.001
Ağırlık (gr)	2342.3	± 884.3	(325.0-	3840.0)	2762.1	± 851.9	(830.0	-4285.0)	-2.919 ^b	0.004
Boy (cm)	45.5	± 5.7	(24.0 -	53.0)	47.4	± 5.0	(28.0-	53.0)	-2.841 ^a	0.005
Apgar-1	6.5	± 1.6	(.0 -	8.0)	7.0	± 1.2	(2.0-	9.0)	-2.704 ^a	0.007
Apgar-5	8.1	± 1.7	(.0 -	9.0)	8.4	± 1.0	(4.0-	10.0)	-1.527 ^a	0.127

^a : Independent samples T-test

^b : Mann-Whitney U-test

Preeklampsi/eklampsi anne bebeklerinin doğum haftası (34.5 ± 3.6), bebek ağırlığı (2342.3 ± 884.3 gr), bebek boy uzunluğu (45.5 ± 5.7 cm, 1. Dakika APGAR skoru (6.5 ± 1.6), 5. Dakika APGAR skoru (8.1 ± 1.7); preeklampsi/eklampsi olmayan anne bebeklerinde ise doğum haftası (36.1 ± 3.2), bebek ağırlığı (2762 ± 851.9 gr), bebek boy uzunluğu (47.4 ± 5.0 cm), 1. Dakika APGAR skoru (7.0 ± 1.2), 5. Dakika APGAR skoru (8.4 ± 1.0) olarak bulunmuştur (Tablo 4.20).



Şekil 4.3. PIGF için ROC Analizi Sonuçları

PIGF parametresinin kesim noktasını belirlemek için ROC analizi yapıldı (Şekil 6). Preeklampsi/eklampsi için PIGF'in önemli bir parametre olduğu tespit edildi. PIGF'in kesim noktası (cut-off), testin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif kestirim değerleri Tablo 4.20'de verilmiştir. Elde edilen bu sonuçtan (179.2 pg/ml) daha düşük PIGF değerine sahip gebelerde preeklampsi/eklampsi gelişebilir. Preeklampsi/eklampsi için PIGF'in AUC değeri 0.973 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Testin duyarlılığı %93.3 ve seçiciliği %95.6 olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.21. Preeklampsi/Eklampsi Riskini Öngörülmesi için PIGF Testinin Ölçütleri

Ölçütler	Yüzde
Duyarlılık	93.3
Seçicilik	95.6
Pozitif kestirim değeri	98.8
Negatif kestirim değeri	79.2
Yanlış pozitif oranı	4.4
Yanlış negatif oranı	6.7
Doğruluk	93.8

Preeklampsi/eklampsi olan ve olmayan gebelerin çeşitli değişkenlere göre istatistiksel karşılaştırma sonucunda anlamlı bulunan değişkenler çoklu lojistik regresyon analizi ile incelemiş ve sonuçlar Tablo 4.22'de sunulmuştur. Preeklampsi için PIGF (OR=0.938; %95 GA: 0.901 – 0.978; $p=0.002$), plasenta kalınlığı

(OR=0.698; %95 GA: 0.504 – 0.967; p=0.031) parametreleri risk faktörü olarak saptanmıştır.

Tablo 4.22. Preeklampsi/Eklampsi Varlığına İlişkin Risk Faktörlerinin Çoklu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	OR	95% CI			P-value
VKI	0.831	0.544	-	1.269	0.392
Gebelik öncesi vücut ağırlığı	1.068	0.921	-	1.238	0.385
Kronik hastalık	36.724	0.628	-	2146.465	0.083
Gebelik Grup	0.352	0.015	-	8.307	0.517
Fetal ölüm haftası	1.012	0.911	-	1.124	0.825
Üre	1.221	0.965	-	1.545	0.096
Kreatinin	0.000	0.000	-	44.042	0.133
LDH	1.015	0.986	-	1.044	0.322
PIGF	0.938	0.901	-	0.978	0.002
Plasenta kalınlığı	0.698	0.504	-	0.967	0.031
Umbilikal Sistol/Diyastol	26.257	0.437	-	1576.698	0.118
Umbilikal Pulsatil İndeksi	0.023	0.000	-	501.282	0.459
Uterin arter çentik varlığı	1.303	0.121	-	14.041	0.827

Tablo 4.22’de preeklampsi için risk faktörleri olarak belirlenen ve yapılan çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişkenlerin modelden çıkarılması amacıyla “geriye doğru seçim (Backward LR)” yöntemi kullanılarak “çoklu lojistik regresyon” analizi tekrar uygulanmış ve sonuçlar Tablo 4.23’de verilmiştir. Preeklampsi için PIGF (OR=0.952; %95 GA: 0.929 – 0.976; p<0.001), plasenta kalınlığı (OR=0.753; %95 GA: 0.613 – 0.925; p=0.007) parametreleri risk faktörü olarak saptanmıştır.

Tablo 4.23. Preeklampsi/Eklampsi Varlığına İlişkin Risk Faktörleri*

Değişkenler	OR	95 % CI			P-value
PIGF	0.952	0.929	-	0.976	<0.001
Plasenta Kalınlığı	0.753	0.613	-	0.925	0.007

* Geriye doğru seçim yöntemi kullanılarak çoklu lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Yüksek riskli gebelerin belirlenmesi profilaktik tedavi başlanması, yaşam tarzı değişikliği önerilmesi, gebenin eğitimi, gebelik takibi ve doğum için tecrübeli merkezlere yönlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Hastalıkların klinik olarak erken tespit edilmesi, uygun yönetim ile ciddi sekellerin oluşumunu engelleyip maternal ve perinatal sonuçları iyileştirebilmektedir. Preeklampsinin multifaktöriyel patofizyolojisinden dolayı hem tedavi hem de erken tanı için henüz kesinleşmiş bir veri yoktur (152). Dünya Sağlık Örgütü, preeklampsi gelişimini öngörmek için klinik olarak yararlı bir tarama testi olmadığını, bu konuda daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç olduğunu bildirmiştir (153).

5.1. ÇALIŞMANIN ÖNEMLİ BULGULARI

Bu çalışma gebelikte hipertansif hastalıklarının tarama ve erken tanısında kullanılan klinik ve ultrasonografik parametrelere, biyobelirteç eklenmesinin PIGF preeklampsi öngörüsü, annede preeklampsiye bağlı gelişen advers olaylar (serebral hemoraji, karaciğer rüptürü, böbrek yetmezliği, akciğer ödemi konvülziyonlar, trombositopeniye bağlı kanama, myokard infarktusu, inme, akut respiratuvar distres sendromu, retinal harabiyet Abruptio plasenta, HELLP sendromu) fetus ve yenidoğanda (gelişme geriliği, fetal hipoksi, fetal ölüm, iyatrojenik prematürite, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan ünitesinde takip) advers olayların analiz edilerek anjiyojenik biyobelirteç PIGF'nin öngörücü değerini ve ek klinik yararının olup olmadığını irdelemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya katılan kadınların gebelik haftası 26.0 ± 2.1 'dir (21.1-29.7 hafta). Gebelerin takibi sonucunda 113 gebede (%67.3) preeklampsi gelişmiştir. Preeklampsi gelişen gebelerin 2 tanesinde eklampsi (%1.7), 5 gebede HELLP sendromu (% 5.5) ortaya çıkmıştır.

Çalışmada preeklampsi olan gebelerin gebelik öncesi vücut ağırlığı (78.9 ± 16.9 kg) ve muayene sırasındaki vücut ağırlığı (87.5 ± 16.6 kg), VKİ (vücut kitle indeksi) (33.9 ± 6.3 kg/m²) preeklampsi olmayan gebelere göre yüksek olup, gruplar arasındaki

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Obezitenin beraberinde kronik hipertansiyon, diyabet gibi metabolik sendrom komponentleriyle yakın ilişkisi de göz önünde tutulduğunda, çalışmadaki gebelerin özellikleri uyumludur. Literatürde gebelik öncesi VKİ'nin 30 kg/m^2 'nin üstünde olması preeklampsisi gelişimi için bir risk faktörüdür (154). Preeklampsinin önüne geçilmesinde üreme çağındaki kadınlarda kilo kontrolü, sağlıklı yaşam, egzersizin faydalıdır. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumludur.

Preeklampsisi gelişiminde bilinen çok sayıda maternal risk faktörü vardır. Etnik köken, yaş, parite, çoğul gebelik ve preeklampsisi öyküsü, obezite, diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, renal hastalıklar, antifosfolipid sendromu ve otoimmün hastalıklar preeklampsisi riskini artıran sistemik hastalıklardır (154). Bu nedenle çalışma için hasta seçilirken şimdiki gebeliğinde preeklampsisi tanısı almamış olan kronik hipertansiyon, tip 1 DM, tip 2 DM, kronik böbrek hastalığı, lupus olan ve/veya preeklampsisi, eklampsisi, fetal ölüm, dekolman, HELLP öyküsü olan gebeler seçilmiştir. Çalışmamıza dahil olan gebelerde 104'ü kronik hipertansiyon, 14'ü tip 1 DM, 19'u tip 2 DM, 1'i kronik böbrek, 1'i ise lupus hastasıdır. Preeklampsisi olan kadınların %76.6'sında kronik bir hastalık, %36.8'inde tip 2 DM, %88.5 inde kronik hipertansiyon, %78.8 hipotroidi hastalığı bulunmakta olup, gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmaya katılan 12 gebe (%7,1) sigara kullanmaktadır. Sigara kullanan gebelerin 9'unda (%75) preeklampsisi gelişmiştir. England ve arkadaşları tarafından 48 çalışmanın incelendiği sistematik derlemede gebelik sırasında sigara içmenin preeklampsisi riskini azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen kohort çalışmalarda, günde 10 adetten az sigara içen kadınların rölatif riski 0.77 olarak hesaplanırken, günde 10 adetten fazla sigara içen kadınların rölatif riskinin 0.67 olduğu tespit edilmiştir. Sigara ve preeklampsisi arasındaki bu ilişki şaşırtıcı olup, sigaranın plasentadaki anjiyojenik ve anti-anjiyojenik ilişkiyi etkileyerek koruyucu etki göstermesi ile açıklanabilmektedir (155). Çalışmamızda preeklampsisi olan ve olmayan kadınlar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuç çalışmaya katılan gebeler içinde sigara içen hasta sayının az

