

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİ VR FGR OLGULARININ 1. TRİMESTER TARAMA TESTİ
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr MERYEM GÜMÜŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2024

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ VR FGR OLGULARININ 1. TRİMESTER TARAMA TESTİ
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr MERYEM GÜMÜŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.ALİ ACAR

KONYA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübeleriyle ufkumu açan, yol gösteren çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali Acar ve Prof. Dr. Kazım Gezginç'e;

Tüm uzmanlık eğitimimi yanlarında tamamlayamasam dahi öğrencileri olma fırsatı bulduğum için gurur duyduğum Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakoğlu ve Prof. Dr. Hüseyin Görkemli'ye,

Her daim desteklerini yanımda hissettiğim, bilgilerini esirgemeyen, yol göstericiliklerine minnettar olduğum, kimi zaman abi-abla gibi hayatıma dokunan sevgili Doç Dr. Jule Eriç Horasanlı'ya, Doktor Öğretim Üyesi Emine Türen Demir'e, Doktor Öğretim Üyesi Hasan Energin'e, Doktor Öğretim Üyesi Fatma Kılıç'a;

Tecrübelerini büyük bir açık yüreklilikle paylaşan, tez dönemimde yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Fatih Akkuş ve Dr. Huriye Ezveci olmak üzere tüm yan dal asistanlarına;

Asistanlık sürecini birlikte omuzlandığımız eş kıdemlilerime, birlikte çalışma imkanı bulduğum kimi zaman öğrendiğim kimi zaman öğrettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, bölümde yan yana çalıştığımız ebe, hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma;

Sahip olduğum için çokça şükrettiğim, beni bugüne kadar her daim destekleyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem Selda Gümüş'e, kıymetli babam Abdurrahman Nafiz Gümüş'e;

Hayattaki en büyük sırdaşlarım, destekçilerim sevgili kardeşlerim Ebubekir Gümüş ve Münevver Gümüş'e;

Sırtımı güvenle dayandığım anneannem Münevver Payar ve dedem Nafiz Payar'a;

Ve tüm bu yolu azimle yürüten sevgili Meryem'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI TERMİNOLOJİ VE TANI.....	3
2.2.GESTASYONEL HİPERTANSİYON.....	5
2.3.KRONİK HİPERTANSİYON	5
2.4. KRONİK HİPERTANSİYON SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ.....	5
2.5. PREEKLAMPSİ.....	6
2.5.1.Tanı Kriterleri.....	6
2.5.2.İnsidans ve Epidemiyoloji.....	7
2.5.3.Risk Faktörleri.....	8
2.5.4.Patogenez.....	9
2.5.5.Patofizyoloji.....	18
2.5.6.Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar.....	22
2.5.7.Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi.....	25
2.5.8.Doğum Zamanlaması.....	26
2.5.9.Tedavi ve Yönetim.....	27
2.6.EKLAMPSİ.....	29
2.7.HELLP.....	30
2.8.FETAL BÜYÜME KISITLAMASI(FGR).....	31
2.8.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	31
2.8.2.Etyoloji.....	31
2.8.3.Patofizyoloji.....	32

2.8.4.Komplikasyonlar.....	33
2.8.5.Tanı.....	33
2.8.6.Tedavi ve Yönetim.....	35
2.9.BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ.....	35
2.9.1.Nt.....	36
2.9.2.Papp-a.....	36
2.9.3.B-hcg.....	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	53
7.KAYNAKLAR.....	54

KISALTMALAR

- ACOG:** Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji
- AFS:** Antifosfolipid antikor sendromu
- AS:** Amniyosentez
- AT1:** Anjiyotensin II tip I reseptörleri
- β -HCG:** İnsan koryonik gonadotropin
- BMI:** Vücut kitle indeksi
- BPD:** Bipariyetal çap
- CD:** Hücre yüzey molekülleri
- CPR:** Cerebroplasental oran
- CRL:** Fetüsün baş-popo uzunluğu
- CRP:** C-reaktif protein
- CS:** Sezeryan
- DKB:** Diastolik kan basıncı
- dL:** Desilitre
- DV:** Duktus venosus
- FBK/FGR:** Fetal büyüme kısıtlılığı
- FL:** Femur uzunluğu
- sFlt-1:** Çözünür Fms benzeri tirozin kinaz-1
- FSH:** Folikül uyarıcı hormon
- GDM:** Gestasyonel diyabetes mellitus
- HC:** Baş çevresi
- HELLP:** Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet
- HIF:** Hipoksi ile indüklenebilir faktör
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- Ig:** İmmunglobulin
- IGF:** İnsülin benzeri büyüme faktörü
- IGFBP-4:** IGF bağımlı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4
- IL:** İnterlökin
- IVF:** İn vitro fertilizasyon
- KIR:** Doğal öldürücü hücre immun benzeri reseptör
- LDH:** Laktat dehidrojenaz

