

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN**  
**ORANININ 24 SAATLİK İDRAR PROTEİNÜRİSİNİ**  
**ÖNGÖRMEDEKİ BAŞARISI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. KEMAL HANSU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. MERİH BAYRAM**

**ANKARA**  
**ŞUBAT 2018**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE SPOT İDRARDA PROTEİN/KREATİNİN**  
**ORANININ 24 SAATLİK İDRAR PROTEİNÜRİSİNİ**  
**ÖNGÖRMEDEKİ BAŞARISI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. KEMAL HANSU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. MERİH BAYRAM**

**ANKARA**  
**ŞUBAT 2018**

## TEŞEKKÜRLER

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin belirlenmesinde ve her aşamasında desteğini esirgemeyen, her zaman ve her konuda desteğini yanımda gördüğüm, iyi niyet ve sonsuz hoşgörüsünü bizlerden esirgemeyen çok değerli hocam Prof.Dr.Merih Bayram'a,

Gerek teorik ve pratik bilgileriyle, gerek iyi ve kötü tecrübeleriyle eğitimimde katkısı olan ve bana her zaman yol gösteren tüm değerli hocalarıma,

Çalışmama başlarken beni yönlendiren, çalışmam ve asistanlık sürem boyunca bana destek olarak eğitimime katkıda bulunan perinatoloji yan dal asistanımız Uz.Dr. Halis Özdemir'e,

Başım sıkıştığında yardıma koşan, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve deneyimlerinden yararlandığım tüm yan dal asistanlarımıza,

Bir çok güçlüğü beraber atlattığımız, zorlukları daha katlanılır kılan tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince her zaman her türlü sıkıntıma katlanan ve beni daima yüreklendiren eşime, varlıkları ve gülen gözleriyle hayatımı daha anlamlı kılan canım kızlarıma ve yaşamım boyunca benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşime tüm kalbimle sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar.....	v
GRAFİKLER.....	vi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Terminoloji ve Tanımlar .....	3
2.1.1 Gestasyonel Hipertansiyon.....	4
2.1.2 Preeklampsi ve Eklampsi .....	6
2.1.3 Kronik Hipertansiyon .....	8
2.1.4 Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi.....	8
2.2 Preeklampsi Ve Etyopatogenez.....	9
2.2.1 Risk Faktörleri.....	11
2.2.2 Etyopatogenez .....	12
2.3 Öngörme .....	22
2.4 Önleme .....	22
2.5. Antitrombotik Tedavi .....	23
2.6 Klinik Bulgular .....	23
2.7. Laboratuvar Bulguları .....	27
2.8. Klinik Tanı .....	30
2.9. Ayırıcı Tanı .....	31

2.10. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar .....	34
3.1. Hasta Seçimi ve Analizler .....	35
3.2. İstatistiksel Analiz .....	36
4.BULGULAR .....	38
4.1 Demografik Özellikler .....	38
4.2.İstatistiksel Bulgular .....	38
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ .....	58
7. KAYNAKLAR.....	59
8. ÖZET .....	70
9. SUMMARY .....	72
10. EKLER .....	74
11. ÖZGEÇMİŞ.....	76

## KISALTMALAR

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program

ACOG: American College Of Obstetricians And Gynecologists

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

GFR: Glomerul Filtrasyon Hızı

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

HUS: Hemolitik Üremik Sendrom

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

HLA: Human Leukocyte Antigen

NK: Naturel Killer

AT: Anjiotensin

NST: Nonstres Test

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NPD: Negatif Prediktif Değer

PLGF: Plasental Büyüme Faktörü

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TGF-Beta: Transforming Growth Faktör

## TABLÖLAR

Tablo 1. ACOG tarafından önerilen preeklampsi tanı kriterleri (2013).....	7
Tablo 2. Preeklampsinin şiddetini gösteren belirteçler .....	10
Tablo 3. Olguların laboratuvar ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler .....	39
Tablo 4. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan gruplara göre olguların spot idrar protein/kreatinin oranları .....	39
Tablo 5. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi altında kalan alan, %95 güven aralığı, en iyi kesim noktası ve bu noktadaki tanısal performans göstergeleri.....	41
Tablo 6. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi altında kalan alan, %95 güven aralığı, en iyi kesim noktası ve bu noktadaki tanısal performans göstergeleri.....	44
Tablo 7. Sabah ve ikindi idrar veren grupların idrar bekleme süresine göre karşılaştırılması .....	45
Tablo 8. Olguların demografik ve klinik özelliklerine göre 24 saatlik idrar proteinüri ve spot idrar protein/kreatinin düzeyleri.....	45
Tablo 9. Olguların parite, idrar saati ve idrar bekleme sürelerine göre 24 saatlik idrara proteinüri düzeylerinin dağılımı .....	47
Tablo 10. Olguların parite, idrar saati ve idrar bekleme süreleri sabit tutulduğunda 24 saatlik idrar proteinüri düzeyleri normal ve anormal olan gruplara göre spot idrara protein/kreatinin düzeyleri .....	49
Tablo 11. Olguların parite, idrar saati ve idrar bekleme süreleri sabit tutulduğunda 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrara protein/kreatinin oranına ilişkin tanısal performans göstergeleri .....	50
Tablo 12. Benzer çalışmaların 24 saatlik idrar proteinürisi ile spot idrar protein/kreatinin oranlarına ait ROC analiz sonuçları.....	54

## GRAFİKLER

Grafik 1. Gebelik haftasına göre hipertansiyonun preeklampsiye ilerleme hızı .....	5
Grafik 2. Spot idrar protein/kreatinin oranı, normal ve anormal gruplarda .....	40
Grafik 3. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi .....	41
Grafik 4. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein : kreatinin oranına ait sabah ve ikindi idrarına ait ROC eğrisi .....	43

## 1.GİRİŞ

Hipertansif hastalıklar dünya üzerinde gebeliklerin neredeyse %10'unu komplike eder (1). Maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir(2) . Hipertansif hastalıklar gebelikte 4 şekilde karşımıza çıkmaktadır. Preeklampsi-eklampsi, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon üzerine gelişen süperempoze preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon.

Gestasyonel hipertansiyon gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkar. Hipertansiyon ( $\geq 140/90$  mm Hg) mevcuttur. Proteinüri ve herhangi bir sistemik semptom eşlik etmez. Bulgular postpartum en geç 12. haftada normale döner.

Kronik hipertansiyon, gebelikten önce tanı almış ya da gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan hipertansiyondur ( $\geq 140/90$  mm Hg). Süperempoze preeklampsi, gebelikten önce var olan ya da gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan hipertansiyona ani başlangıçlı proteinüri eşlik etmesi yada sistemik bir bulgunun ortaya çıkmasıdır.

Preeklampsi sadece hipertansif bir durum değil aynı zamanda multisistemik tutulum ile giden bir hastalıktır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 50.000-60.000 preeklampsiyle ilişkili maternal ölüm bildirilmiştir. Maternal risk olarak akut dönemde, eklampsi, stroke, plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon, HELLP sendromu, karaciğer rüptürü, pulmoner ödem, akut respiratuvar distres sendromu, akut renal yetmezliğe sebep olabiliyor iken; kronik dönemde hipertansiyona, diabetes mellitusa, koroner arter hastalığına ve örolojik defisitlere de sebep olabilmektedir ve perinatal morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir.

Proteinüri değerlendirilmesinde 24 saatlik idrarda protein düzeyinin bakılması altın standart olarak kabul edilir (3). Bununla beraber testin 24 saat sürmesi hem zahmetli ve hem de uygun koşullarda saklanıp analiz edilmediğinde hatalı sonuçları olan bir yöntem olması, preeklampsi tanısının gecikmesine neden olabilmektedir. Biriktirilen idrar örneğinin eksik olması da sonuçta hatalara neden olabilmektedir (4). Son dönemlerde spot idrar protein/kreatinin oranı da tanıda kullanılmaya başlanmıştır (5). Spot idrar protein/kreatinin oranı hasta uyumu açısından uygulanabilirliği daha yüksek olan bir yöntemdir. Son dönem çalışmalarda, hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan gebelerde 24 saatlik idrarda protein ile spot idrar protein/kreatinin oranı arasında güçlü bir lineer ilişkinin olduğu raporlanmıştır (6). Ancak testin gebe hastalarda proteinüriyi tespit etmesi ile ilgili ve tanısal güvenilirliği hakkında yapılan çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir (7). Özellikle spot idrar içeriği gün içinde verildiği zamana, idrarın bekleme süresine, hastanın öncesindeki fiziksel aktivitesine bağlı olarak değişim gösterebilmektedir. Bu nedenle bu testin gebe hastalarda kullanımı ile ilgili standartlara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı, spot idrar protein/kreatinin oranını, anlamlı ( $\geq 300$  mg/gün) proteinürisi olan preeklampsi hastalarıyla anlamlı proteinürisi olmayan ( $< 300$  mg/gün) gestasyonel hipertansiyonu, kronik hipertansiyonu olan yada hipertansiyonu olmayan hastaların 24 saatlik idrar proteinüri ile farklı değişkenlerle birlikte (idrara verilme zamanı, taze idrarın bekleme süresi) karşılaştırmaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

Hipertansif hastalıklar gebelikte görülen en sık komplikasyonlardan biridir. İnsidansı bölgelere ve ülkelere göre değişmekle beraber %5-10 arasında bildirilmektedir (8). Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir (9). Ülkemizde de anne ölümlerinin en önemli nedenlerinden biri preeklampsidir. İlerleyen zamanlarda da anne ve fetus için kardiyovasküler hastalıklar açısından predispozan bir faktördür (10, 11). Gebelikte hipertansiyon, kan basıncının hafif yüksekliğinden, multiple organ yetmezliğine kadar uzanan bir yelpazede yer almaktadır.

### **2.1 Terminoloji ve Tanımlar**

Hipertansiyon tanısı ilk defa gebelikte konulabilir ya da daha önceden var olabilir. Bazı gebelerde sadece intrapartum ya da postpartum dönemde belirgin hale gelebilir. Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından oldukça önemlidir. Hipertansiyon sınıflaması ilk defa 1972'de yapılmış daha sonra ise Working Group of the National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) tarafından 1990 ve 2000 yıllarında güncelleştirilmiştir. 2013 yılında Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG) klinik pratik için temel sınıflandırılmaya dokunmadan gebelik için dört tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır.

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi ve eklampsi
3. Herhangi bir etyolojiye bağlı kronik hipertansiyon
4. Kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi

Preeklampsi ve eklampsi diğer hipertansif hastalıklardan daha kaygı verici bir seyir izlemesi nedeniyle bu sınıflamada ayrı bir başlık altında verilmiştir.

Hipertansiyon tanısı sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mm Hg diastolik kan basıncının  $\geq 90$  mm Hg olmasıyla konulur. Daha önceleri kriter olarak kabul edilen hastanın bazal kan basıncı ölçümünden en az 30 mm Hg sistolik basınç artışı veya 15 mm Hg diastolik basınç artışı artık kriter olarak kabul edilmemektedir (12). Kanıtlar bu değişimin istenmeyen gebelik sonuçlarıyla karşılaşma olasılığını artırmadığını göstermiştir (13). Ancak kan basıncı 140/90 mm Hg'den daha düşük olan gebelerde bile eklampsi nöbetlerinin görülebilmesi, sistolde 30 mm Hg ve diastolde 15 mm Hg basınç artışı olan gebelerin de daha sık izlenmesi gerektiğini göstermektedir (14).

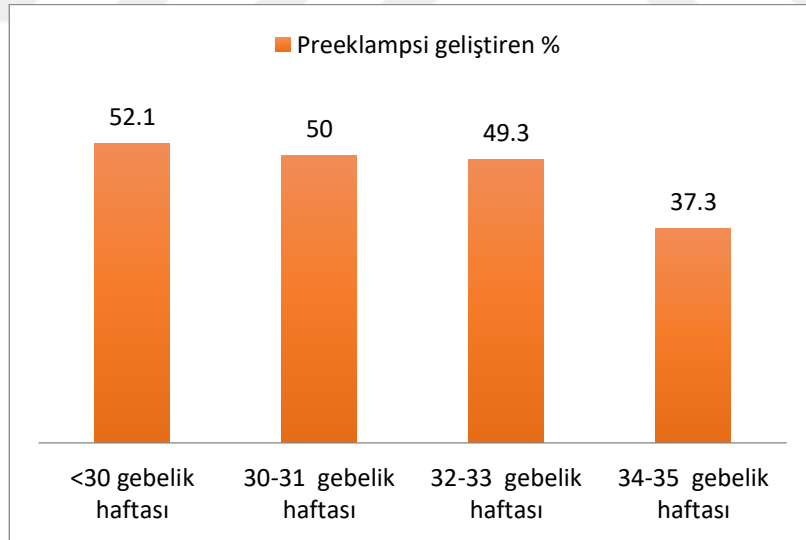
#### 2.1.1 Gestasyonel Hipertansiyon

- Daha önceden hipertansiyon öyküsü olmayan, gebeliğin ikinci yarısından sonra ölçülen kan basıncının 140/90 mm Hg veya üzerinde olması,
- Proteinüri saptanmamış olması (proteinüri  $< 300$  mg/24 saat, protein/kreatinin oranı  $< 0.3$  ,  $< 1+$  dipstik)
- Preeklampsinin diğer bulgu ve belirtilerinin olmaması (Trombositopeni - trombosit sayısı  $< 100.000$  mikrolitre-, serum kreatinin konsantrasyonu  $\geq 1,1$

mg/dl ya da renal hasar olmaksızın bazal değerin iki katına çıkması, serum transaminaz (AST-aspartat aminotransferaz ya da ALT-alanin aminotransferaz) değerlerinde en az iki kat artış, baş ağrısı, görme bulanıklığı ve konvulziyonların eşlik etmesi)

- Postpartum 12. haftaya kadar kan basıncının normal değerlere dönmesi ile tanı konulur.

Hipertansiyon en az iki defa, 4 saat ara ile gösterilmeli ve ölçümler arası süre bir haftayı geçmemelidir. Bu gebelerin yaklaşık yarısında preeklampsi gelişebilir. Preeklampsiye ilerleme olasılığı tanı anındaki gebelik haftası 35. gebelik haftasından önce ise daha yüksektir (Grafik-1) (15).



Grafik 1. Gebelik haftasına göre hipertansiyonun preeklampsiye ilerleme hızı

Eklampsi nöbetlerinin %10'unun aşikar proteinüriyi saptanmadan geliştiği akılda tutulmalıdır (16).