olmasından ve gebelerin sağlık personelleri ile sigara kullanım bilgisini paylaşmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamıza katılan 44 gebenin (%26.2) ilk gebeliği olup, bu ilk gebeliği olan kadınların 37'sine (%84,1) preeklampsisi tanısı konulmuştur. Bu veri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Nulliparite, preeklampsisi için en yaygın predispozan faktördür. Bunun nedeni net olmamakla birlikte, paternal antijenlere ilk defa maruz kalınmasının patogenezi açıklamada yeri olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada preeklampsisi risk faktörleri incelenmiş ve nulliparite, preeklampsisi için en yaygın predispozan faktörü olarak bulunmuştur (RR 2.1, 95% CI 1.9-2.4) (132). Bu çalışmada multipar hastaların (%73.8) çoğunlukta olmasının nedeni, çalışmanın yapıldığı hastanenin üçüncü basamak bir hastane olması ve bu nedenle kötü obstetrik öykü ile preeklampsisi öyküsü olan hastalar için ileri basamak bir sevk merkezi olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda 55 gebe asetil salisilik asit (ASA) kullanmıştır. Profilaksi alan 46 gebede (%70.8) preeklampsisi gelişirken 19 gebede (% 29.2) preeklampsisi görülmemiştir. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Literatürde Rolnik ve arkadaşları, ASPRE çalışmasında, erken başlangıçlı preterm preeklampsisi riski yüksek hesaplanan gruba gebeliğin 16. haftasından önce başlanan 81-150 mg asetil salisilik asit (ASA) kullanımının, 37. haftadan önce görülen preeklampsisi insidansının %62 oranında azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışma ile aspirinin profilaktik etkisi net olarak kanıtlanmıştır (155). Ancak klinik uygulamada asetil salisilik asit (ASA) profilaksisine rağmen preeklampsisi gelişen hastalar sıkça görülmektedir. Shen ve arkadaşları ASPRE çalışmasının sekonder analizini hangi hasta grubunda asetil salisilik asit (ASA) profilaksisine rağmen preterm preeklampsisi geliştiğini anlamak amacıyla risk faktörleri incelemiştir. Çalışma sonucunda kronik hipertansiyon hastalarında asetil salisilik asit (ASA) profilaksisine rağmen preterm preeklampsisi geliştiği gösterilmiştir (156). Bizim çalışmamızda sonucun istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması, hastaların kronik hipertansif olmaları, başlanan asetil salisilik asidin 100 mg olması tedaviye uyum ve bazı hastalara başlama zamanlarının önerilenden daha geç olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda dahil olan hastaların biyokimyasal testlerden beyaz küre (10235.3 ± 2855.7), üre (22.9 ± 9.3), kreatinin (0.6 ± 0.2) preeklampsisi olan gebelerde yüksek bulunmuştur. Bu tahliller için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Yapılan çalışmalarda preeklampsisi olan gebelerdeki beyaz küre yüksekliğini açıklamaya yönelik cevaplar aranmıştır. Preeklampsisi patolojisindeki teorilerden biri olan sistemik inflamatuvar yanıtı aktive eden proinflamatuvar faktörleri plasentadan salınması ve bunun preeklampsisi bulgularının oluşmasına neden olmasıyla açıklanmaktadır (157). Bu sistemik ve kuvvetli inflamatuvar yanıtın yaygın endotelial disfonksiyona ve buna bağlı olarakta ciddi bir vazokonstriksiyon ve uç organ hasarına neden olduğu düşünülmektedir (158). Bir diğer mekanizma ise nötrofil ve lenfositlerin hiperaktivasyonu ve immünolojik yanıtına bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin ve otoantikorların salınarak endotelial disfonksiyona neden olmasıdır (159). Literatür ile çalışmamızdaki beyaz küre yüksekliği uyumludur.

Gebelikte proteinüriyi ölçmek için altın standart tanı testi 24 saatlik idrarda protein miktarına bakılmasıdır. Ancak bu yöntemle protein miktarına bakmak özellikle tanının hızlı olması gereken durumlar için çok pratik değildir. 24 saatlik idrar toplanması esnasında uygunsuzluk, yetersiz toplama, dökülme benzeri diğer faktörlerin de etkisiyle sınırlamalar görülebilir. Çalışmamızda daha önce proteinürisi olan gebelerin dahil edilmemesine özen gösterilmiştir ancak diyabet, kronik hipertansiyon, lupus, böbrek yetmezliğine dahil böbrek hasarı mevcut olabilmektedir. Bazı gebelerde proteinüri geç gelişebilir ve proteinüri ortaya çıkmadan önce gebeler doğum yapabilirler veya eklamptik konvülsiyon geçirebilirler (160). Sibai ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında HELLP sendromlu gebelerin %10-15'inin başvuru sırasında proteinüriye sahip olmadığını bildirmişlerdir (159). Zwart ve arkadaşları ise eklamptik gebelerin %17'sinde nöbet sırasında proteinüri saptamamışlardır (161).

Çalışmamızda incelenen kriterlerden biri sistolik kan basıncıdır. Preeklampsisi gelişen gebelerin sistolik kan basıncı (140.6 ± 11.3 mmHg), preeklampsisi olmayan kadınlara (125.0 ± 11.1 mmHg) göre yüksek bulunmuştur. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Redman ve arkadaşları geç başlangıçlı preeklampsisi gelişen gebelerde sistolik kan basıncı değerinin ($120-140$ mmHg), sağlıklı gebelere ($106-120$

mmHg) göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (163). Martilotti ve arkadaşları da çalışmalarında sistolik kan basıncının daha sonra preeklampsi olan hastaların sistolik kan basıncı değerli 110-126 mmHg aralığındayken, sağlıklı gebelerin sistolik kan basıncı 103-115 mmHg aralığında olduğu tespit etmişlerdir (164). Çalışmamızın verileri literatür ile benzerdir.

Çalışmada incelenen diğer bir parametre diyastolik kan basıncıdır. Çalışmamızda preeklampsi gelişen gebelerin diyastolik kan basıncı (84.3 ± 11.4 mmHg), preeklampsi olmayan kadınlarda (73.3 ± 9.1 mmHg) daha yüksek bulunmuştur. Yapılan literatür taramasında bir araştırmada, diyastolik kan basıncı preeklampsi olan hastalarda (72-88 mmHg) sağlıklı gebelerle (65-78 mm Hg) karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (163). Yapılan başka bir araştırmada diyastolik kan basıncı preeklampsi gelişen gebelere göre daha yüksek bulunmuştur (164). Rezavand ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada preeklampsi gelişen kadınların diyastolik basıncının sağlıklı gebelerinkinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (165). Literatür çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Preeklampsi tarama testi olarak kullanılabilecek testlerden birisi de ortalama arteriyel basınçtır. Çalışmamızda preeklampsi gelişen gebelerde ortalama arteriyel basıncı (103.1 ± 10.0 mmHg), preeklampsi gelişmeyen gebelere göre (90.5 ± 8.5 mmHg) daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Rocha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklampsi olan gebelerin ortalama arteriyel basınç değeri yüksek olduğu saptanmıştır (166). Yapılan başka bir çalışmada da preeklampsi gelişen gebelerin ortalama arteriyel basınç değeri (113.97 ± 41.76 mmHg) preeklampsi gelişmemiş gebelere göre yüksek bulunmuştur (167). Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama arteriyel basıncı değerinin 88 mm Hg ve üzerinde 0.78 duyarlılık ve 0.63 özgüllükle preeklampsiyi öngörülebildiği bulunmuştur (168). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu görülmüştür.

Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NICE) 2010 yılında yayınladığı rehberinde rutin preeklampsi taraması yapılmasını önerilmiştir (169). Maternal obstetrik anamnezinin kullanıldığı tarama testleri oldukça yetersizdi. Bu yetersizlik nedeniyle Harrington ve

arkadaşları 90'lı yılların ortalarında yüksek sensitivite ve düşük spesifisiteye sahip bilateral uterin arter Doppler incelemesi ile preeklampsi taramasının mümkün olabileceğini bildirmişlerdir (170,171). Uterin arter Doppler dalga incelemesi diyastolde çentik varlığı/yokluğuna ve akış dalga boyu oranlarına (pulsatilité indeksi, sistol / diyastol oranı) bakılarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda 20-30. gebelik haftasında ilk görüşmede araştırmacı tarafından transabdominal yoldan uterin arter değerlendirilmiştir ve 168 hastadan 81 gebede tek veya iki taraflı uterin arterde çentik izlenmiştir. Çentik olan gebelerden 72'sinde (%88.9) preeklampsi gelişmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Literatürde 80.000 vakadan oluşan sistematik bir derlemede, ikinci trimesterde yapılan uterin arter Doppler incelemesi ile preeklampsi doğru öngörölme ihtimali, birinci trimester yapılan incelemeden daha yüksek olarak bulunmuştur (172). Düşük riskli hastalarda ikinci trimesterde yapılan Doppler incelemesinde uterin arterde çentiklenme ile %64 sensitivite ve %84 spesifisite ile preeklampsi öngörülürken, PI yüksekliği ile birlikte değerlendirilince preeklampsi öngörülmesinin %20 sensitivite, %99 spesifisite ile yapılabildiği bulunmuştur (172). Yapılan başka bir çalışmada trofoblastik invazyon defekleri birinci trimesterde gerçekleşebileceği ve bu nedenle uterin arter incelemesi ile komplikasyonları saptamada ikinci trimesterde yapılan incelemenin daha yüksek duyarlılığa sahip olabileceği bildirilmiştir (173). Yapılan başka bir çalışmada düşük riskli grupta uterin arter çentiği ile yapılan yüksek riskli grupta ise RI değeri ile yapılan taramanın en iyi belirteç olduğu belirtirmiştir (174). Campbell uterin arter Doppler taramasının, uygulanmakta olan ultrason taramasına eklenebileceği ve böylelikle maliyetin azaltılabileceği ve sıkı izlemlerden faydalanılacak olan riskli hasta grubunu tanımlamaya yardımcı olacağını savunmuştur (175).