LH: Luteinize edici hormon
MCA: Fetal orta serebral arter
mg: Miligram
MgSO₄: Magnezyum sülfat
MHC: Majör doku uyumluluk kompleksleri
mmHg: Milimetre civa
mm³: Milimetre küp
NICE: Ulusal sağlık ve mükemmellik enstitüsü
NK: Doğal katil hücresi
NT: Nokal translusensi kalınlığı
P: Persantil
PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein A
PE: Preeklampsi
PIGF: Plasental büyüme faktörü
PRES: Posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu
RCOG: Kraliyet obstetrisyenler ve jinekologlar koleji
SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek
SKB: Sistolik kan basıncı
SLE: Sistemik lupus eritematosiz
TFA: Tahmini fetal ağırlık
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü beta
Th: Yardımcı T hücresi
TNF: Tümör nekroz faktör
Treg: Düzenleyici T hücreleri
TSH: Tiroid uyarıcı hormon
UA: Umbilikal arter
UADV: Umbilikal arter Doppler kan akışı hız ölçümü
UA-PI: Umbilikal arter pulsallite indeksi
UtA-PI: Uterin arter pulsallite indeksi
USG: Ultrason
v.b: Ve benzeri

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

WHO: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Preeklampside spiral arterlerin, sitotrofoblastlarca yetersiz invazyonu.....	11
Şekil 2. Preeklampside yetersiz remodeling.....	13
Şekil 3. Preeklampside endotel hasarı.....	15
Şekil 4. Preeklampsisi patogenezi.....	16
Şekil 5. Preeklampsisi patogenezi.....	19
Şekil 6. PAPP-A(mIU/ml) ve PAPP-A (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi.....	44
Şekil 7. β -hCG (ng/ml) ve β -hCG (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gebeliğin hipertansif hastalıklarında temel sınıflandırma.....	4
Tablo 2. Preeklampsi tanı kriterleri.....	6
Tablo 3. Şiddetli preeklampsi tanı kriterleri.....	7
Tablo 4. Preeklampsi için yüksek riskli faktörler.....	8
Tablo 5. Preeklampsi için orta riskli faktörler.....	8
Tablo 6. FGR tanı kriterleri.....	34
Tablo 7. Sosyodemografik Veriler.....	40
Tablo 8. Laboratuvar Parametreleri.....	41
Tablo 9. Obstetrik Sonuçlar.....	42
Tablo 10. Fetal Sonuçlar.....	43
Tablo 11. İkili Test Parametreleri.....	44
Tablo 12. İlk trimester tarama testlerinde ölçülen PAPP-A değerlerinin, FGR vakalarını tespit etmedeki tanısal performansı.....	45
Tablo 13. İlk trimester tarama testlerinde ölçülen β -hCG değerlerinin, preeklampsi vakalarını tespit etmedeki tanısal performansı.....	46

ÖZET

Amaç: İlk trimester tarama testlerindeki biyokimyasal belirteçlerin kromozomal ve yapısal anomali riskini belirlemekle birlikte, gebelik komplikasyonlarının öngörüsünde de faydalı olabileceği anlaşılmıştır. Birinci trimester taramasında serum gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), serbest insan koryonik gonadotropin- β (serbest β hCG) ve fetal nukal translusensi kalınlığı (NT) ölçülmektedir. Bu çalışmanın amacı, birinci trimester tarama testi parametrelerinin preeklampsi (PE) ve fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) olguları ile ilişkisi ve öngörüdeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2020-Eylül 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde doğum yapan ve çalışma kriterlerini karşılayan preeklampsi tanılı 52, fetal büyüme kısıtlılığı tanılı 101 ve sağlıklı gebeliği olan 285 hasta tespit edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. 1. Trimester tarama testinde bakılan serum PAPP-A, β -hCG düzeyleri ve NT ölçümleri karşılaştırılarak PE ve FGR ön görülebilirliği araştırılmıştır.

Bulgular: Grupların demografik verileri (yaş, gravida, abortus, ek hastalıklar, sigara kullanımı, IVF ile gebelik) benzer izlendi. PE, FGR ve kontrol grupları ortalama NT mm, NT MoM, ortanca PAPP-A (mIU/ml), β -hCG (ng/ml) ve CRL mm değerleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). PAPP-A MoM değeri gruplar arasında farklılık gösterdi. ($p=0,001$) Posthoc analize göre subgrup karşılaştırmada FGR grubu PAPP-A MoM değeri PE grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak az izlendi ($p=0,001$). FGR grubu PAPP-A MoM değeri kontrol grubuna göre de istatistiksel anlamlı olarak az izlendi. ($p=0,009$) PE ile kontrol grubu birbirine benzerdi ($p=1,00$). β -hCG MoM değeri gruplar arasında farklılık gösterdi ($p=0,017$). Posthoc analize göre subgrup karşılaştırmada fark FGR ile PE grubu arasında izlendi ($p=0,013$). PE grubunda β -hCG MoM değeri FGR grubuna göre anlamlı yüksek izlendi. FGR ile kontrol ve PE ile kontrol grupları birbirine benzer izlendi. (sırasıyla $p=0,605$, $p=0,073$).