### 2.1.2 Preeklampsi ve Eklampsi

Preeklampsi neredeyse tüm organ sistemlerini etkileyen gebeliğe özgü bir sendromdur. Öncesinde normotansif olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyona proteinüri eşlik etmesi veya proteinüri yokluğunda hipertansiyon ile birlikte uç-organ hasarı olmasıyla preeklampsi tanısı konulur. 2013 yılında ACOG tarafından güncellenen son tanı kriterlerine göre proteinürinin eşlik etmesi şart olmamakla beraber, proteinüri, preeklampsi sendromunu belirleyen ve yaygın endotel kaçağını gösteren objektif bir belirteçdir. Proteinüri tanısı, 24 saatlik idrarda 300 mg'ı aşan protein atımı, spot idrarda 0.3 ve üzeri olan protein/kreatinin oranı veya persistan 30 mg/dL (1+ dipstik) protein saptanması ile konulur (17). Dipstik ile proteinüri tanısı eğer diğer testlerin yapılması mümkün değilse kullanılabilir, çünkü gün içerisinde değişen idrar konsantrasyonları ve dipsitik değerleri hatalı sonuçlar verebilir. Bazı gebelerde preeklampsiye proteinürinin eşlik etmediği gösterilmiştir (18). Bu nedenle ACOG tarafından Tablo-1'deki kriterler önerilmiştir.

Preeklampsi olan bir gebede başka bir nedene bağlanamayan konvülsiyonların başlaması ile eklampsi tanısı konulur. Konvülsiyonlar grand mal tipindedir. Doğum sırasında, doğumdan önce veya doğumdan sonra görülebilir. Eklampşik gebelerin yaklaşık %10'unda ilk konvülsiyon doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde görülmektedir (9).

Tablo 1. ACOG tarafından önerilen preeklampsi tanı kriterleri (2013)

Hipertansiyon	4 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 140-159 mm Hg, diastolik kan basıncının 90-109 mm Hg olması yada birkaç dakika arayla bakılan sistolik kan basıncının $\geq 160$ mm Hg, diastolik kan basıncının $\geq 110$ mm Hg olması
Proteinüri	$\geq 300$ mg/24 saat veya
	spot idrarda protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ veya
	$\geq 1+$ dipsitik ile
Veya proteinüri yokluğunda, yeni başlangıçlı hipertansiyona aşağıdaki bulgulardan birinin eşlik etmesi	
Trombositopeni	Trombosit sayısının 100.000/ mikrolitreden az olması
Böbrek yetmezliği	Serum kreatinin $\geq 1,1$ mg/dl olması yada herhangi bir böbrek hastalığı yokluğunda önceki değerin iki katına ulaşması
Karaciğer tutulumu	Serum transaminaz (AST ya da ALT) değerlerinde en az iki kat artış
Serebral semptomlar	Baş ağrısı, görme bulanıklığı, konvülsiyonlar
Pulmoner ödem	

HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük platelet seviyeleri) preeklampsinin ciddi bir formu olabileceği gibi bağımsız bir

hastalıkta olabilir. HELLP sendromu gelişen hastaların %15-20'sinde hipertansiyon ya da proteinüri olmaması, bazı araştırmacıların, HELLP sendromunun preeklampsiden bağımsız bir hastalık olabileceği konusunda kuşku duymasına neden olmuştur.

### 2.1.3 Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi veya gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının 140/90 mm Hg veya daha yüksek olması ya da ilk kez 20. gebelik haftasından sonra saptanan fakat postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyondur.

### 2.1.4 Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi

- ❖ Gebeliğin 20. haftasından önce sadece hipertansiyonu olan hastada yeni başlayan proteinüri olması.
- ❖ Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyonu ve proteinürisi olan hastada
  - Kan basıncı seviyelerinden ani yükselme olması,
  - Karaciğer enzimlerinde ani yükselme olması,
  - Platelet sevilerinden düşüş (<100.000  $\mu$ l),
  - Sağ üst kadranda ağrısı ve ciddi baş ağrısı olması,
  - Pulmoner konjesyon veya ödem gelişmesi,
  - Serum kreatinin seviyesinin > 1,1 mg/dl olması ya da önceki değerin iki katı artış olması,
  - Proteinüri miktarında belirgin artış olması ile tanı konulur.

Süperempoze preeklampsi, izole preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde gelişir. Anne ve fetus açısından izole preeklampsiye göre daha kötü bir prognoza sahiptir ve sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı eşlik etmektedir (19).

## **2.2 Preeklampsi Ve Etyopatogenez**

Preeklampsi gebeliğe özgü bir sendrom olup, genellikle genç ve nullipar kadınları etkiler. Yaşlı gebelerde kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişme olasılığı daha yüksektir. Preeklampsinin insidansı, ırk ve etnik köken, çevresel, sosyoekonomik ve çevresel faktörlere bağlı değişebilir (20). Dünya üzerinde tüm gebeliklerin % 4,6'sında preeklampsi gelişmektedir (21). İnsidans net olmamakla beraber nullipar gebelerde oran %3-10 arasında değişmektedir (22). Bu gebelerde genellikle terme yakın ya da doğum sırasında ortaya çıkarken minimal olarak kötü gebelik sonuç riski taşımaktadır (9, 23). Ancak çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, preeklampsi öyküsü, pregestasyonel diabetes mellitus ve altta yatan trombofili durumlarında preeklampsi insidansı ve şiddeti belirgin biçimde artış gösterir (24, 25). Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda insidans %18'dir ve 15 yaş altındaki gebelerde preeklampsi riski 30-40'lı yaşlara oranla 2,8 kat artış gösterir (26). Multiparlarda preeklampsi insidansı % 5,7-7,3 değişir ve nulliparlardan daha azdır.

Preeklampsi, öncesinde normotansif olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyona proteinüri eşlik etmesi veya proteinüri yokluğunda uç organ hasarı olmasıdır (Tablo 1).

Birçok kişi tarafından preeklampsi için hafif ve ağır preeklampsi şeklinde ikili sınıflama kullanılırken artık hafif preeklampsi isimlendirmesi önerilmemektedir. ACOG tarafından 2013 yılında şiddetli preeklampsinin kriterleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Preeklampsinin şiddetini gösteren belirteçler

4 saat arayla yapılan iki kan basıncı ölçümünde sistolik kan basıncının $\geq$ 160 mm Hg, diastolik kan basıncının $\geq$ 110 mm Hg olması
Trombositopeni ( $<100.000$ / mikrolitre)
Karaciğer enzimlerinin yüksekliği ( transaminaz düzeylerinin normalin iki katına çıkması) ile seyreden karaciğer fonksiyon bozukluğu, ilaca yanıt vermeyen ve başka bir neden ile açıklanamayan sağ üst kadrın ağrısı veya epigastrik ağrı
İlerleyici renal yetmezlik ( serum kreatinin düzeyleri $\geq$ 1,1 gr/dl veya herhangi bir böbrek hastalığı yokluğunda önceki değerin iki katına çıkması)
Pulmoner ödem
Yeni başlangıçlı serebral ve görsel semptomlar

Görme bozuklukları ve baş ağrısı eklampsinin habercisi olabilir. Sağ üst kadrın ağrısı ve epigastrik ağrının nedeni hepatoselüler nekroz, iskemi ve Glisson kapsülünde gerilmeye neden olan ödemdir. Daha önceleri 5 gr/24 saat proteinüri olması ve fetal büyüme kısıtlılığı hastalığın şiddetini gösteren kriterlerken, son toplantıda kriter olmaktan çıkarılmışlardır. Proteinürinin miktarı

ile hastalığın şiddeti korele değildir. Proteinüri, renal ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup uç organ hasarını gösteren bir belirteç olarak kabul edilmektedir (27).

### 2.2.1 Risk Faktörleri

#### Preeklampsi riskini artıran faktörler (28)

- ❖ Nulliparitenin hangi mekanizmayla preeklampsi için risk faktörü olduğu net olarak aydınlatılamamıştır. Bir teoriye göre nullipar kadınların immün sisteminin daha az süre paternal antijenlere maruz kalması ve paternal antijenlere yeterli desensitizasyon gelişmemesinin preeklampsi gelişiminde rolü olabileceğini öne sürmektedir. Konsepsiyonun geliştiği aynı partnerle kısıtlı sperm maruziyeti, hastalık oluşma riskini artırır (29). Konsepsiyondan önce aynı partnerle uzun süren sperm maruziyetinin preeklampside koruma etkisi, 20 yaş altında görülen artmış preeklampsi riskini açıklayabilir. Aynı partnerle bir sağlıklı gebelik veya düşük yaşanmış olması preeklampsi riskini azaltırken aynı koruyuculuk partner değişiminde gözlenmez (30).
- ❖ Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan bir gebede preeklampsi gelişme riski, preeklampsi öyküsü olmayan bir gebeye göre sekiz kat artmıştır (31). Önceki gebeliğindeki preeklampsi ne kadar ağırsa sonraki gebelikte preeklampsi riski buna korele bir şekilde artmaktadır. Önceki gebeliğinde normotansif olan bir kadının sonraki gebeliğinde preeklampsi olma riski normalden daha azdır.

- ❖ Maternal kilo ile preeklampsi riski doğrusaldır. Vücut kitle indeksi (VKİ) < 20 kg/m<sup>2</sup> olan bir gebede insidans %4,3 iken, VKİ > 35 kg/m<sup>2</sup> olan bir gebede insidans %13,3'e yükselmiştir
- ❖ Ailede preeklampsi öyküsü
- ❖ Çoğul gebeliklerde fetüs sayısı arttıkça preeklampsi riski artmaktadır.
- ❖ 18 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük olmak
- ❖ Kronik hipertansiyon ve/veya böbrek hastalığı
- ❖ Tip I veya tip II diabetes mellitus
- ❖ Sistemik lupus eritematosus
- ❖ Trombofili öyküsü
- ❖ İn vitro fertilizasyon
- ❖ Siyah ırk
- ❖ Annenin kendisinin düşük doğum ağırlıklı olması
- ❖ Önceki gebeliklerde dekolman, fetal büyüme kısıtlılığı olması

Sigaranın plasenta adrenomedullin ekspresyonunu artırarak volüm hemostazını sağladığı ve gebelikte hipertansiyon riskini azalttığı öne sürülmüştür (32, 33).

### 2.2.2 Etyopatogenez

Preeklampsinin etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Preeklampsinin insana özgü bir hastalık olması ve hayvan modellerinin hastalığı tam olarak karşılayamaması bunun en önemli nedenlerinden biridir. Altta yatan temel patolojiye gebenin vermiş olduğu reaksiyonun her vakada farklı ortaya

çıkması nedeniyle hangi gebede hastalığın nasıl ortaya çıkacağıının bilinmemesi ise diğer bir nedendir. Preeklampsi gelişimi için fetus şart değildir. Ancak trofoblastik dokunun varlığı gerekmektedir. Plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsi riski artmakta ve koryonik villusların bu olgularda normal gebeden fazla olması sorumlu tutulmaktadır. Dış gebeliği olan kadınlarda %30 sıklıkla preeklampsi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (34).

Preeklampsinin birçok klinik fenotipi tanımlamıştır. Preeklampsiyi erken başlangıçlı (< 34. gebelik haftasından önce) ya da geç başlangıçlı (≥ 34. gebelik haftası) olarak ikiye ayıran görüşler vardır. Uterin spiral arteriollerin endovasküler trofoblastik invazyon bozukluğu olup olmamasına göre ikiye ayırmakta mümkündür. Bu görüşle özellikle erken başlangıçlı preeklampsi için 'iki evreli bozukluk' teorisi dikkat çekmektedir (35, 36). İlk evre herhangi bir semptom vermeden zayıf plasentasyon ve hatalı endovasküler trofoblastik düzenlemeyle oluşur ve semptomların ortaya çıktığı ikinci evreye ilerler (37). Preeklampsiyi açıklayabilmek için anjiogenik ve antianjiogenik faktörler, annenin artmış oksidatif stresi, endotelial ve immünolojik faktörler gibi birçok mekanizma ileri sürülmüştür (36, 38).

#### 2.2.2.1 Plasentanın Anormal Gelişimi

Fetusun varlığı şart olmadığı halde preeklampsi gelişebilmesi için plasentanın var olması gerektiği ve plasenta ayrıldıktan sonra hastalığın düzelmesi plasentanın preeklampsi gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermektedir.

## 2.2.2.2 Spiral Arterlerin Yeniden Yapılanmasındaki Anormallik Ve Anormal Trofoblast Farklılaşması

Preeklampsinin moleküler mekanizmaları net olarak aydınlatılamamış olsa da maternal damarların intervillöz boşluğun kanlanması sağlamak için yeniden yapılanmalarında oluşan yetersizliğin plasental yetmezliğe neden olabileceği görüşü oldukça güçlüdür. Normal gebelik esnasında fetal trofoblastlar maternal uterin spiral arterlerin endotellerine yerleşerek farklılaşmasını ve yeniden yapılanmasını sağlarlar. Bu sayede spiral arterin damar çapı artarak ve damar direnci azalarak uteroplasental akım sağlanmış olur. Venler sadece yüzeysel invazyona uğrarlar. Ancak bu yerleşim ve yeniden yapılanma işlemi preeklampside yeterli olmayabilir. Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu desidual damarlar endovasküler trofoblastlarla kaplanırken myometrial damarlar kaplanmaz. Bunun sonucu myometrial arteriollerin ortalama dış çapları normal plasenta dokusunun yarısı kadar olur. Spiral arteriollerdeki yetersiz trofoblastik invazyon ile hipertansif hastalığın şiddeti arasında güçlü bir ilişki vardır.

Trofoblastların farklılaşmasındaki anormallik, anormal trofoblastik invazyondan sorumlu tutulan diğer bir mekanizmadır (39). Endotelyal invazyon sırasında trofoblast farklılaşması; sitokinler, adezyon molekülleri, hücre dışı matris molekülleri, metalloproteinazlar ve sınıf Ib majör histokompatibilite kompleks molekülü (HLA-G)'de dahil olmak üzere bir dizi farklı molekülün ekspresyonunda değişiklik meydana getirir. Normal diferansiyasyon sırasında invaze olan trofoblastlar adezyon moleküllerinin karakteristiğini epitel

hücrelerinden endotel hücrelerine değiştirirler. Psödovaskulogenez olarak adlandırılan bu değişim preeklampsili gebelerde gösterilememiştir.