Plasenta büyüme faktörü (PIGF) anjiojenik bir proteindir. Preeklampsi plasentadan az miktarda üretilmesi ile bağlantılı bulunmuştur. Konsantrasyonda azalma hastalığın hem klinik belirti verdiği aşamada hem de preklinik dönemde kendini gösterebilir ve birinci trimesterden itibaren mevcuttur. Çalışmamızda preeklampsi olan gebelerin PIGF-1 değeri (130 ± 29.5 pg/mL) ve preeklampsi olmayanlardan (247.0 ± 75.5 pg/mL) düşük bulunmuş ve farklılık önemlidir ($t=14.363$, $p<0.001$). PIGF konsantrasyonun preeklamptik gebelerde düşük ve hastalığın şiddeti

ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (176-178). Ayrıca 21-32. gebelik haftasında pretermde preeklampsi öngörölmesinde PIGF düzeyinin, term preeklampsi PIGF düzeyine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (179). Çalışmamızda yaptığımız ROC analizi sonucunda %93.3 duyarlılık ve % 95.6 seçicilikle cut off değeri 179.2 pg/mL olarak bulunmuştur. Ghosh ve arkadaşlarının prospektif kohort çalışmasında 20-22. haftada uterin arter Doppler incelemesi ve PIGF ile preeklampsi öngörülmesi çalışılmıştır. Tek uterin arter Doppler indeksi veya PIGF ile preeklampsi öngörüsü sırası ile OR 4.1 ve PIGF kestirim değeri <188 pg/mL olarak alındığında OR 3.6 saptanırken, iki değişken kombine olarak değerlendirildiğinde preeklampsi öngörüsü sağlayamamıştır (OR 1.1, p=0.938) (180). PIGF preeklampsi öngörülmesindeki yeri çokça araştırılmış ve farklı cutt off değerleri bulunmuştur (181). Ulusal Sağlık Enstitüsü (NICE) ‘in 2022 Kılavuzu’nda 20-36 hafta arasında preeklampsi taraması ve tanısında PIGF temelli testleri kullanabileceğini önermiştir (182). Son yayınlanan Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışmaları Derneği (ISSHP), NICE VE Almanya Bilimsel Tıp Dernekleri Derneği (AWMF) kılavuzlarına preeklampsi tanısında PIGF’yi tanının bir parçası olarak eklemiştir. Chappell ve arkadaşları (%96 duyarlılık, % 56 özgüllük) PELICAN çalışmasında, Duhling ve arkadaşları (%94.9 duyarlılık, %52.7 özgüllük) PARROT çalışmasında, Barton ve arkadaşları (%92.5 duyarlılık ve % 63.8 özgüllük) yaptıkları çalışmalarında PIGF kesim değerini 100 pg/mL olarak bulmuşlardır (183,184,185). Başka bir çalışmada da McCarthy ve arkadaşları COMPARE çalışmasında PIGF kesim değerini 150 pg/mL olarak saptamışlardır (186). PROSPERO metaanalizinde preeklampsi öngörüsünde PIGF geliştirilerek sFLT-1/PIGF oranı kullanılmasının maternal ve fetal advers sonuçların öngörüsünde de anlamlı olabileceği bulunmuştur (187). Çalışmamız ve literatürdeki çalışmalardaki PIGF kesim değerindeki farklılık sebebi çalışmaları yapılan farklı ülkelerde yaşayan kadınlar üzerinde yapılması, farklı KİT, yöntem, protokol ve testlerin kullanılması olabilir. Black ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında ikinci trimesterde ölçülen değerlerin MoM şekline çevrilmesiyle testler arası farklılığın kaldıracabileceği çözümü ortaya atılmışlardır (188).

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer parametre de plasenta kalınlığıydı. Çalışmaya katılan gebeler ilk görüşmede araştırmacı tarafından yapılan transabdominal

ultrason ile değerlendirilmiştir. Plasentanın en kalın olduğu yerde, vertikal ve dik bir şekilde ölçülmüş, preeklampsi gelişen kadınların plasenta kalınlığı (24.5 ± 3.7 mm), preeklampsi gelişmeyen gebelerde ise (28.4 ± 4.9 mm) olarak daha ince olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Literatüre bakıldığında plasenta volümü preeklampsi gelişen hasta gruplarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (189-191). Sonek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plasenta volümü preeklampsi gelişen grupta azalma eğiliminde olduğu saptanmış olup, gruplar arasında fark anlamlı değildir. Bu durumu çalışmadaki gebe sayısının az olması ile ilişkilendirmiştir (192). Literatür sonuçları çalışmamız ile benzerdir ancak literatürde ikinci trimester gebelere dair yapılan çalışmanın bulunmaması önemli ve büyük bir eksiktir.

5.2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ

Preeklampsi genellikle 20. gebelik haftası sonrasında ortaya çıkmaktadır. Gebeliğin I. ve II. trimesterinde preeklampsinin öngörülmesinde biyokimyasal belirteçlerin veya biyokimyasal ve biyofiziksel belirteçlerin kombinasyonunun yerinin ve öneminin değerlendirildiği çalışmalarda (193). kullanılan parametreler ne olursa olsun, düşük riskli kadınlarda preeklampsi taraması için % 8-33 arasında değişen çok düşük pozitif prediktif değerler raporlanmıştır (193). Bu, tarama pozitif hastaların çoğunda preeklampsi gelişmeyeceği anlamına gelmektedir; tarama pozitif grupta herhangi bir profilaktik girişim, bu uygulamalardan fayda sağlamayacak çok sayıda hastayı hem strese sokacak hem de gerekmeyen medikasyonlara yol açabilecektir. Genel olarak, I. trimester (194-196) ve II. trimester biyokimyasal (195, 197) veya biyofiziksel parametreler (198-199) kullanılarak erken başlangıçlı preeklampsinin öngörülmesinde duyarlılık ve özgüllük, geç başlangıçlı preeklampsiye göre daha yüksektir oranları yazanlar .

Klinik bilgilerin ışığında preeklampsinin sıklıkla geliştiği 20. hafta ve sonrasındaki değerlendirmeler ile yapılan PIGF ölçümleri çalışmamızda preeklampsi gelişimi açısından zaten riskli ve monitorizasyon gerektiren grupta başarı sağlamıştır; PIGF ölçümlerinin 20. gebelik haftası sonrasında ve yüksek riskli grupta preeklampsi öngörüsünde ROC analizi ile belirlenen $179,2$ pg/ml'nin altındaki PIGF değerlerinde

%93,3 duyarlılık ve %95,6 seçicilik, pozitif öngörü değeri 98,8, negatif öngörü değeri 79,2, yanlış pozitif oranı 4,4 ve yanlış negatif oranı 6,7 ve doğruluk: 93,8 değerleri hesaplanmıştır. Preeklampsi, hem annede ve hem de bebekte morbidite ve mortaliteyi artıran ve annede (eklampsi, serebral hemoraji, karaciğer rüptürü, böbrek yetmezliği, akciğer ödemi, trombositopeniye bağlı kanama, myokard infarktusu, akut respiratuar sendrom, inme, retinal harabiyet, abruptio plasenta, HELLP sendromu) , bebekte (gelişme geriliği, fetal hipoksi, fetal ölüm, prematürite, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan ünitesinde takip) yaratan bir sendrom olması nedeni ile (200) şu anki klinik uygulamalarda ve özellikle hastane yatışları ile anne ve bebeğin monitorizasyonunun sağlanması amacı ile uygulanabilir bir ölçüm olduğunu düşünüyoruz; ancak monitorizasyona rağmen preeklampsiye bağlı komplikasyonlar hem annede hem de bebekte ortaya çıkabilmektedir. Bizim serimizde de hastaneye yatışına rağmen 111 gebede preeklampsi, iki gebede eklampsi, bir gebede böbrek yetmezliği, bir gebede iskemik görme kaybı, üç fetal ölüm görülmüştür.

5.3. ÇALIŞMANIN KLİNİK ÖNEMİ

Çalışmamız ayrıntılı anamnez, kapsamlı fizik muayene, akıllıca değerlendirilen laboratuvar ve yetkin ultrason ile preeklampsi riski yüksek hastaları belirleme, erken tanı ve yakın takip ve tedavi için kıymetlidir. Hastaların bu şekilde kapsamlı değerlendirilmesi ile hastaneye yatırılarak takip ve tedavi edilmesi gereken hastaların ayrımının daha kolay ve akılcı şekilde yapılabilir. PIGF belki güncel Türkiye ekonomisi düşünülünce tüm kadınlara uygulanabilecek bir tanı yöntemi olmayabilir, ancak yüksek riskli grup için kullanımının maternal ve fetal komplikasyonlarının önüne geçeceğini düşünmekteyiz.

5.4. ÇALIŞMANIN İLERİ ARAŞTIRMALAR GEREKTİREN YÖNLERİ

İleri araştırmalarda hastaların ilk takip süreci ve doğuma kadar birkaç vizitle daha takip edilmesi, gelişen preeklampsinin başlangıç zamanıyla alının PIGF değeri arasındaki ilişki araştırılabilir. Çalışmaya katılan hasta sayısı artırılmasıyla oluşan komplikasyonlara özel PIGF değeri ilişkisi incelenebilir. Çalışmamız başkent Ankara'da üçüncü basamak referans bir hastanede yapıldığı için çalışmaya dahil edilen

hastaların FMF hesap sistemine göre aynı anda daha çok risk içeren,doktorlar tarafından refere edilen, yeşil ekran üzerinden gelen hastalar dahil olmuştur. Bu nedenle çalışmanın çok merkezli hale gelmesi ile daha homojen bir hasta grubu ile literatüre benzer oranda (%3-12) preeklampsi gelişme oranına ulaşılabilir.

Önlenebilir anne ve bebek ölümlerinin önemli bir sebebi olan gebeliğin hipertansif bozukluklarının daha ayrıntılı incelenmesi ve karanlık kalan yönlerinin aydınlatılması gerekmektedir.



6. SONUÇ

Preeklampsi, 20. haftadan sonra gelişen hipertansiyon ve idrarda protein ve/veya annenin çoklu organ yetmezliği ile karakterize gebeliğe özgü bir komplikasyondur. Dünyada her yıl 10 milyon kadında preeklampsi gelişmekte, 76.000 kadın preeklampsi ve ilişkili hipertansif bozukluklardan yaşamını yitirmektedir. Gebelikteki hipertansif bozuklukların küresel olarak her yıl yaklaşık 500.000 bebek, annenin hipertansiyonuna bağlı komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Bu nedenle preeklampsiyi önlemek, erken tanı koymak ve yönetim ve gelişecek komplikasyonlara karşı önem almak önem kazanmaktadır.

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, geniş hastalık grubudur. Preeklampsinin patofizyolojisi halen bilinmemektedir. Preeklampsinin karanlıkta kalmış patofizyolojisini aydınlatmak önemlidir. Klinik olarak yüksek riskli risk hastalar preeklampsi gelişmesinin öngörülmesi için başta PIGF olmak üzere çeşitli biyobelirteçler, biyokimyasal tetkikler, ultrason değerlendirilmelerine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada da birçok faktör değerlendirilmiş, PIGF ile öngörülme anlamlı çıkmıştır. PIGF tarama testi değildir, tarama testi olarak kullanılabilirliği açısından ileri ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilim her gün ilerlemektedir. İlerleyen bilime ayak uydurmak, gelişmeleri takip edip ülkemizde yetkin bir şekilde kullanmak ve yeni gelişmeler yapmak gerekmektedir.