#### 2.2.2.3 Hipoperfüzyon, Hipoksi vs İskemi

Hipoperfüzyonun, anormal plasental gelişimin hem bir nedeni hem de bir sonucu olduğu görülmektedir. Anormal uterus damarlanması, gebelik haftası ilerledikçe plasenta ve fetusa normal kan akımını sağlayamayacaktır ve hipoperfüzyon belirginleşecektir. İskemiyle uyumlu geç plasental değişiklikler ateros (arteriyol duvarındaki lipid yüklü hücreler), fibrinoid nekroz, tromboz, arteriollerin sklerotik daralması ve plasental enfarktüsü içerir. Bu lezyonların hepsi preeklamptik hastalarda tekdüze olarak bulunmasa da, hastalığın ciddiyeti ile lezyonların boyutu arasında bir korelasyon mevcut gibi gözükmektedir. Yapılan bir çalışmada 34. haftadan önce preeklampsisi tanısı alan gebelerde spiral arteriyollerde daralma, ateros ve infarktın daha sık görüldüğü bildirilmiştir (40).

#### 2.2.2.4 İmmünolojik Faktörler

Paternal kaynaklı plasentaya ve fetal antijenlere önceden maruz kalmanın preeklampsie karşı koruyucu olmasından yola çıkılarak anormal plasental gelişime muhtemel katkısı olan immünolojik faktörlere odaklanılmıştır (41). İlk gebeliklerde daha sık preeklampsisi görülmesi, partner değiştirildiğinde ya da bariyer kontraseptif kullanımını takip eden gebeliklerde insidansın artması da olayın bu yönüne dikkati çekmektedir (42). Akut doku reddinde görülen bazı immünolojik anormallikler, preeklampside, maternal-plasental yüzeylerde de

gösterilmiştir. Önceki gebelikten gelen immünizasyon, kalıtılan bazı HLA sınıf 1 antijenler (HLA-C, HLA-E, HLA-G) ve natürel killer (NK) hücre reseptör haplotipleri ( CD94, KIR ve ILT), diyabet ve hipertansiyona duyarlılığa neden olan genlere sahip olmak immünolojik bir bozukluğa neden olabilir (35). Preeklampsi gelişecek bir gebelikte erken dönemde ekstrasvillöz trofoblastlar tarafından ekspresse edilen HLA-G miktarı azalır (37). Preeklampsi riskini artıran 1597ΔC alleli siyahi kadınlarda daha sık bulunur (43). Normal gebeliklerde T-helper (Th) lenfositler; Th2 lehine yeniden düzenlenir. Preeklampsi gelişen gebelerde ikinci trimesterde Th1 etkisi artar ve Th1/Th2 oranı değişir. Th1 inflamatuvar sitokin sekresyonunu artırır ve artmış immünolojik nedenli inflamatuvar reaksiyona katkıda bulunur (37).

Villöz trofoblastlara karşı annenin immün yanıtını artıran ve artmış apoptozisle sonuçlanan serum sFas (soluble free acid synthesis) ve sFas-Ligand seviyelerindeki değişikliklere yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda, preeklamptik kadınlarda serum sFas düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği ve sFas-ligand düzeylerinin ise düştüğü gösterilirken bazı çalışmalarda ise sFas/sFasL düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir(44-48). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da sFas/sFasL seviyelerinde preeklamptik gebelerle kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür(49).

#### 2.2.2.5 Artmış Anjiotensin II Sensitivitesi

Normalde gebelerde vazopressör infüzyona duyarsızlık gelişirken preeklampside anjiotensin II (ATII) hipersensitivitesi gelişir (50). Bu durumun preeklampitik hastalarda artan bradikinin (B2) reseptör upregülasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Upregülasyon, anjiyotensin II tip I reseptörleri (AT1) ile B2 reseptörlerinin heterodimerleşmesine yol açar ve bu AT1/B2 heterodimeri anjiyotensin II'ye invitro yanıt vermeyi arttırır (51). Anjiyotensin II, AT-1 reseptörünün endojen ligandıdır, bu nedenle bu anjiyotensin II'ye duyarlılığın artması, preeklampside gözlenen hipertansiyon ve vasküler hasarı indükleyebilir(52).

#### 2.2.2.6 Prostaglandinler

Preeklampsinin patofizyolojisinde bazı prostanooidlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Normal gebelerde, endotelde prostoglandin sentezi aracılığıyla damar duyarlılığının azalması sonucu pressör yanıtı azlığı görülür. Preeklampside endotelde prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) düzeyi azalır ve trombositlerden tromboksan A<sub>2</sub> sekresyonu artar. Sonuç olarak PGI<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub> (tromboksan A<sub>2</sub>) oranı azalır ve ATII infüzyonuna duyarlılığın artmasıyla vazokonstrüksiyon gelişir.

#### 2.2.2.7 Endotelin

Endotelinler güçlü vazokonstrüktör maddelerdir. Preeklampsi patofizyolojisinde endotelin-1'in (ET-1) önemli bir rol oynadığını gösteren

kanıtlar artmaktadır. Plazma ET-1 düzeyleri preeklampitik gebelerde normal gebelere oranla oldukça fazla yükselmektedir (53).

#### 2.2.2.8 Nitrik Oksit

Arteryal basıncın düzenlenmesinde vazodilatör olarak görev yapan önemli bir bileşiktir. Normal gebeliklerde nitrik oksit üretimi artmaktadır ve bu artışın gebelikte oluşan vazodilatasyonda önemli bir rolü vardır. Nitrik oksit sentezi inhibe edilen hayvan deneylerinde; periferik ve renal vazokonstriksiyon sonucu gelişen hipertansiyon, proteinüri, fetal büyüme geriliği ve artmış fetal morbidite gibi preeklampsi semptomları gelişmiştir (38). Ancak preeklampsi sırasında nitrik oksit üretiminde bir azalma olup olmadığı tartışmalıdır (54).

#### 2.2.2.9 Genetik Faktörler

Preeklampsi multifaktöriyel bir hastalıktır. Aile öyküsü olan primigravid kadınların aile öyküsü olmayanlara göre 2-5 kat artmış riske sahip olduğu gösterilmiştir (55). Preeklampitik annelerin kızlarında preeklampsi riskinin %20 ile % 40 arasında değiştiği, kız kardeşlerinde %11 ile %37 arasında olduğu ve ikiz çalışmalarında %22 ile % 47 arasında olduğu bildirilmiştir (56).

Soluble (çözünür) Fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) ve (Flt-1) genleri, 13. kromozom üzerinde taşınır. Trizomi 13 olan fetusları taşıyan gebelerde preeklampsi insidansı kontrol grubuna göre veya diğer trizomileri taşıyan gebelere göre artmıştır (57). Dolaşan sFlt-1'in plasental büyüme faktörü (PlGF)'ye

oranı bu kadınlarda önemli ölçüde artmakta ve bu nedenle preeklampsi riski artmaktadır (58).

Preeklampsi sendromunun heterojenitesi, karmaşık fenotipi, genetik ve çevresel faktörler düşünüldüğünde tek bir genin sorumlu olması beklenemez. Preeklampsi sendromunun genetik ve fenotipik ekspresyonunu etkileyen; maternal ve paternal genotipler, ilişkili hastalıklar, genomik etnisite, gen-gen etkileşimleri ve gen-çevre etkileşimleri gibi birçok faktör vardır.

#### 2.2.2.10 Sistemik Endotelial Disfonksiyon

Damar endotelinin vazokonstriktörlerin ve vazodilatatörlerin salınması yoluyla düz kas tonusunun kontrolü ve farklı çözünür faktörlerin salınmasıyla antikoagülasyon, antitrombotik ve fibrinolitik fonksiyonların düzenlenmesi gibi oldukça önemli işlevleri vardır. Preeklampsi gelişen kadınların dolaşımında endotel disfonksiyonun belirteci olan birçok marker saptanmıştır (36, 38). Bu preeklampsinin endotelial hücre hasarı olma ihtimalini akla getirmektedir. Antianjiyogenik ve metabolik faktörler ile diğer inflamatuvar araçlar bu hasara neden olabilir.

Endotelial hücre disfonksiyonu maternal lökositlerin aşırı aktivasyonuna bağlı da gelişebilir (59). Preeklampitik hastalarda TNF, İnterlökin 1 ve İnterlökin 10 değerlerinin yükseldiği görülmüştür (60). Bu yükseklik, oksidatif strese katkıda bulunarak kendi kendine lipid peroksidlerin oluşumuna yol açan reaktif oksijen türleri ve serbest oksijen radikalleriyle karakterizedir. Bunun sonucunda endotel hücre hasarı ve nitrik oksit (NO) üretiminde değişiklik ve prostoglandin

dengesinde bozulmaya neden olan toksik radikaller oluşur. Oksidatif stres sonucu oluşan ateroskleroz ve lipid yüklü makroforlar, trombositopeni olarak ortaya çıkan mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonunu sağlar. Bu da ödem ve proteinüri ile kendini gösteren artmış kapiller geçirgenliğe yol açar.

Preeklampsinin tüm klinik özellikleri, yaygın endotel disfonksiyonuna klinik yanıt olarak açıklanabilir. Mesela hipertansiyon vasküler tonusun bozulmuş endotelial kontrolünden, proteinüri ve ödem vasküler geçirgenlik artışından ve koagülopati prokoagülanların anormal endotelial salınımından kaynaklanır. Baş ağrısı, konvülsiyonlar, görsel semtomlar, epigastrik ağrı ve fetal büyüme kısıtlılığı endotelial disfonksiyonun uç organlardaki etkisidir. Önceden var olan vasküler hastalık ile preeklampsi gelişimine yatkınlık arasındaki ilişki, önceden var olan endotel hücreleri hasarına bağlı olabilir (61). Önceden var olan endotel hasarı, preeklampsi gelişen kadınlarda neden daha sonra kardiyovasküler hastalık gelişme riski olduğunu açıklayabilir (62).

#### 2.2.2.11 Sistemik Endotelial Disfonksiyonun Patogenezi

Fetusa oksijen ve besin sağlanması için uygun bir vasküler ağın kurulması gerekir. Bunun içinde kapsamlı bir anjiyogenezise ihtiyaç vardır. Gelişmekte olan plasenta tarafından çeşitli proanjiogenik (VEGF-vasküler endotelial büyüme faktörü, PlGF) ve anti-anjiyogenik faktörler (sFlt-1) geliştirilir ve bu faktörler arasındaki denge normal plasental gelişim için önemlidir. Anti-anjiyogenik faktörlerin artan üretimi, bu dengeyi bozmakta ve preeklampsinin karakteristik sistemik endotel disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır.

Soluble Fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) , plasental büyüme faktörü (PlGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) için Flt-1 reseptörünün dolaşımında bulunan bir varyantıdır. VEGF, anjiyogenezin ilerlemesinde önemli bir role sahip, endotele özgü bir mitojendir. Normotansif gebelerle karşılaştırıldığında, preeklampsi gebelerde dolaşımdaki sFlt-1 seviyeleri artar bu da serbest VEGF ve serbest PlGF düzeylerini azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olur. sFlt-1 düzeylerindeki artış hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan maternal serumda gösterilmiştir (63). İkinci trimesterde yükselen sFlt-1 düzeylerinin preeklampsi riskini ikiye katladığı gösterilmiştir (64). sFlt-1 özellikle erken başlangıçlı preeklampsi için iyi bir belirteçdir(65). Preeklampsi şüphesi olan kadınlarda serumda sFlt-1/PlGF oranı, preeklampsiyi öngörmede yararlı bir test gibi gözükmemektedir (66). Gelecekte, sFlt-1 düzeylerini düşüren veya PlGF düzeylerini yükselten aferez veya ilaçlar, preeklampsiyi önlemek veya tedavi etmek için yararlı olabilir (67).

Endoglin (Eng) vasküler endotel ve sinsityotroblastların hücre membranlarında yüksek oranda eksprese edilir ve transforming growth factor (TGF)-beta için bir ko-reseptördür. Soluble endoglin (sEng) ise TGF-beta ailesinin ko-reseptörü bloke eden bir moleküldür. sEng endotel reseptörlerine bağlanıp çeşitli TGF-beta izotoplarını inhibe ederek endotelde nitrik okside bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olur. Preeklampsi klinik bulgu vermeden aylar önce sEng'in serum düzeyleri artmaya başlar (64). Çözülebilir formlar sadece maternal serumda artarken amniyotik sıvıda ve fetal dolaşımında artmamaktadır(68).

### 2.3 Öngörme

Hastalıkları öngörmede kullanılacak olan testler basit, tekrarlanabilir, ucuz, non-invazif, kolay uygulanabilen, hastayı riske sokmayacak şekilde olmalıdır. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların fizyolojisi ve patofizyolojisinde yer alan olaylar temel alınarak pek çok biyokimyasal ve biyofiziksel göstergenin, ileriki gebelik dönemlerinde preeklampsi gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmek amacıyla kullanılması önerilmiştir. Araştırmacılar plasental disfonksiyon, endotel hücre disfonksiyonu ve koagülasyon aktivasyonu, angiogenez ve sistemik inflamasyon gibi durumlara ait erken göstergeleri tanımlamaya yönelik çaba içerisinde olmuşlardır. Bu testlerin bir çoğu preeklampsiyi öngörmede düşük duyarlılık ve düşük pozitif öngörü değeri ile sonuçlanmıştır (69). Günümüzde geçerli, güvenilir ve ekonomik bir tarama testi yoktur (70). Risk faktörlerini gözden geçirmeye yönelik medikal öykü alma dışında demografik, biyokimyasal ya da biyofiziksel tarama yapılması önerilmemektedir (71).

### 2.4 Önleme

Preeklampsi insidansını azaltmak ve preeklampsiyi önlemek için birçok klinik çalışma bulunmaktadır. Ancak hastalığın etiyojisi bilinmediği için bu çalışmalar teorik olarak ortaya atılan anormallikleri önlemeye yönelik olmuştur. Değişik risk faktörlerine sahip gebelerde yapılan randomize çalışmalarda; protein veya su kısıtlaması, tuz kısıtlaması, kalsiyum, magnezyum, çinko balık yağı, vitamin D,

vitamin C, vitamin E alımı, diüretik kullanımı, antihipertansif ilaç kullanımı gibi yöntemler incelenmiş sonuçlar minimal veya etkisiz bulunmuştur (22, 72, 73).

## **2.5. Antitrombotik Tedavi**

Prostasiklin / tromboksan A<sub>2</sub> dengesindeki değişikliklerin preeklampsiye katkıda bulunduğu hipotezi ile yola çıkılmıştır. Preeklampside inflamasyon artmaktadır (74). Düşük doz aspirin ( $\leq 81$  mg) trombositlerden tromboxan A<sub>2</sub> biyosentezini engelleyerek anti-inflamatuvar etki gösterir. Preeklampsi riski yüksek kadınlar için, henüz erken dönemdeki birkaç küçük çalışma, günlük aspirinin önemli bir koruyucu etkisi olduğunu düşündürmüştür (75). Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Paris İşbirliği Grubu tarafından preeklampsiyi önlemede antitrombotik ilaçların etkisini ve güvenilirliğini değerlendiren 31 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analiz yapılmış ve antitrombotik tedavi alan gebelerde, preeklampsi, preterm doğum ve olumsuz gebelik sonucu için riskin anlamlı bir şekilde %10 oranında azaldığı görülmüştür (76). 30.000 gebeyi içeren başka bir meta-analiz sonucuna göre erken başlangıçlı preeklampsi ve 34. haftadan önce doğum öyküsü olan gebelerde ve birden fazla gebeliğinde preeklampsi öyküsü olanlarda birinci trimester sonunda düşük doz (60-80 mg) aspirin tedavisi başlanması önerilmektedir (71).

## **2.6 Klinik Bulgular**

Çoğu hasta nullipardır ve sıklıkla gebeliğin 34. Haftasından sonra bazen de doğumda yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile bulgu verir. Yaklaşık

%10 hastada gebeliğin 34. haftasından önce bulgular ortaya çıkarken %5 hastada semptom ve bulgular postpartum dönemde, genellikle doğumdan sonraki 48 saat içinde fark edilir (77).

**Hipertansiyon:** Preeklampsii tanısı alan hastaların tamamında hipertansiyon görülür. HELLP sendromu olan bazı hastalarda kan basıncında minimal bir yükselme görülebilir ya da kan basıncı normal kalabilir. Hipertansiyon hastalığının genelde en erken klinik bulgusudur. Kan basıncı preeklampsii hastalarında genellikle üçüncü trimesterde, çoğu zamanda gebeliğin 37. haftasından sonra kademeli olarak hipertansif aralığa ( $\geq 140/90$  mm Hg) yükselir (77). Ancak bazı kadınlarda 34. gebelik haftasından önce ya da postpartum dönemde aniden kan basıncı yüksekliği görülebilir.

**Epigastrik Ağrı:** Epigastrik ağrı şiddetli preeklampsii kriterlerinden olup, genellikle gece başlar. Özellikle epigastrik bölgede ve sternum arkasında hissedilirken bazen sağ hipokondrium ya da sırta yayılabilir (78). Bazen bulantı ve kusma eşlik eder. Muayene sırasında, hepatik kanamaya bağlı, Glisson kapsülünde gerilme olması nedeniyle palpasyonda hassasiyet hissedilebilir. Karaciğer rüptürü ve kanama nadirdir ama ani başlayan sağ üst kadranda ağrısına kan basıncında düşme eşlik ettiği zaman şüphelenilmelidir.

Akut pankreatit, preeklampsinin nadir görülen bir komplikasyonudur (79) ve epigastrik ağrıyı taklit edebilir (80).

**Baş Ağrısı:** Şiddetli preeklampsî kriteridir. Temporal, frontal, oksipital bölgelerde olabileceği gibi yaygında olabilir (81). Ağrı genelde zonklama tarzındadır ancak bazen batıcı tarzda da olabilir. Analjeziklere cevap vermeden şiddetini artırabilir ve hastalar hayatlarında hissettikleri en kötü baş ağrısı olarak tanımlayabilirler. Ancak analjeziklerle ağrının azalması preeklampsîye bağlı bir baş ağrısı olmadığını göstermez.

Baş ağrısının patogenezi de preeklampsinin diğer serebrovasküler semptomları gibi tam olarak anlaşılamamıştır. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme posterior hemisferlerde gözlenen serebral ödem ve iskemik/hemorajik değişiklikler klinik bulguları açıklamaya yardımcı olabilir ancak yine de tam olarak açıklamaz (82). Bu bulgular, şiddetli hipertansiyon nedeniyle serebral damarlarda gelişen vazospazmın yol açtığı, sistemik endotelial disfonksiyonun bir sonucu olabileceği gibi serebral damarların otoregülasyonunu kaybetmesi sonucu vazokonstriksiyon ve vazodilatasyona yetersiz yanıt vermesi sonucu da gelişebilir.

**Görsel Semptomlar:** Retinal arterlerdeki vazospazmın neden olduğu görsel semptomlar şiddetli preeklampsî kriteridir (83). Bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar görme ve görme alanında karanlık bölgeler olması şeklinde olabilir (84). Diplopi veya amarozis fugaks ( tek gözde ani gelişen ve geçici olan görme kaybı) oluşabilir. Kortikal körlük nadir ve tipik olarak geçicidir (85).

**Periferal Ödem:** Preeklampsisi olsun olmasın birçok gebede ödem bulunur. Ancak preeklampsisi hastalarında hızlı ve ani kilo artışı (> 2,3 kg / hafta) sıktır. Fasial ödem belirgindir. Ödemin nedeni kapiller geçirgenlik artışı ya da aşırı volüm yükü olabilir.

**Pulmoner Ödem:** Dispne ve göğüs ağrısıyla belirti verebileceği gibi pulse oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonunun düşmesi de ( $\leq$  % 93) eşlik edebilir. Olumsuz maternal sonuçların habercisi olan pulmoner ödem, şiddetli preeklampsisi kriteridir. Özellikle postpartum dönemde pulmoner damarlardaki hidrostatik basıncın yükselmesi ve plazma onkotik basıncın düşmesi sonucu gelişebilir.

**Oligüri:** Akut renal hasara bağlı oligüri gelişebilir. Nadiren hepatik disfonksiyon sonucu vazopresinin yıkımda defekt olması sonucu poliüri gelişebilir.

**İnme:** Ölüme ya da sakatlığa yol açan inme preeklampsinin en ciddi komplikasyonudur. Gebelikte gelişen inmelerin % 36'sı preeklampsisi ile ilişkilendirilmiştir (86). İnmelerin çoğu hemorajiktir, öncesinde şiddetli baş ağrısı ve kan basıncında şiddetli dalgalanmalar vardır. Eklamptik konvülsiyonlar eşlik edebilir ama şart değildir.

**Plasenta Dekolmanı:** Şiddetli preeklampsisi bulguları olmayan gebelerde % 1 oranında görülürken, şiddetli preeklampsisi bulguları olan gebelerde oran % 3'e kadar çıkmaktadır (87).

**Konvulziyon:** Preeklampitik bir gebede nöbet görülmesi sonucu eklampsi gelişir. Şiddetli preeklampsi bulguları göstermeyen gebeler 1/400 oranında görülürken, şiddetli preeklampsi bulguları gösteren kadınlarda bu oran 1/50 düzeyindedir.

## 2.7. Laboratuvar Bulguları

**Proteinüri:** Proteinüri, preeklampsi sendromunu belirleyen yaygın endotel kaçağını gösteren objektif bir belirteçtir ancak proteinüri miktarı ile hastalığın şiddeti korele değildir. Proteinüri bazı gebelerde geç gelişebilir veya bazı gebeler proteinüri gelişmeden doğum yapabilirler. HELLP sendromlu gebelerin %10-15'inin başvuru sırasında proteinürisi yoktur veya eklampitik gebelerin %17'sinde proteinüri yokken konvulziyonlar gelişebilir (88, 89). Preeklampside görülen proteinürinin nedeni olarak glomerüler kapiller endotelin şişmesi (glomerüler endotelyozis) sorumlu tutulmaktadır (77). Preeklampside görülen proteinüri glomerüler proteinüridir. Proteinüri tanısı 24 saatlik idrarda 300 mg'ı aşan protein atımı, spot idrarda 0,3 ve üzeri olan protein/kreatinin oranı veya persistan 30 mg/dL (1+ dipstik) protein saptanması ile konular (17). Proteinüri değerlendirilmesinde 24 saatlik idrarda protein düzeyinin bakılması altın standart olarak kabul edilir (3). Ancak testin 24 saat sürmesi, hastaların idrarı toplama biçimindeki yanlışlık, hastalar hospitalize değilken hatalı ve eksik toplanması, hasta uyumundaki güçlük idrar miktarı ve konsantrasyonundaki farklılık, zaman alması ve bazen tanıda gecikmelere yol açması nedeniyle daha pratik yöntemler gündeme gelmiştir. Dipstik ile proteinüri tayini hızlı ve kolay bir testtir fakat duyarlılığı % 44 olarak belirlenmiştir (90). Dipstik ile protein ölçümleri idrarın konsantrasyonuna bağlıdır, yanlış pozitif ve negatif sonuçlar oldukça fazladır.

Dipstik ile esas olarak albümin ölçülür ve nonalbümin proteinlere daha az hassastır. Pozitif sonuç vermesi glomeruler proteinürinin göstergesidir. Bu yöntem çok spesifik ancak albuminin düşük miktarlarına fazla hassas değildir. İyot içeren radyokontrast kullanımı, yüksek düzeyde alkali idrar, gros hematuri, üriner antiseptik kullanımında yalancı pozitiflik görülebilir.

1980'den beri bazı araştırmacılar spot idrarda protein/kreatinin oranının preeklampsi ve diğer hipertansif hastalıkların tanısında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (91). Bazı çalışmalar 24 saatlik protein miktarıyla spot idrarda protein/kreatinin oranı arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermektedir (92-94). Ancak idrarda protein atılımı gün içinde % 100 ile % 500 oranında değişkenlik gösterir. Gün boyunca idrarda protein atılımı etkileyen nedenler arasında günlük sıvı alımı ve atılımı, idrar çıkış hızı, diyet, istirahat bulunmaktayken fiziksel aktivite ile proteinüri miktarını artmaktadır. Sabah ilk idrara göre gün içinde proteinüri artmaktadır. Protein/kreatinin oranı üriner kreatinin miktarından etkilenmektedir. Günlük ortalama kreatinin atılımı 1000 mg'dır. Kas kitlesi fazla olan kişilerde bu miktar artacaktır. Kaşektik hastalarda ise kas kitlesi az olduğu için kreatinin atılımı normalden az olacaktır. Bu yüzden bazı çalışmalarda 24 saatlik protein miktarıyla spot idrarda protein/kreatinin oranı arasındaki korelasyon doğrulanmamıştır (7, 95-97). Proteinüriyi ölçmede kullanılan birçok yöntem vardır ve hiç biri normalde atılan proteinlerin tamamını belirleyemez (98).

**Kreatinin Yüksekliği:** Normal gebeliklerde renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) artmaktadır. Bu değişiklik serum kreatinin seviyelerinde hafif bir düşme yaparak serum kreatinin seviyelerinin 0,4-0,8 mg/ dl aralığında olmasına neden olur, preeklampsi hastalarında genelde serum kreatinin miktarı bu aralıktadır veya hafif yükselir, ancak 1,1 gr/ dl'nin üzerindeki kreatinin seviyeleri şiddetli hastalık bulgusudur. Bazı çalışmalarda önceden böbrek hasarı olmayan bir hastada kreatinin miktarının önceki değerinin iki kat artması da şiddetli preeklampsi bulgusu olarak kabul edilmiştir (71).

**Trombositopeni:** Trombositopeni (<100000 / mikrolitre) preeklampside en yaygın görülen koagülasyon bozukluğudur. Mikroanjiopatik endotel hasarı ve aktivasyonu sonucu trombosit ve fibrinden mikro trombüsler oluşur. Trombositlerin bu hızlı tüketimi trombositopeniye neden olabileceği gibi immün mekanizmalar nedeniyle de trombositopeni gelişebilir (99).

**Hemoliz:** Periferik kan yaymasında görülen şistositler ve miğfer şeklindeki eritrositler, trombositlerin yapışması ve fibrin depolanması ile sonuçlanan endotel bozukluğunun neden olduğu mikroanjiopatik hemoliz sonucudur. Şiddetli preeklampsiye, hemolizi gösteren yükselmiş laktat dehidrogenaz (LDH) ve azalmış haptoglobulin bulguları eşlik eder.

**Hemokonsantrasyon:** Kapiller geçirgenlikte artışa bağlı, plazma volümünün azalması sonucu gelişebilir. Hematokrit tipik olarak yükselir. Ancak hemokonsantrasyon ve hemoliz birlikte varsa bu hematokrit düzeylerinin normal aralıkta görünmesine neden olur.

**Koagülasyon Bozuklukları:** Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve plazma fibrinojen düzeyleri preeklampsinin yönetimini değiştirmemektedir, ancak plasenta dekolmanı, şiddetli kanama ve şiddetli karaciğer hasarı gibi komplikasyonlar açısından uyarıcı olabilirler. Preeklampside görülen faktör VII tüketimi, fibrinopeptid A ve B ile fibrin yıkım ürünlerinin düzeylerinde artış ve antitrombin III, protein C, protein S düzeylerindeki azalma hafiftir ve klinik önemi azdır (100).

**Karaciğer Enzimleri:** Serum aminotrasferaz (AST, ALT) düzeyleri şiddetli preeklampsinin göstergesi olarak önceki değerinin iki katına çıkabilir. Genellikle serum düzeyleri trombosit düzeyleriyle ters orantılıdır ve doğumdan sonra 3 gün içinde normale döner.

**Ürik Asit Yüksekliği:** Preeklampside renal tübüler disfonksiyon ve glomeruler endotelyozis sonucu maternal kanda ürik asit artar. Ancak preeklampitik gebelerde artan ürik asit seviyelerinin yükselmesinin, preeklampsi tanısı için duyarlı ve özgün olmadığını gösteren çalışmalar vardır (101).

## **2.8. Klinik Tanı**

Preeklampsi, daha önce normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri şeklinde tanımlanmaktadır (71, 102, 103). Proteinüri yokluğunda yeni başlangıçlı hipertansiyona sistemik bir bulgunun eşlik etmesiyle tanı konulur (tablo-1).

Kan basıncı ölçümü hasta 5 dakika dinlendikten sonra, oturur yada yarı oturur pozisyonda yapılmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika önce kafein ve nikotin tüketilmesi kan basıncını etkileyecektir. İlk duyulabilir ses (Korotkoff faz I) sistolik basınçtır ve sesin kaybolması (Korotkoff faz V), diyastolik basınçtır.

Preeklampsi şüphesi olan kadınlarda tam kan sayımı, serum kreatinin seviyeleri, karaciğer enzimleri ve proteinüri bakılmalıdır.