Üreme çağındaki kadınların preeklampsi konusunda bilgilendirilmeli, gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası döneme dair klinik yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Kuklina EV, et al. Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1299-306
2. Poon LC et al. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy Hypertension 2009; 53: 812-818
3. NICE guidelines 2010
4. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171-8.
5. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62.e1-10.
6. O’Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with aspirin for evidence-based pre-eclampsia prevention (ASPREE). *BMJ Open*. 2016 Jun 28;6(6).
7. https://fetalmedicine.org/preeclampsia_screening.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2007; 335:974.
9. Hanses T, Korpimäki T, Ahola T. Performance of a next generation PlGF 1-2-3 assay. *ECPM* 14. Study performed for Wallac Oy, Turku, Finland.
10. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):141-6
11. Melchiorre, Sharma, Thilaganathan. Cardiovascular implications in preeclampsia. *Circulation*. 2014 Aug 19;130(8):703-14.
12. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, Rey E. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Nov;31(11):1022-7.
13. Poon LC, Nicolaides KH et al. The ASPREE study. *NEJM*
14. De Berardis G, Lucisano G, D’Ettorre A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, Nicolucci A. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA*. 2012 Jun 6;307(21):2286-94.
15. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*. 2013 Mar;30(1-2):260-79
16. Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks’ gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(1):42-8.

17. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):110-120.e6.
18. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116
19. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; 1: 840
20. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiannis N, Mastrodimas S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun;49(6):756-76
21. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891
22. Hypertension in Pregnancy: Executive Summary. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
23. Martin JN, Jr., Owens MY, Keiser SD, Parrish MR, Tam Tam KB, Brewer JM, et al. Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(1):79-90.
24. Keskinclik B, Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Şahin Uygur D, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, et al. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2017;18(1):20-5.
25. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(2):124-32.
26. Sağlığı H, Müdürlüğü G. DOĞUM ÖNCESİ BAKIM YÖNETİM REHBERİ. Accessed April 14, 2023.
27. CHARLES L, TRISCOTT J, DOBBS B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):453-461. Accessed March 4, 2023. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/1001/p453.html>
28. Hastanesi A, Kliniği K, Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İ, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu 2019 2019 Turkish Hypertension Consensus Report Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535-546. doi:10.5543/tkda.2019.62565
29. Drawz PE, Beddhu S, Kramer HJ, Rakotz M, Rocco M V., Whelton PK. Blood Pressure Measurement: A KDOQI Perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;75(3):426-434. doi:10.1053/J.AJKD.2019.08.030

30. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-1252. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
31. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. Jama, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
32. Bernstein PS, Martin JN, Barton JR, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Anesth Analg*. 2017;125(2):540-547. doi:10.1213/ANE.0000000000002304
33. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *The American journal of medicine*. 2009;122(10):890-5.
34. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(1):66-71.
35. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1). doi:10.1067/MOB.2000.107928
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical Bulletin No.: 219. Washington, DC: The College; 1996. p. 1-8.
37. Roccella EJ. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157(21):2413-2446. doi:10.1001/ARCHINTE.157.21.2413
38. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(5):961-970. doi:10.1097/AOG.0B013E3181BB0DFC49
39. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Association between gestational hypertension and risk of cardiovascular disease among 617 589 Norwegian women. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10). doi:10.1161/JAHA.117.008337
40. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2017;70(4):798-803. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09246
41. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. <https://doi.org/10.1081/PRG-120021060>. 2009;22(2):143-148. doi:10.1081/PRG-120021060
42. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):s1-s22. doi:10.1067/MOB.2000.10792
43. Wells, C. Edward; Cunningham, F. Gary. Treatment of Chronic Hypertension in Pregnancy: Is It Time for a Change?. *Circulation*, 2022, 146.6: 433-434.
44. <http://turkhipertansiyon.org/pdf/patent-2.pdf>.

45. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016;133(4): e38-e48. doi:10.1161/CIR.0000000000000350
46. Patel P, Ordunez P, DiPette D, et al. Improved Blood Pressure Control to Reduce Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: The Standardized Hypertension Treatment and Prevention Project. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18(12):1284-1294. doi:10.1111/JCH.12861
47. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: Definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-335. doi: 10.1161/01.CIR.101.3.329
48. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina E V. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2): 134.e1-134.e8. doi:10.1016/J.AJOG.2011.10.878
49. Panaïtescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;50(2):228-235 doi:10.1002/UOG.17493
50. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of β -receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2000;88(1):15-26. doi:10.1016/S0301-2115(99)00113
51. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(10). doi:10.1002/14651858.CD002252.PUB4/MEDIA/CDSR/CD002252/IMAGE_N/NCD002252-CMP-005-11.PNG
52. SMFM Statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):3-4. doi:10.1016/J.AJOG.2015.04.013
53. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *The Lancet*. 2000;355(9198):87-92. doi:10.1016/S0140-6736(98)08049-0
54. Vadaeff A, Espinoza J, Simhan H, Pettker CM. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(1):E26-E50. doi:10.1097/AOG.0000000000003020
55. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):1-10. doi:10.1007/S11906-020-01082-W/METRICS
56. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(19):1781-1792 doi:10.1056/NEJMOA2201295
57. ACOG Practice Bulletin, n., *ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2019. **133**(1): p. e26-e50.
58. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *BJOG*. 1998;105(11):1177-1184. doi:10.1111/J.1471-0528.1998.TB09971.X

59. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;124(4):771-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472
60. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-644. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6
61. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension. *Hypertension*. 2008;51(4 PART 2 SUPPL.):1002-1009. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107565
62. Gaillard R, Steegers E, ... AHJ of, 2011 undefined. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *journals.lww.com*. Accessed November 16, 2022.
63. Clapp JF, Simonian S, Lopez B, Appleby-Wineberg S, Harcar-Sevcik R. The one-year morphometric and neurodevelopmental outcome of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):594-599. doi:10.1016/S0002-9378(98)70444-2
64. Clapp JF. Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *J Pediatr*. 1996;129(6):856-863. doi:10.1016/S0022-3476(96)70029-X
65. ACOG Committee on Obstetric Practice. Practice bulletin #33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(1):159-167. doi:10.1016/S0029-7844(01)01747-1
66. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;102(1):181-192. doi:10.1016/S0029-7844(03)00475-7
67. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;118(5):995-999. doi:10.1097/AOG.0B013E3182324570
68. Brown CEL, Cunningham FG, Pritchard JA. Convulsions in hypertensive, proteinuric primiparas more than 24 hours after delivery. Eclampsia or some other cause? *J Reprod Med*. 1987;32(7):499-503. Accessed December 8, 2022. <https://europepmc.org/article/med/3625613>
69. Noraihan MN, Sharda P, Jammal ABE. Report of 50 cases of eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2005;31(4):302-309. doi:10.1111/J.1447-0756.2005.00292.X
70. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):307-312. doi:10.1016/S0002-9378(00)70216
71. Demertzi A, Laureys S. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. 2011;1:675 682. doi:10.1007/978-3-642-18081-1
72. Barton, J.R. and B.M. Sibai, *Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome*. Clin Perinatol, 2004. **31**(4): p. 807-33, vii.

73. Gabbe Steven G, N.J.R., Simpson Joe Leigh, Landon Mark B, Galan Henry L, Jauniaux Eric R.M, Driscoll Deborah A, Berghella V, Grobman William A, *Preeclampsia and Hypertension*, in *Obstetric: Normal and Problem Pregnancies HELLP*. 2019. p. 671-673.
74. Martin, J.N., Jr., et al., *The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification*. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **180**(6 Pt 1): p. 1373-84.
75. Tomsen, T.R., *HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise*. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. **172**(6): p. 1876-8; discussion 1878-80.
76. Homer CSE, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: A novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(2):295-302. doi:10.1097/HJH.0B013E3282F1A953
77. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/J.EJOGRB.2013.05.005
78. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9694):979-988. doi:10.1016/S0140-6736(09)60736-4
79. Broekhuijsen K, Van Baaren GJ, Van Pampus MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): An open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2492-2501. doi:10.1016/S0140-6736(14)61998-X
80. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):s1-s22. doi:10.1067/MOB.2000.107928
81. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(7866). doi:10.1136/BMJ.E4342
82. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanidin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(6):1538-1543. doi:10.1016/0002-9378(92)91735-S
83. Xu T ting, Zhou F, Deng C yan, Huang G qiong, Li J ke, Wang X dong. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(7):567-573. doi:10.1111/JCH.1254153
84. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-120.e6. doi:10.1016/J.AJOG.2016.09.076

85. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):580.e1-580.e6. doi:10.1016/J.AJOG.2019.02.034
86. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: Development and validation of the fullPIERS model. *The Lancet*. 2011;377(9761):219-227. doi:10.1016/S0140-6736(10)61351-7
87. Podymow T, August P. Postpartum Course of Gestational Hypertension and Preeclampsia. <http://dx.doi.org/10.3109/10641950902777747>. 2010;29(3):294-300. doi:10.3109/10641950902777747
88. Bartsch E, Medcalf K, Park A, Bmj JR, 2016 undefined. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *bmj.com*. Accessed November 16, 2022. <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i1753/>
89. Maternal Body Mass Index and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Overview on JSTOR. Accessed April 14, 2023. <https://www.jstor.org/stable/3703861>
90. Boyd P, Lindenbaum R, Lancet CRT, 1987 undefined. Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Elsevier*. Accessed November 16, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673687909603>
91. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Medicine* 2006 12:6. 2006;12(6):642-649. doi:10.1038/nm1429
92. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, 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):1541-1547. doi:10.1016/J.AJOG.2004.03.043
93. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, 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):1541-1547. doi:10.1016/J.AJOG.2004.03.043
94. Steinberg G, Khankin E V., Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res*. 2009;123(SUPPL. 2):S93-S99. doi:10.1016/S0049-3848(09)70020-9
95. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol*. 2009;82(2):106-111. doi:10.1016/J.JRI.2009.09.001
96. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium. *Circulation*. 2011;123(24):2856-2869. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
97. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, et al. Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(4):1085-1093. doi:10.1152/AJPREGU.00794.2005/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH60090653980005.JPEG
98. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int*. 2007;71(10):977-984. doi:10.1038/SJ.KI.5002175

99. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: Systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):7-22.
doi:10.1016/J.AJOG.2007.07.040
100. Macedo TCC, Montagna E, Trevisan CM, et al. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2020;248:177-186. doi:10.1016/J.EJOGRB.2020.03.043
101. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330(7491):565. doi:10.1136/BMJ.38380.674340.E0
102. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 1998;60(1):23-27.
doi:10.1016/S0020-7292(97)00241-5
103. Ros HS, ... PLA journal of, 2000 undefined. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Wiley Online Library.* Accessed November 16, 2022.
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000410\)91:4%3C256::AID-AJMG3%3E3.0.CO;2-T](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1096-8628(20000410)91:4%3C256::AID-AJMG3%3E3.0.CO;2-T)
104. Skjærven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ.* 2005;331(7521):877. doi:10.1136/BMJ.38555.462685.8F
105. Ardeti MB, Ausett F, Lison A, et al. Paternal and Maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441201>. 2001;344(12):867-872.
doi:10.1056/NEJM200103223441201
106. Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, Vitagliano A, Berghella V. Type of paternal sperm exposure before pregnancy and the risk of preeclampsia: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2020;251:246-253.
doi:10.1016/J.EJOGRB.2020.05.065
107. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, et al. Abortion, Changed Paternity, and Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. *Am J Epidemiol.* 2003;157(12):1108-1114.
doi:10.1093/AJE/KWG101
108. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ.* 1998;316(7141):1343.
doi:10.1136/BMJ.316.7141.1343
109. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):5.e1-5.e7.
doi:10.1016/J.AJOG.2006.09.016
110. Masoudian P, Nasr A, De Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):328-339. doi:10.1016/J.AJOG.2015.11.020

111. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018;51(6):720-730. doi:10.1002/UOG.18959
112. Pipkin FB, Rubin PC. Pre-eclampsia — the ‘disease of theories.’ *Br Med Bull*. 1994;50(2):381-396. doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A072898
113. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-644. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6
114. Redman CW, Sargent IL. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science (1979)*. 2005;308(5728):1592-1594. doi:10.1126/SCIENCE.1111726
115. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. <https://doi.org/10.1081/PRG-120021060>. 2009;22(2):143-148. doi:10.1081/PRG-120021060
116. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(5):1359-1375. doi:10.1016/S0002-9378(98)70160-7
117. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in Apoptotic Susceptibility of Cytotrophoblasts and Syncytiotrophoblasts in Normal Pregnancy to Those Complicated with Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Am J Pathol*. 2003;162(2):637-643. doi:10.1016/S0002-9440(10)63857-6
118. Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(6):1249-1250. doi:10.1067/MOB.2001.112906
119. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CWG. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003;59(2):153-160. doi:10.1016/S0165-0378(03)00044-5
120. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055352>. 2006;355(10):992-1005. doi:10.1056/NEJMoa055352
121. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003;69(1):1-7. doi:10.1095/BIOLREPROD.102.014977
122. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta*. 2006;27(9-10):939-958. doi:10.1016/J.PLACENTA.2005.12.006
123. Martin J, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6):1373-1384. doi:10.1016/S0002-9378(99)70022-0
124. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):311-316. doi:10.1016/0002-9378(90)90376-I

125. Tomsen TR. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(6):1876-1880. doi:10.1016/0002-9378(95)91426-9
126. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: A neurological perspective. *J Neurol Sci.* 2008;271(1-2):158-167. doi:10.1016/J.JNS.2008.04.010
127. Zwart JJ, Richters A, Öry F, De Vries JIP, Bloemenkamp KWM, Van Roosmalen J. Eclampsia in the netherlands. *Obstetrics and Gynecology.* 2008;112(4):820-827. doi:10.1097/AOG.0B013E3181875EB357
128. Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(4):242-250. doi:10.1097/OGX.0B013E318250A457
129. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta c DNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(20):9267-71.
130. Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Ann N Y Acad Sci. Review. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. 2002;979:80-93.
131. Quinn TP, Peters KG, De Vries C, Ferrara N, Williams LT. Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(16):7533-7.
132. Millauer B, Witzigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell.* 1993;72(6):835-46.
133. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol.* 1995;12(5):349-51.
134. Woolcock J, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, et al. Soluble Flt-1 as a diagnostic marker of pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(1):64-70.
135. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Frankenne F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1407-15.
136. Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(10):1367-77.
137. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(6):1017-21.
138. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Olovsson M. Early postpartum changes in circulating pro- and anti-angiogenic factors in early-onset and late-onset pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(2):146-53.
139. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58.

140. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;**88**(5):2348-51.
141. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;**21**(1):9-23. 137.
142. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;**188**(1):177-82.
143. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;**21**(5):279-87.
144. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;**89**(2):770-5.
145. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;**350**(7):672-83
146. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;**184**(6):1267-72.
147. Aggarwal PK, Jain V, Sakhuja V, Karumanchi SA, Jha V. Low urinary placental growth factor is a marker of pre-eclampsia. *Kidney Int.* 2006;**69**(3):621-4.
148. Christoph Lees, Colin Deane, Gerard Albaiges. Making Sense of Obstetric Doppler Ultrasound: A Hands-On Guide. Publisher: Hodder Arnold, 2002;247-9.
149. Kypros Nicolaides, Giuseppe Rizzo, Kurt Hecker and Renato Ximenes. Doppler in Obstetrics. Diploma in Fetal Medicine Series, 2002;350-61.
150. <https://courses.fetalmedicine.com/calculator/pe?locale=en> FMF Risk Calculator for Preeclampsia
151. KERNAN, Walter N., et al. Stratified randomization for clinical trials. *Journal of clinical epidemiology*, 1999; 52.1: 19-26.
152. Pipkin FB, Rubin PC. Pre-eclampsia--the "disease of theories." *Br Med Bull.* 1994;**50**(2):381-396. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A072898
153. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 2004;**104**(6):1367-1391. doi:10.1097/01.AOG.0000147599.47713.5D
154. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;**330**(7491):565.

155. L. Shen, R. J. Martinez-Portilla, D. L. Rolnik, and L. C. Poon, “<sc>ASPRE</sc> trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 58, no. 4, pp. 546–552, Oct. 2021, doi: 10.1002/uog.23668.
156. J. Gui, Z. Ling, X. Hou, Y. Fan, K. Xie, and R. Shen, “In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia,” *Placenta*, vol. 89, pp. 50–57, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.placenta.2019.09.011.
157. Redman, C. and I. Sargent, Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*, 2009. 30: p. 38-42.
158. Powe, C.E., R.J. Levine, and S.A. Karumanchi, Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. *Circulation*, 2011. 123(24): p. 2856-2869.
159. Laresgoiti-Servitje, E., N. Gómez-López, and D.M. Olson, An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Human reproduction update*, 2010. 16(5): p. 510-524.
160. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2016;374:434–43.
161. Sibai BM:Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count.*Obstet Gynecol* 103:981, 2004
162. Zwart JJ, Richters A,Öry F, et al:Eclampsia in the Netherlands.*Obstet Gynecol* 112:820, 2008
163. Redman, E.K., et al., Clinical Course, Associated Factors, and Blood Pressure Profile of Delayed-Onset Postpartum Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2019. **134**(5): p. 995-1001.
164. Martillotti, G., et al., Increased salt sensitivity of ambulatory blood pressure in women with a history of severe preeclampsia. *Hypertension*, 2013. **62**(4): p. 802-8.
165. Rezavand, N., et al., The effect of VDR gene polymorphisms and vitamin D level on blood pressure, risk of preeclampsia, gestational age, and body mass index. *J Cell Biochem*, 2019. **120**(4): p. 6441-6448.
166. Rocha, R.S., et al., Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med*, 2017. **45**(7): p. 843-849.
167. DE. RG, A.T, R.UN,, and T.D. RG, Serum beyin natriüretik peptid konsantrasyonlarının preeklamptik ve sağlıklı gebelerin değerlendirilmesi ve ortalama arteriyel kan basıncı ile arasındaki ilişki. *Cilt 28, Sayı 2, A 2020, 2020*. **28**(2): p. 57-61.
168. Miller, R.S., C.B. Rudra, and M.A. Williams, First-trimester mean arterial pressure and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens*, 2007. **20**(5): p. 573-8.
169. Pregnancy and Complex Social Factors: A Model for Service Provision for Pregnant Women with Complex Social Factors. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London2010.
170. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010;**24**(2):104-10.

171. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;**104**(6):674-81.
172. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;**178**(6):701-11.
173. Cnossen, JS, Morris, RK, ter Riet, G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:701.
174. Myatt, L, Clifton, RG, Roberts, JM, et al. The Utility of Uterine Artery Doppler Velocimetry in Prediction of Preeclampsia in a Low- Risk Population. *Obstet Gynecol*; 120:815.
175. Campbell S. First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;**26**(5):487-9.
176. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med.* 2008;**59**:61-78.
177. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;**32**(6):732-9.
178. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;**22**(11):1021-38.
179. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA.* 2005;**293**(1):77-85.
180. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Combination of uterine artery Doppler velocimetry and maternal serum placental growth factor estimation in predicting occurrence of pre-eclampsia in early second trimester pregnancy: a prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;**161**(2):144-51.
181. Ontario Health (Quality) . Placental Growth Factor (PLGF)- Based Biomarker Testing to Help Diagnose Pre-eclampsia in People With Suspected Pre-eclampsia: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2023;**23**(3):1-146. Published 2023 May 17.
182. National Institute for Clinical Excellence. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia: diagnostics Guidance; 2022:1–27. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg49>. Accessed October 30, 2022.
183. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013;**128**(19):2121–2131. PELICAN study

184. Duhig KE, Myers J, Seed PT, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomized controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1807–1818. PARROT study
185. Barton JR, Woelkers DA, Newman RB, et al. Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):259.e1–259.e11.
186. McCarthy FP, Gill C, Seed PT, Bramham K, Chappell LC, Shennan AH. Comparison of three commercially available placental growth factor- based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the COMPARE study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):62–67.
187. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Jan 1;137(1):72-81. doi: 10.1097/AOG.0000000000004149. PMID: 33278298. PROSPERO study
188. Black C, Al-Amin A, Rolnik DL, et al. Midpregnancy testing for soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF): an inter-assay comparison of three automated immunoassay platforms. *Placenta*. 2019;86:11–14.
189. Schuchter, K., et al., Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2001. 18(6): p. 590-592.
190. Rizzo, G., et al., First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008. 138(2): p. 147-151.
191. Schwartz, N., et al., First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2014. 211(3): p. 253.e1-253.e8.
192. Sonek, J., et al., First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2018. 218(1): p. 126. e1-126. E13.
193. Espinoza J. Recent biomarkers for the identification of patients at risk for preeclampsia: the role of uteroplacental ischemia. *Expert Opin Med Diagn* 2012;6:121–30. (Level III)
194. Bolin M, Wiberg-Itzel E, Wikstrom AK, Goop M, Larsson A, Olovsson M, et al. Angiopoietin-1/angiopoietin-2 ratio for prediction of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2009;22:891–5. (Level II-2)
195. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:1021–38. (Level II-2)
196. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812–8. (Level II-2)

197. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor [published erratum appears in Am J Obstet Gynecol 2007;196: 614]. Am J Obstet Gynecol 2007;196:326-13. (Level II-2) 84. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:182-8. (Level II-3)
198. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. Obstet Gynecol 2000;96: 559-64. (Level II-3)
199. Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:78-88. (Level III)
200. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association [published correction appears in Hypertension. 2022 Mar;79(3):e70. doi: 10.1161/HYP.0000000000000212]. Hypertension.2022;79(2):e21-e41. doi:10.1161/HYP.0000000000000208

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Nazlı Tunca ŞANLIER
Akademik unvan/pozisyon : Asistan Doktor
Görev yeri : Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Telefon numarası :
E-posta adresi :

II- Eğitim Bilgileri

2020- Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
2013-2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2009-2013 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi
2006-2009 TED Ankara Koleji
2001-2006 Gazi Üniversitesi Vakfı Özel Okulları