Fetal durum değerlendirilmeli, biyofizik profil yapılmalı en azından non-stress test yapılmalıdır. Fetal büyüme kısıtlılığı ve oligohidramniyoz riski artabileceği için fetal ultrason yapılması önerilir.

## **2.9. Ayırıcı Tanı**

Preeklampsi şüphesiyle bir gebeyi değerlendirirken, preeklampsinin tüm kriterleri sağlanmamış ya da tansiyonda orta derecede bir yükseklik olsa da, preeklampsinin çok hızlı bir şekilde eklampsiye ilerleyebileceği akılda tutulmalı ve gebelikte yeni başlayan hipertansiyon preeklampsi gibi değerlendirilmelidir.

**Önceden Var Olan Hipertansiyon:** Kan basıncının 6. gebelik haftasından sonra yavaş yavaş düştüğü, 16-20. gebelik haftasında en düşük seviyeye ulaştığı ve kademeli olarak artarak terme doğru gebelik öncesi düzeylere ulaştığı görülmüştür (104). Önceden hipertansif olan bir kadın, gebelikle beraber kan basıncı seviyelerinin düşmesiyle normotansif olarak değerlendirilebilir. Gebeliğin sonlarına doğru kan basıncı değerleri, gebelik öncesi değerlere döndüğünde yeni başlangıçlı hipertansiyon olduğu düşünülerek preeklampsi gelişmekte gibi

görülebilmektedir. Böyle bir durumda; 20. gebelik haftasından önce ortaya çıkan hipertansiyonun preeklampside zıyade kronik hipertansiyon olduğu ve preeklampsinin nulliparlarda daha sık olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca proteinüri genellikle preeklampside zamanla artar ve bazen de nefrotik düzeye ulaşır ancak hipertansif nefrosklerozda protein atılımı genellikle yoktur veya 1 g / gün'den azdır.

**Önceden Var Olan Böbrek Hastalığının Alevlenmesi:** Süperempoze preeklampsi, sıklıkla, önceden var olan primer veya sekonder böbrek hastalığı olan kadınlarda gelişir (105). Önceden böbrek hastalığı olan bir kadında gebelikle beraber kan basıncı seviyelerinin kötüleşmesi veya proteinürinin artması böbrek hastalığının alevlenmesine bağılı olabileceğı gibi gebeliğın fizyolojik etkisiyle de olabilir. Her iki durumda yönetimi ve komplikasyonları farklıdır. Trombositopeni, artmış serum aminotransferaz seviyeleri ve görsel semptomlar gibi sistemik bulguların varlığı tanıyı preeklampsi yönünde desteklerken, kan basıncı yüksekliğinin ve proteinüri miktarındaki artmanın gebeliğın ilk yarısında olması böbrek hastalığının alevlenmesini destekler.

**Antifosfolipid Sendromu:** Hipertansiyon, proteinüri, trombositopeni ve diğeri sistemik organ tutulumları antifosfolipid sendromunda görülebilir. Antifosfolipid antikorların gösterilmesiyle preeklampsi tanısı dışlanır.

**Gebeliğın Akut Yağlı Karaciğeri:** İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı görülür. Ancak gebeliğın akut yağlı karaciğerinde hafif ateş görülürken preeklampside görülmez. Gebeliğın akut yağlı karaciğeri; serum amonyak

artışları, hipoglisemi, yaygın intravasküler pıhtılaşma gibi daha ciddi karaciğer hasarı belirtileri verirken bu bulgular preeklampside nadir görülür.

**Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) Veya Hemolitik Üremik Sendrom (HUS):** % 20'si gebelikte veya postpartum oluşur. TTP'de mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik disfonksiyon, ateş, böbrek hastalığı ve ADAMTS-13 eksikliği vardır. HÜS'te ise böbrek yetmezliği daha belirgindir, ADAMTS-13 düzeyleri genelde normaldir ve HÜS postpartum oluşur.

**Sistemik Lupus Eritematozus (SLE):** SLE'de kompleman seviyeleri düşer ve anti-DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) antikor titreleri yükselmiştir. Preeklampside kompleman seviyeleri genellikle normaldir ya da artar.

**Mirror Sendromu:** İmmün ya da non-immün nedenli fetal hidropsun maternal bulguları preeklampsi kliniğine benzerdir. Bu bozukluğa Mirror veya Ballantyne sendromu denir. Mirror sendromunun incelendiği çalışmalarda, kadınların yaklaşık %90'ında ödem, %60'ında hipertansiyon, %40'ında proteinüri, %20'sinde karaciğer enzimlerinde artış ve yaklaşık %15'inde baş ağrısı ve görsel bozukluklar olduğu saptanmıştır (106). Preeklampside farklı olarak maternal hematokrit düzeyi hemodilüsyona bağlı düşmüştür ve amniyotik sıvı volumü genellikle artmıştır.

## 2.10. Maternal ve Fetal Komplasyonlar

Preeklampsi ve eklampsi, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir olgudur. Preeklampside %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklampside %13-37,9 arasında değişmektedir (107). Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir. Komplasyonların sıklığı, hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir bir komplikasyondur. Ancak eklampside bu oran gelişmiş ülkelerde %0,5-%1,8 aralığında iken gelişmekte olan ülkelerde %15'e kadar çıkmaktadır (89, 108).

Preeklampside akut dönemde; eklampsi, inme, plasenta dekolmanı, DİK (disemine intravasküler koagülasyon), HELLP sendromu, karaciğer rüptürü, pulmoner ödem, ARDS (Adult respiratory distress syndrome-erişkin sıkıntılı solunum sendromu), akut böbrek yetmezliği ve ölüm görülebilirken, uzun dönemde; kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve nörolojik hasar gelişebilir (109).

Fetusta ise akut dönemde; fetal büyüme kısıtlılığı, erken doğum, ölü doğum ve yenidoğan ölümü görülebilirken, uzun dönemde mental-motor hasar görülebilir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif tasarlanmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 25.12.2017 tarih ve 24074710-01 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur.

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Analizler

Çalışmaya Mart 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında tansiyon yüksekliği nedeniyle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran gebeler ile klinik takiplerimizde tansiyon yüksekliği saptadığımız 24 saatlik idrarda protein çalışılan ve eş zamanlı spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılan gebeler dahil edilmiştir. 24 saatlik idrar proteinürisi ve spot idrar protein/kreatinin oranları sistemden retrospektif olarak tarandı ve 19-43 yaş arası, 20. gebelik haftası ve sonrası, ek hastalığı olan ve olmayan 100 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin sonuçları değerlendirildi ve 24 saatlik idrar proteinürisi 300 mg/gün ve daha fazla olanlar (50 hasta) *anormal*, 24 saatlik idrar proteinürisi 300 mg/ gün'den daha az olanlar (50 hasta) *normal* olarak iki gruba ayrıldı. Spot idrar protein/kreatinin oranları taranırken 06:00-12:00 saatleri arasında verilen idrarlar *sabah idrarı* olarak kabul edildi, bu saatler dışındakiler *ikindi idrarı* olarak kabul edildi. Sabah ilk idrarda bakılan spot idrar protein/kreatinin ve ikindi bakılan spot idrar protein/kreatinin sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Spot idrar protein/kreatinin oranları; birinci saat içerisinde, ikinci saatte, üçüncü saatte çalışılan ve üç saatten daha fazla süre geçenler olarak, istem saatinden laboratuvar

kabul saatine kadar geçen süreye göre olmak üzere 4 gruba ayrıldı. İdrar bekleme süresinin spot idrar protein/kreatinin oranları için, duyarlılık ve seçicilik üzerine anlamlı bir etkisi olup olmadığı analiz edildi. Hastaların demografik verileri dikkate alınarak *nullipar*, *primipar* ve *multipar* olarak üç gruba ayrıldı. Üç grubun spot idrar protein/kreatinin oranları bu oranların duyarlılık ve seçiciliği istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan ( minimum – maksimum ) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve ( % ) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare veya Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi kullanılarak değerlendirildi. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranının istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralığı hesaplanarak araştırıldı. ROC analizi sonucunda duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimumuna ulaştığı değer en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Daha sonra en iyi kesim

noktasındaki spot idrar protein/kreatinin oranına ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değer ile tanısal doğruluk oranları hesaplandı.

Aksi belirtilmedikçe  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.



## 4.BULGULAR

### 4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya katılan gebelerin yaş ortalaması  $32,0\pm 5,7$ 'dir ( min 19-maks 43). Hastaların gestasyonel hafta ortalaması  $31,9\pm 4,5$ 'tir. 100 gebenin, 58'i nullipar, 21'i primipar ve 21'i de multipardır.

87 gebenin kronik ya da gestasyonel bir hastalığı yoktur. 4 gebede diabetes mellitus, 3 gebede gestasyonel diabetes mellitus, 2 gebede gebelik kolestazı, bir gebede idiyopatik trombositopenik purpura, bir gebede kronik hipertansiyon, bir gebede hipotriodi ve bir gebede aplastik anemi vardır.

### 4.2.İstatistiksel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 100 gebe proteinürisi 300 mg/gün ve daha fazla olanlar (50 hasta) anormal, 24 saatlik idrar proteinürisi 300 mg/ gün'den daha az olanlar (50 hasta) normal olarak iki gruba ayrıldı. 100 gebenin 37'si sabah ilk idrarda spot idrar protein/kreatinin oranı bakılırken 73'ü ikindi idrarı verdiği görüldü. İdrar laboratuvara verildikten sonra çalışılmasına kadar geçen süre ortalama 2 saat (min 1-maks 12 saat)'tir.

24 saatlik idrarda protein ekskresyonu ortalaması 297,5 mg/gün, spot idrar protein/kreatinin ortalaması ise 0,23 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen gebelerin laboratuvar ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

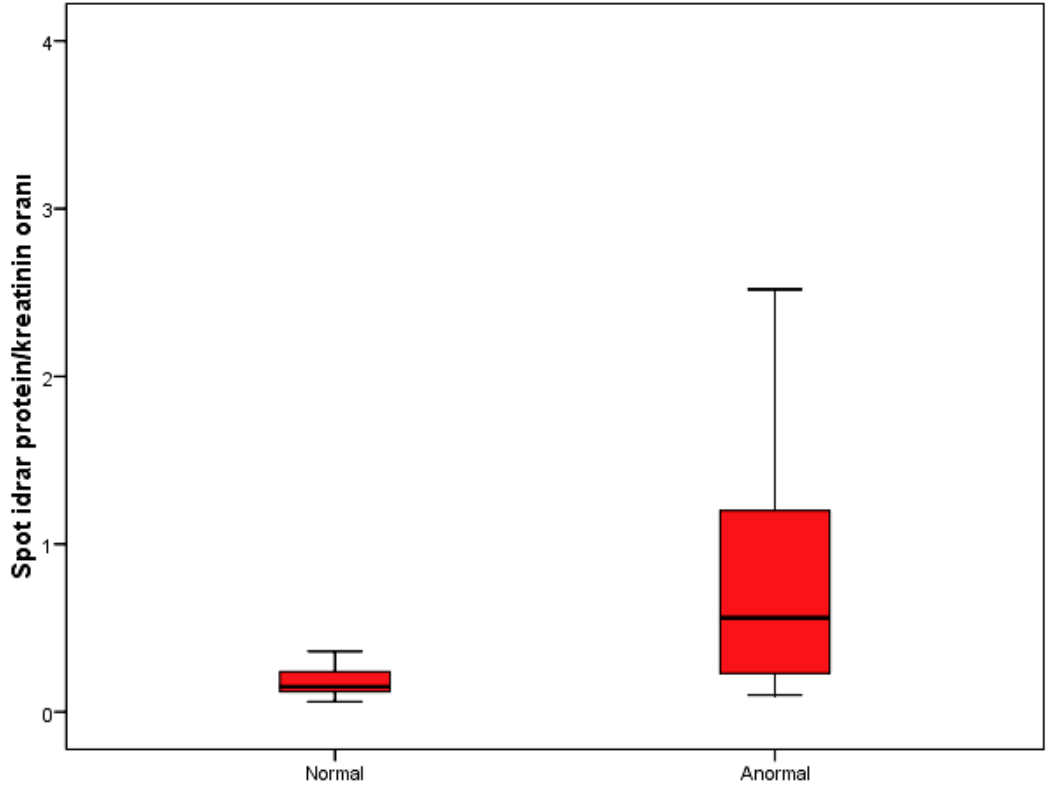
Tablo 3. Olguların laboratuvar ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

<b>n=100</b>	
<b>İdrar saati</b>	
<i>Sabah</i>	37 (%37,0)
<i>İkindi</i>	63 (%63,0)
<b>İdrar bekleme süresi (saat)</b>	
2 (1-12)	
<b>İdrar bekleme süresi</b>	
<i>1 saat</i>	38 (%38,0)
<i>2 saat</i>	20 (%20,0)
<i>3 saat</i>	21 (%21,0)
<i>&gt;3 saat</i>	21 (%21,0)
<b>24 saatlik idrar proteinürisi</b>	
297,5 (29-8181)	
<b>24 saatlik idrar proteinürisi</b>	
<i>Normal</i>	50 (%50,0)
<i>Anormal</i>	50 (%50,0)
<b>Spot idrar protein/kreatinin</b>	
0,23 (0,06-6,80)	

24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan gruplar arasında spot idrar protein/kreatinin oranları kıyaslandı. 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ) (Tablo 4) (Grafik 2)

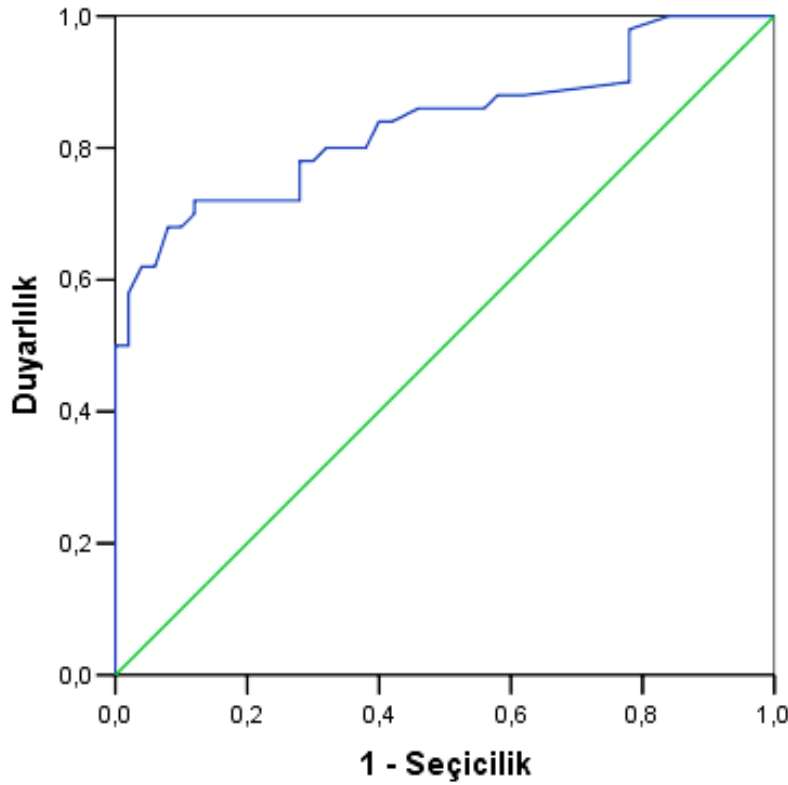
Tablo 4. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan gruplara göre olguların spot idrar protein/kreatinin oranları

	<b>n</b>	<b>Spot idrar protein/kreatinin</b>
<b>24 saatlik idrar proteinürisi</b>		
<i>Normal</i>	50	0,15 (0,06-0,60)
<i>Anormal</i>	50	0,56 (0,10-6,80)
p-değeri		<b>&lt;0,001</b>



Grafik 2. Spot idrar protein/kreatinin oranı, normal ve anormal gruplarda

24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (EAKA=0,837; %95 Güven aralığı: 0,756-0,918 ve  $p < 0,001$ ) (Tablo 5 ve grafik 3). Grupları birbirinden ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ilişkin en iyi kesim noktası 0.315 olup bu noktadaki spot idrar protein/kreatinin oranına ait duyarlılık %68, seçicilik %92, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %89,5 ve %74,2 iken tanısal doğruluk oranı ise %80 olarak saptandı (Tablo 5).