III- İş Tecrübesine Ait Bilgiler

Mart-Mayıs 2020 Çankırı Çerkeş Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim
2020- Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Asistan Doktor

IV- Klinik Araştırmalarla İlgili Genel Bilgiler

Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih
The European Board and College of Obstetrics and Gynecology	
EBCOG Akreditasyon Sertifikası	1 Şubat 2022-1 Şubat 2026
Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu	21 Mart-1 Nisan 2022
TJOD Ankara-Çankaya Şubesi Postpartum Kanama Kursu	10 Şubat 2022
TJOD Ankara-Çankaya Şubesi Obstetrik Ultrasonografi ve Fetal Ekokardiyografi Kursu	12 Haziran 2022
I.Gülhane Tıp Fakültesi Temel Laparoskopik Cerrahi Simülasyon Kursu	12-18 Kasım 2022
Jinekolojik Endoskopi Derneği 11. Geleneksel Ankara Laparoskopik Cerrahi Kursu	18 Mart 2023

TJOD Ankara-Çankaya Şubesi Vajinal Histerektomi Kursu	22 Ocak 2023
TJOD Ankara-Çankaya Şubesi Kursu Histereskopi Kursu	21-22 Ekim 2023
TJOD Ankara-Çankaya Şubesi Kursu Kozmetik Jinekoloji ve V-NOTES Kursu	18 Şubat 2024
ISUOG Türkiye Temel Ultrasonografi Kursu	26-28 Nisan 2024
Yenidoğan Canlandırma/Neonatal Resüsitasyon Programı (NRP)	
Uygulayıcı Sertifikası	8-9-10 Ekim 2024



9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4161 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği’nde planlanan; Prof. Dr. Elif Gül Yapar EYİ’nin sorumlu araştırmacısı olduğu “Gebeliğin Hipertansif Bozukluklarının Tanısında Klinik, Biyokimyasal ve Ultrasonografik Parametrelerin Analizi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

26/05/2023

Prof. Dr. Fıat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gebeliğin Hipertansif Bozukluklarının Tanısında Klinik, Biyokimyasal ve Ultrasonografik Parametrelerin Analizi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Bediâ DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒		
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

İmza:

EK-2. TEZ İNCELEME VE DEĞERLENDİRME ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.07.2023-263156



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--263156
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

21.07.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 20.07.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 90 (doksan) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Dağıtım:
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSMKLJP6Z5* Pin Kodu : 91872
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Mehmet ÇINAR
Unvanı: Laborant
Tel No: 03123042051



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

S NO		GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr. Şükran Büşra İRFAN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	KOAH tanısı ile hastaneye yatan hastalarda proaktif palyatif bakım	Kabul Edildi.
2	Dr. Onur SANSAR	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Laparoskopik Sleeve Gastrektominin SF-12 yaşam kalitesi ölçeği ve solunum fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
3	Dr. Sena Nur AKSAKAL	GTF Acil Tıp AD.Bşk.İlği	Acil serviste solunum yetmezliği nedeni ile Non-Invaziv mekanik Ventilasyon uygulanan hastalarda Elektrokardiyogram (EKG) bulgularının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
4	Dr. Aybüke CANGÖZ	Ankara Şehir SUAM	Kliniğimizde histeroskopik uterin septum rezeksiyonu yapılan hastaların gebelik sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi"	Kabul Edildi.
5	Dr. Erbil ÇÜMEN	Ankara Şehir SUAM	Alt Gastrointestinal Sistem Kanamalarının Prognozunun Belirlenmesinde Charlson Komorbidite İndeksi (CCI indeks), CURE hemostaz skoru ve Amerikan Anestezi Derneği (ASA) skorlama sistemlerinin kıyaslanması	Kabul Edildi.
6	Dr. Muhammed Bahadır AVCI	Ankara Şehir SUAM	"Nöroendokrin Farklılaşma Gösteren Meme Kanseri ile Lüminal A Meme Kanserlerinin Klinikopatolojik Faktörler Açısından Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
7	Dr. Öykü BEZEN BALTA	Ankara Şehir SUAM	Ankara İli Mamak İlçesinde Yamaçevler Aile Sağlığı Merkezinde Bir Aile Hekimliği Birimine Kayıtlı 18 Yaş Üstü Nüfusta Dispepsi Sıklığının ve ilişkili durumlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
8	Dr. Nazlı Tunca ŞANLIER	Ankara Şehir SUAM	Preeklampsi açısından yüksek riskli gebelerin mevcut gebeliklerinde preeklampsi gelişme öngörüsünde 20-32 haftalarda klinik, ultrasonografik, ve biyokimyasal parametrelerin yeri	Kabul Edildi.
9	Dr. Uğur KOCA	Ankara Şehir SUAM	Yeni tanı kriterleri ile hemoglobin değeri 16/16.5 gr/dl olan hastalarda PV taramasının etkinliği "	Kabul Edildi.
10	Dr. Mustafa ÖZDEMİR	Ankara Şehir SUAM	Akut pankreatit sonrası duvarlı nekroz ve /veya psödoisit gelişen hastalar klinik sonuçlarını	Kabul Edildi.
11	Dr. Pınar YILMAZ	Ankara Şehir SUAM	Çocukluk çağında Atopik Dermatit (AD) tanısı ile takip edilen hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Platelet-Lenfosit oranı (PLO), ve Eosinofil-Lenfosit oranının (ELO) hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
12	Dr.Çetin KOCABIYIK	GTF AD.Bşk.İlği Üroloji	Rat modelinde Ana renal arter veya segmentel renal arter klemplenerek oluşturulan sıcak iskemisinin neden olduğu iskemi reperfüzyon hasarının patolojik ve biyokimyasal olarak karşılaştırılması	Kabul Edildi.
13	Dr. Emre ÜNAL	Ankara Yıldırım SUAM Dışkapı Beyazıt	Sosyal anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda hastalık şiddeti alturizm ve oksitosin seviyesi arasındaki ilişkinin incelenmesi	Kabul Edildi.
14	Dr. İrem UNAT	GTF Mikrobiyoloji Bşk.İlği Tıbbi AD	Klinik Proteus mirabilis izolatlarında biyofilm aktivitesinin ve biyofilm oluşumundan sorumlu genlerin araştırılması	Kabul Edildi.
15	Dr.Sertac Yiğit BİNİZET	Ankara Sağlık SUAM	Astım hastalarında inhaler cihaz kullanma becerisi ile hastalık kontrolü arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
16	Dr. Özge DOĞANAY	Ankara Şehir SUAM	Gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitusu olan gebelerde plazma asprosin düzeyinin gebelik prognozu ile ilişkisi	Kabul Edildi.
17	Dr. Göktuğ ALAKUŞ	Ankara Şehir SUAM	Polikistik over sendromu hastaları ile sağlıklı kadınlar arasındaki serum delta nötrofil indeksi	Kabul Edildi.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4161 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği’nde planlanan; Prof. Dr. Elif Gül Yapar EYİ’nin sorumlu araştırmacısı olduğu “Gebeliğin Hipertansif Bozukluklarının Tanısında Klinik, Biyokimyasal ve Ultrasonografik Parametrelerin Analizi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

26/05/2023

Prof. Dr. Fıat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

EK-3. HASTA TAKİP FORMU

“GEBELİĞİN HİPERTANSİYF BOZUKLUKLARININ TANISINDA KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE ULTRASONOGRAFİK PARAMETRELERİN ANALİZİ”

İSİMLİ ÇALIŞMANIN HASTA TAKİP FORMU

I. Kişisel Bilgiler:

Ad Soyad:

Yaş:

Mevcut Kilo / Boy / BMI:

Gebelik Öncesi Kilo:

Kabul No:

II. Özgeçmiş:

Eşlik Eden Kronik Hastalık Öyküsü:

Kronik hipertansiyon

Antihipertansif ilaç Kullanımı:

Aspirin kullanımı: başlangıç, süre ve doz

Antikoagulan kullanımı

Operasyon Öyküsü:

Sigara /Alkol Kullanımı:

III. Soygeçmiş:

IV. Obstetrik Öykü:

G: P: A: Y: D&C:

Son Adet Tarihine Göre Gebelik Haftası:

Önceki Gebeliği ile Arasında Geçen Süre:

Önceki Gebelikte preeklampsi, eklampsi, intrauterin ex, HELLP, Abruptio

Plasenta öyküsü:

Spontan preterm doğum öyküsü

İyatrojenik preterm doğum öyküsü

V. Laboratuvar Bulguları:

Tam kan sayımı:Hb/Htc, WBC; platelets

ÜRE:

CRE:

Glukoz

ALT

AST:

LDH (antenatal/postpartum bakıldı ise)

total/indirekt bilirubin (antenatal/postpartum bakıldı ise)

TİT PROTEİNİ:

24 saatlik idrar proteini(antenatal/postpartum bakıldı ise)

PAPP-A

HCG:

AFP:

PGF1:

VI. Klinik Bulgular:

Muayene Sırasında En Yüksek Ölçülen Tansiyon:

Ortalama Arteriyel Basınç:

VII. Ultrasonografik Bulguları:

Plasenta kalınlığı:

Yerleşimi:

Umbilikalarter S/D:

PI:

RI :

Çentik: VAR / YOK

ADVERS SONUÇLAR

Preterm doğum

zamanı bebek boy/kilo/Apgar/neonatal sonuç

Preeklampsia gelişimi

zamanı bebek boy/kilo/Apgar/neonatal sonuç

Eklampsia gelişimi

zamanı bebek boy/kilo/Apgar/neonatal sonuç

HELLP

Böbrek yetmezliği

Maternal ölüm

zamanı bebek boy/kilo/Apgar/neonatal sonuç

Ek komplikasyonlar

Fetal ölüm

Gelişme kısıtlılığı

EK-4. PIGF KİT BİLGİLERİ



Cloud-Clone Corp.

SEA114Hu 96 Tests
Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit
For Placenta Growth Factor (PLGF)
Organism Species: *Homo sapiens* (Human)
Instruction manual

FOR RESEARCH USE ONLY
NOT FOR USE IN CLINICAL DIAGNOSTIC PROCEDURES

Version 13.0

[INTENDED USE]

The kit is a sandwich enzyme immunoassay for in vitro quantitative measurement of PLGF in human serum, plasma, tissue homogenates, cell lysates, cell culture supernates and other biological fluids.

[REAGENTS AND MATERIALS PROVIDED]

Reagents	Quantity	Reagents	Quantity
Pre-coated, ready to use 96-well strip plate	1	Plate sealer for 96 wells	4
Standard	2	Standard Diluent	1×20mL
Detection Reagent A	1×120μL	Assay Diluent A	1×12mL
Detection Reagent B	1×120μL	Assay Diluent B	1×12mL
TMB Substrate	1×9mL	Stop Solution	1×6mL
Wash Buffer (30 × concentrate)	1×20mL	Instruction manual	1

[MATERIALS REQUIRED BUT NOT SUPPLIED]

1. Microplate reader with 450 ± 10nm filter.
2. Single or multi-channel pipettes with high precision and disposable tips.
3. Microcentrifuge Tubes.
4. Deionized or distilled water.
5. Absorbent paper for blotting the microplate.
6. Container for Wash Solution.
7. 0.01mol/L (or 1×) Phosphate Buffered Saline(PBS), pH7.0-7.2.