Grafik 3. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi

Tablo 5. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi altında kalan alan, %95 güven aralığı, en iyi kesim noktası ve bu noktadaki tanısal performans göstergeleri

	<b>Tanımlama</b>	<b>İstatistik</b>
<b>Eğri altında kalan alan</b>		0,837
<b>%95 güven aralığı</b>		0,756-0,918
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>
<b>En iyi kesim noktası</b>		>0.315
<b>Duyarlılık</b>	GP/(GP+YN)	34/50 (%68,0)
<b>Seçicilik</b>	GN/(GN+YP)	46/50 (%92,0)
<b>Pozitif tahmini değer</b>	GP/(GP+YP)	34/38 (%89,5)
<b>Negatif tahmini değer</b>	GN/(YN+GN)	46/62 (%74,2)
<b>Doğruluk</b>	(GP+GN)/(N)	80/100 (%80,0)
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, N: Olgu sayısı.

Sabah idrar veren olgular içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

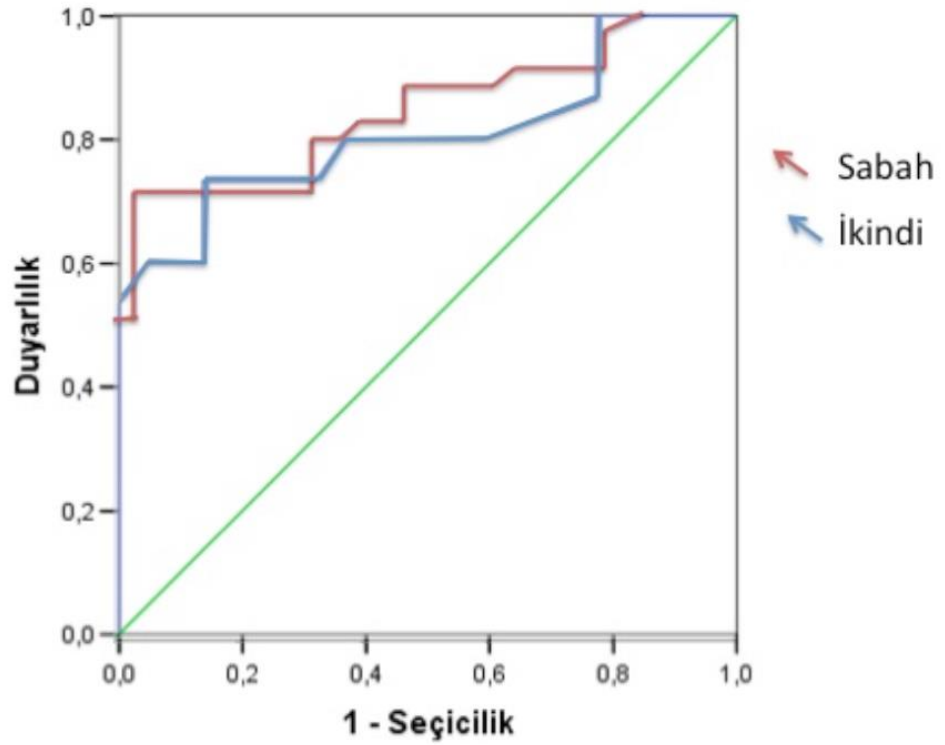
Benzer şekilde ikinci saatlerinde idrar veren olgular içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

Sabah idrar veren olgular içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (EAKA=0,809; %95 güven aralığı: 0,651-0,968 ve  $p=0,002$ ). Grupları birbirinden ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ilişkin en iyi kesim noktası 0.275 olup bu noktadaki spot idrar protein/kreatinin oranına ait tanısal göstergeler tablo 6'da gösterilmiştir.

İkinci saatlerinde idrar veren olgular içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (EAKA=0,842; %95 Güven aralığı: 0,744-0,939 ve  $p<0,001$ ). Grupları birbirinden ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ilişkin en iyi kesim noktası yine 0.315 olup bu noktadaki spot idrar protein/kreatinin oranına ait tanısal göstergeler tablo 6'da gösterilmiştir. Ayrıca, sabah idrar veren gruba ait ROC eğrisi altında kalan alan ile ikinci saatlerinde idrar veren grubun ROC eğrisi

altında kalan alan arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0.718).

Tüm olgular üzerinde yapılan ROC analizi sonucunda en iyi kesim noktası olarak 0.315 alınarak değerlendirme yaptığımızda ve sadece 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan olgular seçildiğinde sabah idrar veren grubun seçiciliği [19/22 (%86,4)] ile ikindi vakti idrar veren grubun seçiciliği (27/28 (%96,4)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,308)(Tablo 6).



Grafik 4. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein : kreatinin oranına ait sabah ve ikindi idrarına ait ROC eğrisi

Tablo 6. 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi altında kalan alan, %95 güven aralığı, en iyi kesim noktası ve bu noktadaki tanısal performans göstergeleri

	<b>Tanımlama</b>	<b>Tüm olgular</b>	<b>Sabah</b>	<b>İkinci</b>
<b>EAKA</b>		0,837	0,809	0,842
<b>%95 güven aralığı</b>		0,756-0,918	0,651-0,968	0,744-0,939
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>En iyi kesim noktası</b>		>0.315	>0.275	>0.315
<b>Duyarlılık</b>	GP/(GP+YN)	34/50 (%68,0)	11/15 (%73,3)	25/35 (%71,4)
<b>Seçicilik</b>	GN/(GN+YP)	46/50 (%92,0)	19/22 (%86,4)	27/28 (%96,4)
<b>PTD</b>	GP/(GP+YP)	34/38 (%89,5)	11/14 (%78,6)	25/26 (%96,2)
<b>NTD</b>	GN/(YN+GN)	46/62 (%74,2)	19/23 (%82,6)	27/37 (%73,0)
<b>Doğruluk</b>	(GP+GN)/(N)	80/100 (%80,0)	30/37 (%81,1)	52/63 (%82,6)
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, N: Olgu sayısı.

Tüm olgular üzerinde yapılan ROC analizi sonucunda en iyi kesim noktası olarak 0.315 alınarak değerlendirme yaptığımızda ve bu kez sadece 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan seçilmiş olgularda sabah idrar veren grubun duyarlılığı (9/15 (%60,0)) ile ikinci vakti idrar veren grubun duyarlılığı (25/35 (%71,4)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,514)(Tablo 6).

Sabah idrar veren gruba göre ikindi saatlerinde idrar veren grubun örneklerinin istatistiksel anlamlı olarak daha uzun süre bekletildiği görülmüştür (p=0,005)(Tablo 7).

Tablo 7. Sabah ve ikindi idrar veren grupların idrar bekleme süresine göre karşılaştırılması

	<b>Sabah (n=37)</b>	<b>İkinci (n=63)</b>
<b>1 saat</b>	21 (%56,8)	17 (%27,0)
<b>2 saat</b>	8 (%21,6)	12 (%19,0)
<b>3 saat</b>	2 (%5,4)	19 (%30,2)
<b>3 saatten fazla</b>	6 (%16,2)	15 (%23,8)

Tablo 8. Olguların demografik ve klinik özelliklerine göre 24 saatlik idrar proteinüri ve spot idrar protein/kreatinin düzeyleri

	<b>n</b>	<b>24 saatlik idrar proteinüri</b>	<b>Spot idrar protein/kreatinin</b>
<b>Parite</b>			
<i>Primipar</i>	21	300 (76-1719)	0,23 (0,08-2,80)
<i>Nullipar</i>	58	333 (29-8181)	0,24 (0,06-6,80)
<i>Multipar</i>	21	228 (92-4425)	0,20 (0,07-2,42)
p-değeri		0,462	0,449
<b>İdrar saati</b>			
<i>Sabah</i>	37	258 (29-3741)	0,17 (0,08-6,80)
<i>İkinci</i>	63	331 (80-8181)	0,24 (0,06-6,40)
p-değeri		0,154	0,149
<b>İdrar bekleme süresi</b>			
<i>1 saat</i>	38	267,5 (76-2381)	0,22 (0,08-2,80)
<i>2 saat</i>	20	369,5 (133-8181)	0,32 (0,07-2,42)
<i>3 saat</i>	21	295 (92-6619)	0,23 (0,06-6,40)
<i>&gt;3 saat</i>	21	307 (29-4869)	0,24 (0,08-6,80)
p-değeri		0,271	0,464

Primipar, nullipar ve multipar grupları arasında sırasıyla; medyan 24 saatlik idrar proteinüri ve spot idrar protein/kreatinin oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,462$  ve  $p=0,449$ ). İdrar saatine göre sırasıyla; medyan 24 saatlik idrar proteinüri ve spot idrar protein/kreatinin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ( $p=0,154$  ve  $p=0,149$ ). İdrar bekleme süresi ile sırasıyla; medyan 24 saatlik idrar proteinüri ve spot idrar protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmamıştır ( $p=0,271$  ve  $p=0,464$ ) ( Tablo 8).

Primipar, nullipar ve multipar grupları arasında 24 saatlik idrar proteinüri düzeyinin normal - anormal olma sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,469$ ). İdrar saatine göre 24 saatlik idrar proteinüri düzeyinin normal - anormal olma sıklığında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ( $p=0,214$ ). İdrar bekleme süresi ile 24 saatlik idrar proteinüri düzeyinin normal - anormal olma sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmamıştır ( $p=0,778$ ) (Tablo 9)

Tablo 9. Olguların parite, idrar saati ve idrar bekleme sürelerine göre 24 saatlik idrar proteinüri düzeylerinin dağılımı

	Normal	Anormal	p-değeri
<b>Parite</b>			
<i>Primipar</i>	10 (%47,6)	11 (%52,4)	0,469
<i>Nullipar</i>	27 (%46,6)	31 (%53,4)	
<i>Multipar</i>	13 (%61,9)	8 (%38,1)	
<b>İdrar saati</b>			
<i>Sabah</i>	22 (%59,5)	15 (%40,5)	0,214
<i>İkinci</i>	28 (%44,4)	35 (%55,6)	
<b>İdrar bekleme süresi</b>			
<i>1 saat</i>	21 (%55,3)	17 (%44,7)	0,778
<i>2 saat</i>	9 (%45,0)	11 (%55,0)	
<i>3 saat</i>	11 (%52,4)	10 (%47,6)	
<i>&gt;3 saat</i>	9 (%42,9)	12 (%57,1)	

Primipar grup içerisinde 24 saatlik idrar proteinüri düzeyleri normal ve anormal olan gruplar arasında medyan spot idrar protein/kreatinin oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,051$ ). Nullipar grup içerisinde 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Multipar grup içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,003$ )(Tablo 10).

Sabah idrar veren olgular içerisinde 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). İkinci saatlerinde idrar veren olgular içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ) (Tablo 10).