[STORAGE OF THE KITS]

1. **For unused kit:** The whole kit could be stored at -20°C in shelf life, while up to one month at 4°C. For experiment convenience, reagents could also be stored separately, **Standard**, **Detection Reagent A**, **Detection Reagent B** and **96-well strip plate** should be stored at -20°C while the others could be at 4 °C.
2. **For used kit:** When the kit is used, the remaining reagents need to be stored according to the above storage condition. Besides, please return the unused wells to the foil pouch containing the desiccant pack, and zip-seal the foil pouch.

Note:

It is highly recommended to use the remaining reagents within 1 month provided this is prior to the expiration date of the kit. For the expiration date of the kit, please refer to the label on the kit box. All components are stable up to the expiration date.

[SAMPLE COLLECTION AND STORAGE]

Serum - Use a serum separator tube and allow samples to clot for two hours at room temperature or overnight at 4°C before centrifugation for 20 minutes at approximately 1,000×g. Assay freshly prepared serum immediately or store samples in aliquot at -20°C or -80°C for later use. Avoid repeated freeze/thaw cycles.

Plasma - Collect plasma using EDTA or heparin as an anticoagulant. Centrifuge samples for 15 minutes at 1,000×g at 2-8°C within 30 minutes of collection. Remove plasma and assay immediately or store samples in aliquot at -20°C or -80°C for later use. Avoid repeated freeze/thaw cycles.

Tissue homogenates - The preparation of tissue homogenates will vary depending upon tissue type.

1. Tissues were rinsed in ice-cold PBS to remove excess blood thoroughly and weighed before homogenization.
2. Minced the tissues to small pieces and homogenized them in fresh lysis buffer (catalog: IS007, different lysis buffer needs to be chosen based on subcellular location of the target protein) (w:v = 1:20-1:50, e.g. 1mL lysis buffer is added in 20-50mg tissue sample) with a glass homogenizer on ice (Micro Tissue Grinders works, too).
3. The resulting suspension was sonicated with an ultrasonic cell disrupter till the solution is clarified.
4. Then, the homogenates were centrifuged for 5 minutes at 10,000×g. Collect the supernates and assay immediately or aliquot and store at ≤-20°C.

Cell Lysates - Cells need to be lysed before assaying according to the following directions.

1. Adherent cells should be washed by cold PBS gently, and then detached with trypsin, and collected by centrifugation at 1,000×g for 5 minutes (suspension cells can be collected by centrifugation directly).
2. Wash cells three times in cold PBS.
3. Resuspend cells in fresh lysis buffer with concentration of 10⁷ cells/mL. If it is necessary, the cells could be subjected to ultrasonication till the solution is clarified.
4. Centrifuge at 1,500×g for 10 minutes at 2-8°C to remove cellular debris. Assay immediately or aliquot and store at ≤-20°C.

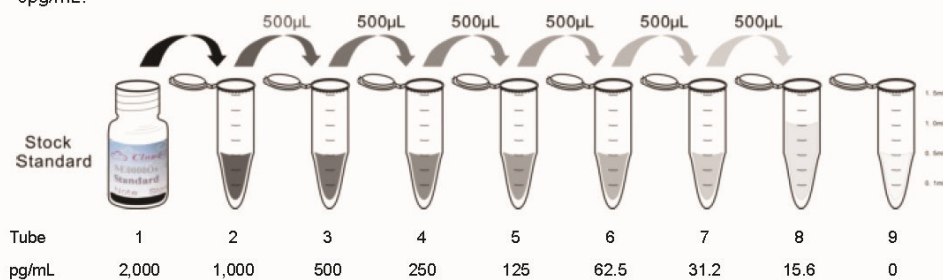
Cell culture supernates and other biological fluids - Centrifuge samples for 20 minutes at 1,000×g. Collect the supernates and assay immediately or store samples in aliquot at -20°C or -80°C for later use. Avoid repeated freeze/thaw cycles.

Note:

1. Samples to be used within 5 days may be stored at 4°C, otherwise samples must be stored at -20°C (≤1 month) or -80°C (≤2 months) to avoid loss of bioactivity and contamination.
2. Sample hemolysis will influence the result, so hemolytic specimen should not be used.
3. When performing the assay, bring samples to room temperature.
4. It is highly recommended to use serum instead of plasma for the detection based on quantity of our in-house data.

[REAGENT PREPARATION]

1. Bring all kit components and samples to room temperature (18-25°C) before use. If the kit will not be used up in one time, please only take out strips and reagents for present experiment, and leave the remaining strips and reagents in required condition.
2. **Standard** - Reconstitute the **Standard** with 1.0mL of **Standard Diluent**, kept for 10 minutes at room temperature, shake gently(not to foam). The concentration of the standard in the stock solution is 2,000pg/mL. Please firstly dilute the stock solution to 1,000pg/mL and the diluted standard serves as the highest standard (1,000pg/mL). Then prepare 7 tubes containing 0.5mL Standard Diluent and use the diluted standard to produce a double dilution series according to the picture shown below. Mix each tube thoroughly before the next transfer. Set up 7 points of diluted standard such as 1,000pg/mL, 500pg/mL, 250pg/mL, 125pg/mL, 62.5pg/mL, 31.2pg/mL, 15.6pg/mL, and the last EP tubes with **Standard Diluent** is the blank as 0pg/mL.



3. **Detection Reagent A and Detection Reagent B** - Briefly spin or centrifuge the stock Detection A and Detection B before use. Dilute them to the working concentration 100-fold with **Assay Diluent A** and **B**, respectively.
4. **Wash Solution** - Dilute 20mL of Wash Solution concentrate (30×) with 580mL of deionized or distilled water to prepare 600mL of Wash Solution (1×).
5. **TMB substrate** - Aspirate the needed dosage of the solution with sterilized tips and do not dump the residual solution into the vial again.

Note:

1. Making serial dilution in the wells directly is not permitted.
2. Prepare standards within 15 minutes before assay. Please do not dissolve the reagents at 37°C directly.
3. Please carefully reconstitute Standards or working Detection Reagent A and B according to the instruction, and avoid foaming and mix gently until the crystals are completely dissolved. To minimize imprecision caused by pipetting, use small volumes and ensure that pipettors are calibrated. It is recommended to suck more than 10µL for one pipetting.
4. The reconstituted Standards, Detection Reagent A and Detection Reagent B can be **used only once**.
5. If crystals have formed in the Wash Solution concentrate (30×), warm to room temperature and mix gently until the crystals are completely dissolved.
6. Contaminated water or container for reagent preparation will influence the detection result.

[SAMPLE PREPARATION]

1. We are only responsible for the kit itself, but not for the samples consumed during the assay. The user should calculate the possible amount of the samples used in the whole test. Please reserve sufficient samples in advance.
2. Please predict the concentration before assaying. If values for these are not within the range of the standard curve, users must determine the optimal sample dilutions for their particular experiments. Sample should be diluted by PBS.
3. If the samples are not indicated in the manual, a preliminary experiment to determine the validity of the kit is necessary.
4. Tissue or cell extraction samples prepared by chemical lysis buffer may cause unexpected ELISA results due to the impacts from certain chemicals.
5. Due to the possibility of mismatching between antigen from other origin and antibody used in our kits (e.g., antibody targets conformational epitope rather than linear epitope), some native or recombinant proteins from other manufacturers may not be recognized by our products.
6. Influenced by the factors including cell viability, cell number or sampling time, samples from cell culture supernates may not be detected by the kit.
7. Fresh samples without long time storage is recommended for the test. Otherwise, protein degradation and denaturalization may occur in those samples and finally lead to wrong results.

[ASSAY PROCEDURE]

1. Determine wells for diluted standard, blank and sample. Prepare 7 wells for standard, 1 well for blank. Add 100µL each of dilutions of standard (read Reagent Preparation), blank and samples into the appropriate wells. Cover with the Plate sealer. Incubate for 1 hour at 37°C.
2. Remove the liquid of each well, don't wash.
3. Add 100µL of **Detection Reagent A** working solution to each well, cover the wells with the plate sealer and incubate for 1 hour at 37°C.
4. Aspirate the solution and wash with 350µL of 1× Wash Solution to each well using a squirt bottle, multi-channel pipette, manifold dispenser or autowasher, and let it sit for 1~2 minutes. Remove the remaining liquid from all wells completely by snapping the plate onto absorbent paper. Totally wash 3 times. After the last wash, remove any remaining Wash Buffer by aspirating or decanting. Invert the plate and blot it against absorbent paper.
5. Add 100µL of **Detection Reagent B** working solution to each well, cover the wells with the plate sealer and incubate for 30 minutes at 37°C.
6. Repeat the aspiration/wash process for total 5 times as conducted in step 4.
7. Add 90µL of **Substrate Solution** to each well. Cover with a new Plate sealer. Incubate for 10 - 20 minutes at 37°C (Don't exceed 30 minutes). Protect from light. The liquid will turn blue by the addition of Substrate Solution.
8. Add 50µL of **Stop Solution** to each well. The liquid will turn yellow by the addition of Stop solution. Mix the liquid by tapping the side of the plate. If color change does not appear uniform, gently tap the plate to ensure thorough mixing.
9. Remove any drop of water and fingerprint on the bottom of the plate and confirm there is no bubble on the surface of the liquid. Then, run the microplate reader and conduct measurement at 450nm immediately.

Note:

1. **Assay preparation:** Keep appropriate numbers of wells for each experiment and remove extra wells from microplate. Rest wells should be resealed and stored at -20°C.
2. **Samples or reagents addition:** Please use the freshly prepared Standard. Please carefully add samples to wells and mix gently to avoid foaming. Do not touch the well wall. For each step in the procedure, total dispensing time for addition of reagents or samples to the assay plate should not exceed 10 minutes. This will ensure equal elapsed time for each pipetting step, without interruption. Duplication of all standards and specimens, although not required, is recommended. To avoid cross-contamination, change pipette tips between additions of standards, samples, and reagents. Also, use separated reservoirs for each reagent.
3. **Incubation:** To ensure accurate results, proper adhesion of plate sealers during incubation steps is necessary. Do not allow wells to sit uncovered for extended periods between incubation steps. Once reagents are added to the well strips, DO NOT let the strips DRY at any time during the assay. Incubation time and temperature must be controlled.
4. **Washing:** The wash procedure is critical. Complete removal of liquid at each step is essential for good performance. After the last wash, remove any remaining Wash Solution by aspirating or decanting and remove any drop of water and fingerprint on the bottom of the plate. Insufficient washing will result in poor precision and false elevated absorbance reading.
5. **Controlling of reaction time:** Observe the change of color after adding **TMB Substrate** (e.g. observation once every 10 minutes), if the color is too deep, add **Stop Solution** in advance to avoid excessively strong reaction which will result in inaccurate absorbance reading.
6. **TMB Substrate** is easily contaminated. Please protect it from light.
7. The environment humidity which is less than 60% might have some effects on the final performance, therefore, a humidifier is recommended to be used at that condition.