İdrarı 1 saat bekletilen olgular içerisinde 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). İdrarı 2 saat bekletilen olgular içerisinde 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,012$ ). İdrarı 3 saat bekletilen olgular içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). İdrarı 3 saatten daha uzun bekletilen olgular içerisinde 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı daha yüksek olmasına rağmen Bonferroni Düzeltmesine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,018$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların parite, idrar saati ve idrar bekleme süreleri sabit tutulduğunda 24 saatlik idrar proteinüri düzeyleri normal ve anormal olan gruplara göre spot idrar protein/kreatinin düzeyleri

	Normal	Anormal	p-değeri
<b>Parite</b>			
<i>Primipar</i>	0,14 (0,08-0,32)	0,32 (0,10-2,80)	0,051
<i>Nullipar</i>	0,15 (0,06-0,36)	0,66 (0,11-6,80)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Multipar</i>	0,16 (0,07-0,60)	1,09 (0,11-2,42)	<b>0,003</b>
<b>İdrar saati</b>			
<i>Sabah</i>	0,14 (0,08-0,36)	0,40 (0,11-6,80)	<b>&lt;0,001</b>
<i>İkinci</i>	0,17 (0,06-0,60)	0,66 (0,10-6,40)	<b>&lt;0,001</b>
<b>İdrar bekleme süresi</b>			
<i>1 saat</i>	0,14 (0,08-0,32)	0,32 (0,10-2,80)	<b>&lt;0,001</b>
<i>2 saat</i>	0,19 (0,07-0,36)	1,04 (0,12-2,42)	<b>0,012</b>
<i>3 saat</i>	0,15 (0,06-0,60)	0,88 (0,19-6,40)	<b>&lt;0,001</b>
<i>&gt;3 saat</i>	0,18 (0,08-0,26)	0,55 (0,11-6,80)	0,018

Sabah idrar veren ve ikinci saatlerinde idrar veren olgular içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ilişkin 0.315 kesim noktasının istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğe sahip olduğu görüldü ( $p=0,005$  ve  $p<0,001$ ). 0.315 kesme noktasında spot idrar protein/kreatinin oranına ait duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ve tanısal doğruluk oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

İdrar bekleme süresine göre 0.315 kesme noktasında spot idrar protein/kreatinin oranına ait duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ve tanısal doğruluk oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Olguların parite, idrar saati ve idrar bekleme süreleri sabit tutulduğunda 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ilişkin tanısal performans göstergeleri

	<b>Duyarlılık</b> <i>GP/(GP+YN)</i>	<b>Seçicilik</b> <i>GN/(GN+YP)</i>	<b>PTD</b> <i>GP/(GP+YP)</i>	<b>NTD</b> <i>GN/(YN+GN)</i>	<b>Doğruluk</b> <i>(GP+GN)/(N)</i>
<b>Parite</b>					
<i>Primipar</i>	6/11 (%54,5)	9/10 (%90,0)	6/7 (%85,7)	9/14 (%64,3)	15/21 (%71,5)
<i>Nullipar</i>	22/31 (%71,0)	25/27 (%92,6)	22/24 (%91,7)	25/34 (%73,5)	47/58 (%81,0)
<i>Multipar</i>	6/8 (%75,0)	12/13 (%92,3)	6/7 (%85,7)	12/14 (%85,7)	18/21 (%85,7)
<b>İdrar saati</b>					
<i>Sabah</i>	9/15 (%60,0)	19/22 (%86,4)	9/12 (%75,0)	19/25 (%76,0)	28/37 (%75,7)
<i>İkinci</i>	25/35 (%71,4)	27/28 (%96,4)	25/26 (%96,2)	27/37 (%73,0)	52/63 (%82,6)
<b>İdrar bekleme süresi</b>					
<i>1 saat</i>	9/17 (%52,9)	20/21 (%95,2)	9/10 (%90,0)	20/28 (%71,4)	29/38 (%76,3)
<i>2 saat</i>	9/11 (%81,8)	7/9 (%77,8)	9/11 (%81,8)	7/9 (%77,8)	16/20 (%80,0)
<i>3 saat</i>	8/10 (%80,0)	10/11 (%90,9)	8/9 (%88,9)	10/12 (%83,3)	18/21 (%85,7)
<i>&gt;3 saat</i>	8/12 (%66,7)	9/9 (%100,0)	8/8 (%100,0)	9/13 (%69,2)	17/21 (%81,0)

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, N: Olgu sayısı.

## 5. TARTIŞMA

Preeklampsi sadece hipertansif bir durum değil aynı zamanda multisistemik tutulum ile giden bir hastalıktır. Tüm dünyada maternal mortalite, fetal mortalite ve morbiditenin major nedenlerinden biridir (110). Dünya genelinde yılda yaklaşık olarak 50.000-60.000 preeklampsiyle ilişkili maternal ölüm bildirilmiştir. Proteinüri değerlendirilmesinde 24 saatlik idrarda protein düzeyinin bakılması altın standart olarak kabul edilir (3). Ancak testin 24 saat sürmesi hem zahmetli ve hem de uygun koşullarda saklanıp analiz edilmediğinde hatalı sonuçları olabilir. Son dönemlerde hasta uyumu açısından uygulanabilirliği daha yüksek bir yöntem olan spot idrar protein/kreatinin oranı da tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle spot idrar içeriği gün içinde verildiği zamana, idrarın bekleme süresine, hastanın öncesindeki fiziksel aktivitesine bağlı olarak değişim gösterebilmektedir.

Bu çalışmada spot idrar protein/kreatinin oranını, anlamlı ( $\geq 300$  mg/gün) proteinürisi olan preeklampsi hastalarıyla anlamlı proteinürisi olmayan ( $< 300$  mg/gün) gestasyonel hipertansiyonu, kronik hipertansiyonu olan yada hipertansiyonu olmayan hastaların 24 saatlik idrar proteinüri ile farklı değişkenlerle birlikte (idrara verilme zamanı, taze idrarın bekleme süresi) karşılaştırdık.

Demirci ve arkadaşlarının 2015 yılında, 211'i preeklampşik 264 gebe ile yaptıkları 24 saatlik idrar proteinürisi ( $\geq 300$  mg /gün) ile spot idrar

protein/kreatinin oranını karşılaştıran prospektif bir çalışmada en iyi kestirim noktası 0,45 için duyarlılık % 74, seçicilik %94, PPD %98 ve NPD %47 bulunmuştur(111). (Bizim çalışmamızda 0,315 kestirim noktası için duyarlılık %68, seçicilik %92 , PPD %89,5 NPD %74,2 bulunmuştur.) Duyarlılık, seçicilik ve PPD benzer iken bizim çalışmamızın negatif prediktif değeri daha anlamlı gözükmemektedir. Protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik idrar proteinürisi arasında %75 korelasyon olduğu görülmüştür. Ancak Demirci ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sadece yatan hastalar ile yapılmış poliklinik hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. Protein ekskresyonunu uzun süre yatak istirahati, hastanın mobilizasyon durumu gibi ya da egzersiz durumu ile değişiklik gösterebilmektedir ve uzun süre yatak istirahatinin protein ekskresyonunu azalmaktadır. Çalışmanın sadece yatan hastalar üzerinde yapılmasının sonuçları etkileyeceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda yatan hastalar ve poliklinik hastaları beraber değerlendirilmiştir.

Shahbazian ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları 81 preeklampatik gebeyi içeren prospektif bir çalışmada 24 saatlik idrar proteinürisi ( $\geq 300$  mg / gün) ile spot idrar protein/kreatinin oranını karşılaştırmışlar ve en iyi kestirim noktası 0,20 için, duyarlılık % 91,2, seçicilik %87,8, PPD (pozitif prediktif değer) %94,4 ve NPD (negatif prediktif değer) %96,8 bulmuşlardır (doğruluk = %84)(112). Biz çalışmamız da kestirim noktası olarak 0,315 değerini bulduk. Aradaki farklılık çalışmaların farklı popülasyonlar üzerinde yapılmasından kaynaklanabilir.

Cote ve arkadaşları 2008 yılında, 1214 gestasyonel hipertansiyonu olan

gebeyi içeren 13 çalışmayı derlemişlerdir. Bu çalışmalardan dokuzunda duyarlılık ve seçicilik belirlenmiş ve 8 çalışmada kestirim noktası hesaplanmıştır (0,226-0,339). Bizim çalışmamızın kestirim noktası bu aralıktadır (0,315). Proteinüri açısından kestirim noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüş. 9 çalışmanın duyarlılık ve seçiciliği beraber değerlendirilmiş ve duyarlılık %83,6 (%77.5 to %89.7), seçicilik %76.3 (%72.6- %80.0) olarak belirtilmiştir(91). Bizim çalışmamızda duyarlılık % 68 ve seçicilik %92 olarak hesaplanmıştır.

Yapılan bir çok çalışmada 24 saatlik idrarda protein ile spot idrar protein/kreatinin oranı arasında değerleri 0,80 ile 0,97 arasında değişen korelasyon katsayısı ile güçlü bir bağlantı olduğu vurgulanmıştır(4, 6, 94).

Bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı bir şekilde 2003 yılında Durnwald ve Mercer tarafından yapılan bir çalışmada spot idrar protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik idrarda protein ekskresyonu arasında zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (%41). Durnwald ve Mercer'in çalışmasında ROC analizi sonucu kestirim noktası 0,39 ile duyarlılık %72,6 ve seçicilik %73,1 olarak belirlenmiştir (97). ROC analizinde EAKA 0,80 olduğunda kestirim noktası dahi tespit edilememiştir. Farklılık çalışma popülasyonlarının farklı olmasından kaynaklanabileceği gibi Durnwold ve Mercer'in yaptığı çalışmada tüm hastaların ayaktan takipli olması 24 saatlik idrar toplanmasında ve muhafaza edilmesinde ki hatalar nedeniyle de olabilir.

Benzer çalışmalara ait ROC analizi sonuçları tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Benzer çalışmaların 24 saatlik idrar proteinürisi ile spot idrar protein/kreatinin oranlarına ait ROC analiz sonuçları

Çalışma	Kestirim noktası	Duyarlılık	Seçicilik	PTD	NTD	EAKA
<i>Shahbazian ve ark.(112)</i>	0,20	%91,2	%87,8	%94,4	%96,8	%84
<i>Hossain ve ark. (113)</i>	0,14	%82	%79	%81,1	%79	%90
<i>Cade ve ark.(114)</i>	0,27	%95	%67	%94	%71	%89
<i>Cheung ve ark.(115)</i>	0,27	%96	%87	%96	%87	%98
<i>Durnwald ve ark.(97)</i>	0,39	%72,6	%73,1	%85	%47	%80
<i>Demirci ve ark. (106)</i>	0,45	%74	%94	%98	%47	%75
<i>Kayataş ve ark.(116)</i>	0,28	%60,4	%77,9	%77,5	%60	%74
<b><i>Bizim çalışmamız</i></b>	<b>0,315</b>	<b>%68</b>	<b>%92</b>	<b>%89,5</b>	<b>%74,2</b>	<b>%83</b>

Haas ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları sağlıklı gebeleri içeren bir çalışmada, gebelikteki normal fizyolojik değişiklikler nedeniyle protein/kreatinin oranının 24 saatlik idrar proteinürisini öngörmeye zayıf bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (96). Haas ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 58 sağlıklı gebeyle, her üç trimesterde ve postpartum protein/kreatinin oranı ölçülmesi hedeflenmiş ancak 16 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışılan hasta sayısı oldukça azdır ve tüm

hastalar ayaktan takiplidir. Hastaların idrar verdikten sonra labotaruvarıda çalışılmasına kadar geçen süre belirtilmemiş olup bu geçen süreyle de protein/kreatinin oranında değişiklik olabileceğini unutulmamalıdır.

Lindow ve Davey 1992 yılında yaptıkları bir çalışmada protein/kreatinin oranının proteinüriyi öngörmeye doğru bir belirteç olmadığını savunmuşlardır (117). Ancak çalışmalarında sadece korelasyon bakmışlar herhangi bir kestirim noktası hesaplamamışlardır. Gün içerisinde protein ekskresyonunda çok fazla değişim olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sabah idrarı veren grup ile ikindi idrarı veren grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı halde protein ekskresyonunun gün içerisinde değişken olduğunu düşünüyoruz. Ancak çalışmamızda ikindi idrarı veren grupta idrar verildikten sonra bekletilme süresinin anlamlı şekilde uzun olduğunu görülmüştür (Tablo 7). Bekletilme süresi protein/kreatinin oranlarını değiştirebilir. Ama bu değişim protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik idrar proteinürisi arasındaki korelasyonu etkileyecek ve anlamsız kılacak şekilde değildir.

Çalışmamızda primipar, nullipar ve multipar grupları arasında sırasıyla; medyan 24 saatlik idrar proteinüri ve spot protein/kreatinin oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,462$  ve  $p=0,449$ ). Ancak yapılan birçok çalışmada spot idrarda protein/kreatinin oranı tespiti ve kullanımının maternal yaş, gestasyonel yaş ve parite ile ilişkilendirilmemesi önerilmiştir (95, 118, 119).

İdrar verilif saatlerini karşılaştırmak amacıyla sabah idrar veren olgular ve ikinci idrarı veren olgular içerisinde de 24 saatlik idrar proteinürisi normal ve anormal olan grupları ayırt etmede spot idrar protein/kreatinin oranına ait ROC eğrisi çizilmiştir (şekil 5 (EAKA sabah: 0,809, EAKA ikinci: 0,842). Sabah idrar veren grubun duyarlılığı ikinci idrar veren gruba göre hafif yüksek , ikinci idrar veren grubun seçiciliği ise sabah idrar veren gruba göre hafif yüksek bulunsa da istatistiksel olarak sabah idrar veren grupla ikinci idrar veren grubun duyarlılığı ve seçiciliği arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Verdonk ve arkadaşları 2014 yılında 112 hasta ile prospektif bir çalışma yapmışlar ve 24 saatlik idrar proteinürisi ile spot idrar protein/kreatinin oranını karşılaştırmışlardır (120). alışmalarında diğer çalışmalardan farklı olarak gün içerisinde 3 farklı zamanda spot idrar protein/kreatinin oranı bakmışlardır. (08:00, 12:00 ve 17:00). Sabah idrarının median protein/kreatinin oranını 12:00'da verilen idrara göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar ancak 17:00 da verilen idrarla karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Biz alışmamızda, idrar verilif saatine göre medyan 24 saatlik idrar proteinürisi ve spot idrar protein/kreatinin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmedik ( $p=0,154$  ve  $p=0,149$ ). Protein/kreatinin kestirim noktası 0,3 alındığı zaman bizim çalışmamıza benzer şekilde duyarlılık ve seçicilik açısından idrar verilif saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda idrar bekleme süresi ile 24 saatlik idrar proteinüri düzeyinin normal/anormal olma sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmamıştır ( $p=0,778$ ) (Tablo 9). 1 saat, 2 saat ve 3 saat bekletilen idrarlar için 24 saatlik idrar proteinürisi normal olan gruba göre 24 saatlik idrar proteinürisi anormal olan grubun medyan spot idrar protein/kreatinin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekken ( $p<0,001$ ) idrarı 3 saatten daha uzun bekletilen olgular için medyan spot idrar protein/kreatinin oranı daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,018$ ). İdrar bekleme süresinin spot idrar protein/kreatinin oranına olumsuz etkisi olduğunu ve testin öngörüsünü azalttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olması ve hasta sayısının sınırlı sayıda olması önemli dezavantajlarımızdır. Gün içinde farklı zamanlarda ve bekletilme sürelerinde yapılan idrar analizlerinin çalışmaya dahil edilmesi ve alt grup analizlerinin yapılmış olması bu çalışmanın önemli artılarından. Bu konuda prospektif ve hasta sayısının yüksek olduğu, benzer değişkenlerin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalara ise ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Proteinüri değerlendirilmesinde 24 saatlik idrarda protein düzeyinin bakılması altın standart olarak kabul edilir. Ancak son dönemlerde spot idrar protein/kreatinin oranı da tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Protein/kreatinin oranı hasta uyumu açısından uygulanabilirliği daha yüksek bir yöntemdir.

1. Literatür verileri ile beraber değerlendirdiğimizde spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılmasının duyarlılığı oldukça yüksek bulunmuştur.
2. Özellikle 0,3 kestirim noktası ile spot idrarda yapılacak bir proteinüri analizi preeklampsi yönetimi için yeterli olacaktır.
3. Hastalar için oldukça yorucu ve zahmetli bir test olan 24 saatlik idrarda protein analizi ise artık daha az sıklıkla kullanılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hebisch G. [Hypertension and pregnancy]. Praxis (Bern 1994). 2003;92(50):2137-43.
2. von Dadelszen P, Menzies JM, Payne B, Magee LA, Group PS. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia. Semin Perinatol. 2009;33(3):152-7.
3. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens. 2014;4(2):97-104.
4. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(4):808-11.
5. Wongkitisophon K, Phupong V, Yamasmit W, Pansin P, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Correlation of 4- and 24-hour urine protein in women with initially diagnosed hypertensive disorders in pregnancy. J Med Assoc Thai. 2003;86(6):529-34.
6. Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol. 1997;90(6):893-5.
7. Aggarwal N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli HS. A prospective comparison of random urine protein-creatinine ratio vs 24-hour urine protein in women with preeclampsia. Medscape J Med. 2008;10(4):98.
8. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013;25(2):124-32.
9. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003;102(1):181-92.
10. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. Hypertension. 2015;65(3):600-6.

11. Visentin S, Londero AP, Bellamio B, Giunta G, Cosma C, Faggian D, et al. Fetal Endothelial Remodeling in Late-Onset Gestational Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(2):273-9.
12. 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.
13. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of  $\geq 15$  mm Hg to a level  $< 90$  mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):787-92.
14. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol*. 2006;108(4):826-32.
15. Barton JR, O'Brien J M, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):979-83.
16. Chesley LC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1985;65(3):423-5.
17. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(6):484-94.
18. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(5):481 e1-7.
19. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):741-9.
20. Spencer AL, Henrich JB, Bates C. Clinical dilemmas in women's health: using current evidence to answer questions about hormonal contraception in the middle years. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(11):1889-94.
21. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):391-403.
22. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CW. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. *J Reprod Immunol*. 2014;101-102:120-6.

23. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):24-8.
24. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):422-6.
25. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998;338(11):701-5.
26. Kupferminc MJ, Mullen TA, Russell TL, Silver RK. Serum from patients with severe preeclampsia is not cytotoxic to endothelial cells. *J Soc Gynecol Investig.* 1996;3(2):89-92.
27. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12 Suppl 2:82-5.
28. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):162-72.
29. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1241-3.
30. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol.* 2003;157(12):1108-14.
31. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.
32. Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses.* 2005;64(1):17-27.

33. Kraus DM, Feng L, Heine RP, Brown HL, Caron KM, Murtha AP, et al. Cigarette smoke-induced placental adrenomedullin expression and trophoblast cell invasion. *Reprod Sci.* 2014;21(1):63-71.
34. Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):297 e1-7.
35. Fukui A, Yokota M, Funamizu A, Nakamura R, Fukuhara R, Yamada K, et al. Changes of NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(4):278-86.
36. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension.* 2005;46(6):1243-9.
37. Redman C. The six stages of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(3):246.
38. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension.* 2008;51(4):982-8.
39. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51(4):970-5.
40. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(1):66 e1-7.
41. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:387-411.
42. Stirrat GM. Perinatology--how firm a foundation? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1987;1(1):7-9.
43. Loisel DA, Billstrand C, Murray K, Patterson K, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. The maternal HLA-G 1597DeltaC null mutation is associated with increased risk of pre-eclampsia and reduced HLA-G expression during pregnancy in African-American women. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(3):144-52.
44. El-Sherbiny W, Soliman A, El-Mazny A. Elevated serum-soluble Fas in preeclampsia: correlation with clinical, laboratory, and Doppler parameters. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(2):221-30.

45. Karthikeyan VJ, Lip GY, Baghdadi S, Lane DA, Beevers DG, Blann AD. Soluble Fas and Fas ligand in pregnancy: influence of hypertension. *Angiology*. 2012;63(1):35-8.
46. Hsu CD, Harirah H, Basherra H, Mor G. Serum soluble Fas levels in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):530-2.
47. Neale D, Demasio K, Illuzi J, Chaiworapongsa T, Romero R, Mor G. Maternal serum of women with pre-eclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(1):39-44.
48. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000;96(2):271-6.
49. Bayram M, Taskaya A, Bagriacik EU, Ilhan MN, Yaman M. The effect of maternal serum sFAS/sFASL system on etiopathogenesis of preeclampsia and severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012.
50. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;38(3 Pt 2):718-22.
51. AbdAlla S, Lother H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med*. 2001;7(9):1003-9.
52. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, Geusens N, Hubner N, Schulz H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension*. 2011;58(1):77-84.
53. Ajne G, Nisell H, Wolff K, Jansson T. The role of endogenous endothelin in the regulation of uteroplacental and renal blood flow during pregnancy in conscious rats. *Placenta*. 2003;24(8-9):813-8.
54. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation*. 2014;21(1):4-14.
55. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning 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.
56. Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, Lindheimer MD. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*: Elsevier; 2014.

57. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(11):891-4.
58. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):239-45.
59. Faas MM, Schuiling GA, Linton EA, Sargent IL, Redman CW. Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):351-7.
60. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN, Jr., et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):915-20.
61. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1034-41.
62. 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. *BMJ.* 2007;335(7627):974.
63. Su YN, Lee CN, Cheng WF, Shau WY, Chow SN, Hsieh FJ. Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6):898-904.
64. Haggerty CL, Seifert ME, Tang G, Olsen J, Bass DC, Karumanchi SA, et al. Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(2):158-63.
65. Bostancı MS, Bayram M, Cevrioğlu SA, Özden S, Akdemir N, Umur S. Prediction of the preeclampsia: a view of biochemical markers. *researchgatenet Reviews in Health.* 2013; 4(4): 249-261.
66. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22.
67. Thadhani R, Haggmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):903-13.

68. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):176 e1-6.
69. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo L, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol.* 2013;33(9):670-4.
70. Kleinrouweler CE, Mol BW. Clinical prediction models for pre-eclampsia: time to take the next step. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):249-51.
71. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Workforce Studies and Planning Group., cartographer The obstetrician-gynecologist distribution atlas [1 atlas (viii, 132 pages)]. Washington, DC: The American Congress Obstetricians and Gynecologists,; 2013.
72. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD003402.
73. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2):CD008873.
74. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592-4.
75. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet.* 1986;1(8471):1-3.
76. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369(9575):1791-8.
77. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 1992;326(14):927-32.
78. Walters BN. Preeclamptic angina--a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(2):117-24.
79. Swank M, Nageotte M, Hatfield T. Necrotizing pancreatitis associated with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2012;120(2 Pt 2):453-5.

80. Lynch TA, Dexter SC. Alcoholic Pancreatitis Masquerading as Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;126(6):1276-8.
81. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci*. 2008;271(1-2):158-67.
82. Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, Clarke GD, Peshock RM, Cunningham FG. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1997;89(4):561-8.
83. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):127-42.
84. Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(4):242-50.
85. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(4 Pt 1):1291-8.
86. Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(6):425-32.
87. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):818-22.
88. Sibai BM, Coppage KH. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):853-68, viii.
89. Zwart JJ, Richters A, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol*. 2008;112(4):820-7.
90. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(1 Pt 1):137-41.
91. Cote AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;336(7651):1003-6.
92. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16(5):275-9.
93. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstet Gynecol*. 1987;70(1):99-100.

94. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1990;75(4):604-6.
95. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):367-71.
96. Haas DM, Sabi F, McNamara M, Rivera-Alsina M. Comparing ambulatory spot urine protein/creatinine ratios and 24-h urine protein measurements in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;14(4):233-6.
97. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):848-52.
98. Nayeri U, Buhimschi C, Hardy J, McCarthy M, Cross S, Zhao G, et al. 659: Evaluation of “unquantifiable” urine protein species in preeclampsia (PE). *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2013;208(1):S278.
99. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1987;70(3 Pt 1):334-8.
100. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension.* 2014;64(3):644-52.
101. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):1067-71.
102. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working G. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(5):416-41.
103. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):449-62.
104. Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(2):191-6.

105. Reiter L, Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(6):883-7.
106. Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dudenhausen JW, Henrich W, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):191-203.
107. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(2):113-8.
108. Dasari P, Habeebullah S. Maternal mortality due to hypertensive disorders of pregnancy in a tertiary care center in Southern India. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;110(3):271-3.
109. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56-9.
110. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG.* 2000;107(11):1410-6.
111. Demirci O, Kumru P, Arinkan A, Ardic C, Arisoy R, Tozkir E, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. *Balkan Med J.* 2015;32(1):51-5.
112. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iran J Kidney Dis.* 2008;2(3):127-31.
113. Hossain N, Khan N, Shah N, Shah T, Butt S, Khanani R. Spot urine protein-creatinine ratio and 24-h urine protein excretion: Diagnostic accuracy in women with pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(1):87-90.
114. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(2):179-82.
115. Cheung HC, Leung KY, Choi CH. Diagnostic accuracy of spot urine protein-to-creatinine ratio for proteinuria and its association with adverse pregnancy outcomes in Chinese pregnant patients with pre-eclampsia. *Hong Kong Med J.* 2016;22(3):249-55.

116. Kayatas S, Erdogdu E, Cakar E, Yilmazer V, Arinkan SA, Dayicioglu VE. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):368-71.
117. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(11):869-72.
118. Quadri KH, Bernardini J, Greenberg A, Laifer S, Syed A, Holley JL. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(3):416-20.
119. Combs CA, Wheeler BC, Kitzmiller JL. Urinary protein/creatinine ratio before and during pregnancy in women with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):920-3.
120. Verdonk K, Niemeijer IC, Hop WC, de Rijke YB, Steegers EA, van den Meiracker AH, et al. Variation of urinary protein to creatinine ratio during the day in women with suspected pre-eclampsia. *BJOG.* 2014;121(13):1660-5.

## 8. ÖZET

Hipertansif hastalıklar dünya üzerinde gebeliklerin neredeyse %10'unu komplike eden, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Proteinüri preeklampsi sendromunu belirleyen yaygın endotel kaçağını gösteren objektif bir belirteçtir. Proteinüri değerlendirilmesinde 24 saatlik idrarda protein düzeyinin bakılması altın standart olarak kabul edilir. Spot idrarda protein/kreatinin oranı ise, hasta uyumu açısından uygulanabilirliği daha yüksek bir yöntemdir ancak spot idrar içeriği gün içinde verildiği zamana, idrarın bekleme süresine, hastanın öncesindeki fiziksel aktivitesine bağlı olarak değişim gösterebilmektedir.

Bu çalışmada spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar proteinürisi ile farklı değişkenlerle birlikte ( idrarın verilme zamanı, idrarın bekleme süresi) karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya Mart 2014 ve Aralık 2017 tarihleri arasında kliniğimize başvuran tansiyon yüksekliği saptadığımız 24 saatlik idrarda protein çalışılan ve eş zamanlı spot protein/kreatinin oranı bakılan, 100 gebe dahil edilmiştir.

Spot idrar protein/kreatinin oranınının 24 saatlik idrarda proteinürisi olan (>300 mg / gün) ve olmayan gruplara ait en iyi kesim noktası 0.315 olarak belirlenmiş ve bu noktadaki spot idrar protein/kreatinin oranına ait duyarlılık %68, seçicilik %92, PPD %89,5 ve NPD %74,2 iken tanısal doğruluk oranı ise %80 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda 24 saatlik idrarda protein ile spot idrarda protein/kreatinin oranı arasında güçlü bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. İdrar verilme zamanı ve idrar bekleme süreleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Preeklampsi şüphesi olan gebelerde spot idrar protein/kreatinin oranı bakılması, 24 saatlik idrarda proteinüri bakılmasının yerini alabilir ancak idrar verilme zamanı ve idrar bekleme sürelerini kapsayan daha çok hasta ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: preeklampsi, protein/kreatinin oranı, proteinüri

## 9. SUMMARY

Hypertensive diseases are one of the most important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, complicating almost 10% of pregnancies worldwide. Proteinuria is an objective marker of widespread endothelial leakage that determines preeclampsia syndrome. Evaluation of 24-hour urine protein level is regarded as the golden standard for diagnosis of proteinuria. Spot urine protein/creatinine ratio is more feasible in terms of patient compliance however, spot urine content varies depending on sampling time within the day, waiting period of the urine sample and the physical activity of the patient during the day.

In this study, 24-hour urine proteinuria was compared with spot urine protein/creatinine ratio along with different variables (urine sampling time, fresh urine sample waiting duration).

This study was conducted between March 2014 and December 2017 with 100 pregnant women referring to our clinic, detected as hypertensive and undergone 24-hour urine protein test and protein/creatinine ratio in spot urine examination simultaneously.

The best cut point for spot urine protein/creatinine ratio was determined as 0.315 for proteinuria (24-hour urine protein > 300 mg / day) and non-proteinuria groups and spot urine protein/creatinine ratio sensitivity was 68%, selectivity 92%, PPD 89.5% and NPV were 74.2% and the diagnostic accuracy rate was 80%.

Our results revealed a strong correlation between 24-hour urine protein and spot urine protein/creatinine ratio. Sampling time and urine sample waiting

time were compared as well however the difference was not statistically significant.

Evaluation of spot urine protein/creatinine ratio can substitute 24-hour urine protein test for patients with suspected preeclampsia, however prospective studies with larger patient groups are needed including sampling time and urine sample waiting time.

**Keywords:** preeclampsia, protein/ creatinine ratio, proteinuria

## 10. EKLER

### GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara		
	TELEFON	0312 202 69 58		
	FAKS	0312 202 46 73		
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr		

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gebelerde Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranının 24 Saatlik İdrar Proteinürisini Öngörmedeki Başarısı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Merih BAYRAM		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. / G.Ü.T.F.		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık Tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.12.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		<input type="checkbox"/>			
	DİĞER		<input type="checkbox"/>			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: <b>610</b>	Toplantı tarihi: <b>25.12.2017</b>
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik-Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

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. Canan ULUOĞLU								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza		
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Bülent BOYACI UYI	Kardiyoloji AD	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğt. ve Araşt. Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. N.Arda DEMIRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile İlişki

\*\* :Toplantıda Bulun

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Kemal

**Soyadı** : Hansu

**Doğum Yeri ve Tarihi** : Boğazlıyan/ 1983

**Eğitimi** : 2008 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001 Yozgat Şehitler Fen Lisesi

**Yabancı Dili** : İngilizce