[TEST PRINCIPLE]

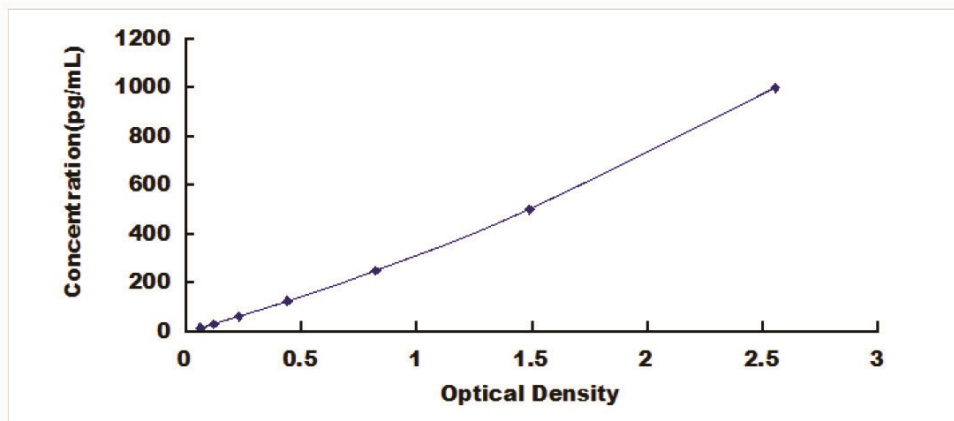
The microplate provided in this kit has been pre-coated with an antibody specific to PLGF. Standards or samples are then added to the appropriate microplate wells with a biotin-conjugated antibody specific to PLGF. Next, Avidin conjugated to Horseradish Peroxidase (HRP) is added to each microplate well and incubated. After TMB substrate solution is added, only those wells that contain PLGF, biotin-conjugated antibody and enzyme-conjugated Avidin will exhibit a change in color. The enzyme-substrate reaction is terminated by the addition of sulphuric acid solution and the color change is measured spectrophotometrically at a wavelength of 450nm $\pm$ 10nm. The concentration of PLGF in the samples is then determined by comparing the O.D. of the samples to the standard curve.

[CALCULATION OF RESULTS]

Average the duplicate readings for each standard, control, and samples and subtract the average zero standard optical density. Create a standard curve with PLGF concentration on the y-axis and absorbance on the x-axis. Draw a best fit curve through the points and it can be determined by regression analysis. If samples have been diluted, the concentration read from the standard curve must be multiplied by the dilution factor.

[TYPICAL DATA]

In order to make the calculation easier, we plot the O.D. value of the standard (X-axis) against the known concentration of the standard (Y-axis), although concentration is the independent variable and O.D. value is the dependent variable. However, the O.D. values of the standard curve may vary according to the conditions of assay performance (e.g. operator, pipetting technique, washing technique or temperature effects), plotting log of the data to establish standard curve for each test is recommended. Typical standard curve below is provided for reference only.



Typical Standard Curve for PLGF, Human ELISA.

[DETECTION RANGE]

15.6-1,000pg/mL. The standard curve concentrations used for the ELISA's were 1,000pg/mL, 500pg/mL, 250pg/mL, 125pg/mL, 62.5pg/mL, 31.2pg/mL, 15.6pg/mL.

[SENSITIVITY]

The minimum detectable dose of PLGF is typically less than 6.5pg/mL.

The sensitivity of this assay, or Lower Limit of Detection (LLD) was defined as the lowest protein concentration that could be differentiated from zero. It was determined by adding two standard deviations to the mean optical density value of twenty zero standard replicates and calculating the corresponding concentration.

[SPECIFICITY]

This assay has high sensitivity and excellent specificity for detection of PLGF.

No significant cross-reactivity or interference between PLGF and analogues was observed.

Note:

Limited by current skills and knowledge, it is impossible for us to complete the cross- reactivity detection between PLGF and all the analogues, therefore, cross reaction may still exist.

[RECOVERY]

Matrices listed below were spiked with certain level of recombinant PLGF and the recovery rates were calculated by comparing the measured value to the expected amount of PLGF in samples.

Matrix	Recovery range (%)	Average(%)
serum(n=5)	90-99	95
EDTA plasma(n=5)	80-94	87
heparin plasma(n=5)	82-105	98

[LINEARITY]

The linearity of the kit was assayed by testing samples spiked with appropriate concentration of PLGF and their serial dilutions. The results were demonstrated by the percentage of calculated concentration to the expected.

Sample	1: 2	1: 4	1: 8	1: 16
serum(n=5)	81-101%	94-104%	89-97%	96-106%
EDTA plasma(n=5)	83-96%	81-97%	97-105%	91-99%
heparin plasma(n=5)	80-94%	86-98%	82-95%	87-98%

[PRECISION]

Intra-assay Precision (Precision within an assay): 3 samples with low, middle and high level PLGF were tested 20 times on one plate, respectively.

Inter-assay Precision (Precision between assays): 3 samples with low, middle and high level PLGF were tested on 3 different plates, 8 replicates in each plate.

CV(%) = SD/meanX100

Intra-Assay: CV<10%

Inter-Assay: CV<12%

[STABILITY]

The stability of ELISA kit is determined by the loss rate of activity. The loss rate of this kit is less than 5% prior to the expiration date under appropriate storage condition.

To minimize extra influence on the performance, operation procedures and lab conditions, especially room temperature, air humidity, incubator temperature should be strictly monitored. It is also strongly suggested that the assay is performed by the same operator from the beginning to the end.

[SAMPLE VALUE]

Serum/Plasma - Twenty-six serum and plasma samples from apparently healthy volunteers were evaluated in this assay. All samples measured less than the lowest PLGF standard.

These data are our in-house data, only for reference.

[ASSAY PROCEDURE SUMMARY]

1. Prepare all reagents, samples and standards;
2. Add 100µL standard or sample to each well. Incubate 1 hour at 37°C;
3. Aspirate and add 100µL prepared Detection Reagent A. Incubate 1 hour at 37°C;
4. Aspirate and wash 3 times;
5. Add 100µL prepared Detection Reagent B. Incubate 30 minutes at 37°C;
6. Aspirate and wash 5 times;
7. Add 90µL Substrate Solution. Incubate 10-20 minutes at 37°C;
8. Add 50µL Stop Solution. Read at 450nm immediately.

[IMPORTANT NOTE]

1. Limited by the current conditions and scientific technology, we can't completely conduct the comprehensive identification and analysis on the raw material provided by suppliers. So there might be some qualitative and technical risks to use the kit.
2. The final experimental results will be closely related to validity of the products, so the kit should be used prior to the expiration date. And please store the kits exactly according to the instruction.
3. Kits from different batches may be a little different in detection range, sensitivity and color developing time. Please perform the experiment exactly according to the instruction attached in kit while electronic ones from our website is only for reference.
4. Do not mix or substitute reagents from one kit lot to another. Use only the reagents supplied by manufacturer.
5. Protect all reagents from strong light during storage and incubation. All the bottle caps of reagents should be covered tightly to prevent the evaporation and contamination of microorganism. TMB Substrate should remain colorless till it is reacted with the enzyme which binds to the microplate.
6. There may be some foggy substance in the wells when the plate is opened at the first time. It will not have any effect on the final assay results. Do not remove microplate from the storage bag until needed.
7. Wrong operations during the reagents preparation and loading, as well as incorrect parameter setting for the plate reader may lead to incorrect results. A microplate reader with a bandwidth of 10nm or less and an optical density range of 0-3 O.D. at $450 \pm 10\text{nm}$ wavelength is acceptable for use in absorbance measurement. Please read the instruction carefully and adjust the instrument prior to the experiment.
8. Variation in sample preparation and each step of experimental operation may cause different results. In order to get better reproducible results, the operation of each step in the assay should be controlled.
9. Each kit has been strictly passed Q.C test. However, results from end users might be inconsistent with our in-house data due to some unexpected transportation conditions or different lab equipments. Intra-assay variance among kits from different batches might arise from above factors, too.
10. Kits from different manufacturers with the same item might produce different results, since we haven't compared our products with other manufacturers.
11. The standard of the kit and immunogen used for antibody preparation are commonly recombinant proteins, as different fragments, expression systems, purification methods might be used in recombinant protein preparation, we can not guarantee the kit could detect recombinant protein from other companies. So, it is not recommended to use the kit for the detection of recombinant protein.

12. Please predict the concentration of target molecules in samples, or arrange a preliminary experiment, it is a good way to solve specific problem, e.g. the concentration of samples are beyond the detection range of the kit.
13. The kit might not be suitable for detection of samples from some special experiment, for instance, knock-out experiments, due to their uncertainty of effectiveness.
14. The instruction manual is also for the kit of 48T, but all reagents of 48T kit are reduced by half.
15. The kit is designed for research use only, we will not be responsible for any issue if the kit was used in clinical diagnostic or any other procedures.

[PRECAUTION]

The Stop Solution suggested for use with this kit is an acid solution. Wear eye, hand, face, and clothing protection when using this material.

[TROUBLE SHOOTING]

Problem	Possible Source	Correction Action
Poor Standard Curve	Improper standard curve preparation	Ensure accurate operation of the dilution
	Incomplete washing and aspiration	Adequate washing and adequate aspiration
	Inaccurate Pipetting	Check and Calibrate pipettes
Poor Precision	Incomplete washing of wells	Ensure sufficient washing
	Inadequate mixing and aspiration reagents	Adequate aspiration and mixing reagents
	Reused pipette tips, containers and sealers	Change and use new pipette tips, containers and sealers
	Inaccurate Pipetting	Check and Calibrate pipettes
Low O.D Values	Inadequate reagent volumes added to wells	Calibrate pipettes and Add adequate reagents
	Incorrect incubation times	Ensure sufficient incubation times
	Incorrect incubation temperature	Reagents balanced to room temperature
	Conjugate or substrate reagent failure	Mix conjugate & substrate, color should develop immediately
	No stop solution added	Follow the assay protocol in the kit manual
	Read beyond suggested reading time	Read within the time recommended in the manual
Sample Values	Improper Sample Storage	Store the sample properly and use the fresh sample
	Improper sample collection and preparation	Take proper sample collection and preparation method
	Low quantity of analyte in samples	Use new sample and repeat assay