Sonuç: İlk trimester maternal serum PAPP-A MoM seviyeleri düşüklüğü gebeliğin ileri haftalarında gelişen FGR ile, β -hCG MoM seviyeleri yüksekliği gebeliğin ileri haftalarında gelişen PE ile ilişkilidir ve tarama testi parametreleri olarak yol gösterici olabilirler. Ancak FGR ve PE'yi öngörmeye tek parametre olarak kullanımlarının yeterli tanısal değeri yoktur. PAPP-A MoM seviyeleri düşük, β -hCG MoM seviyeleri yüksek tespit edilen vakaları gebeliğin ilerleyen zamanlarında yakından takip etmek faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Fetal büyüme kısıtlılığı, Birinci trimester tarama testi, PAPP-A, β -hCG, Nukal Translusensi

ABSTRACT

Objective: It has been understood that biochemical markers in first trimester screening tests can be useful in determining the risk of chromosomal and structural anomalies, as well as in predicting pregnancy complications. In the first trimester screening, serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), free human chorionic gonadotropin- β (free β hCG) and fetal nuchal translucency thickness (NT) are measured. The aim of this study is to investigate the relationship of first trimester screening test parameters with preeclampsia (PE) and fetal growth restriction (FGR) cases and their effectiveness in prediction.

Materials Methods: Between January 2020 and September 2023, 52 patients diagnosed with preeclampsia, 101 patients with fetal growth restriction, and 285 patients with healthy pregnancies who gave birth at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital and met the study criteria were identified. The patients' files were scanned retrospectively. The predictability of PE and FGR was investigated by comparing serum PAPP-A, β -hCG levels and NT measurements measured in the 1st Trimester screening test.

Results: The demographic data of the groups (age, gravida, abortion, comorbidities, smoking, pregnancy with IVF) were similar. No significant difference was observed between the mean NT mm, NT MoM, median PAPP-A (mIU/ml), β -hCG (ng/ml) and CRL mm values of the PE, FGR and control groups ($p > 0.05$). PAPP-A MoM value differed between groups ($p = 0.001$) According to posthoc analysis, in the subgroup comparison, the PAPP-A MoM value in the FGR group was statistically significantly lower than the PE group ($p = 0.001$). The PAPP-A MoM value in the FGR group was statistically significantly lower than the control group. ($p = 0.009$) PE and control groups were similar ($p = 1.00$). β -hCG MoM value differed between groups ($p = 0.017$). According to posthoc analysis, the difference in subgroup comparison was observed between the FGR and PE groups ($p = 0.013$). β -hCG MoM value was observed to be significantly higher in the PE group compared to the FGR group. FGR and control and PE and control groups were similar to each other. ($p = 0.605$, $p = 0.073$ respectively).

Conclusion: Low first trimester maternal serum PAPP-A MoM levels are associated with FGR developing in the later weeks of pregnancy, and high β -hCG MoM levels are associated with PE developing in the later weeks of pregnancy, and they can be guiding as screening test parameters. However, their use as the only parameter in predicting FGR and PE

does not have sufficient diagnostic value. It would be useful to closely follow cases with low PAPP-A MoM levels and high β -hCG MoM levels later in pregnancy.

Keywords: Preeclampsia, Fetal growth restriction, First trimester screening test, PAPP-A, β -hCG, Nuchal Translucency

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi; gebelerin %2-8'ini etkileyen, çoklu sistem tutulumuna sebep olan bir patolojidir. Özellikle erken başlangıçlı preeklampsi, dünya çapında önemli bir maternal ve perinatal morbidite ve mortalite sebebidir.[1]

20. Gebelik haftası ve üzerinde 4 saat arayla yapılan ölçümlerde tansiyonun en az 140/90mmHg(milimetre civa) ve üzerinde izlenmesi; buna ek olarak proteinüri, yeni başlayan trombositopeni, renal yetmezlik, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, serebral ödem veya görme bozukluklarından herhangi birinin olması preeklampsi olarak tanımlanmaktadır.[2]

Preeklampsi maternal karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, abruptio plasenta, serebral ödem, HELLP(hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet) sendromu, eklampsi ve ölüm gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bebekte yol açtığı komplikasyonlar ise fetal büyüme kısıtlılığı(FBK/FGR), asfiksi, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve ölümdür.[3]

Preeklampsi, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmasına rağmen etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı genetik, demografik, diyetsel ve çevresel risk faktörlerinin; plasental gelişimdeki, vaskularizasyonundaki düzensizliklere, kusurlu plasentasyona ve azalmış uteroplental perfüzyon basıncına neden olduğu düşünülmektedir. Bu yetersiz plasentasyon ve trofoblast invazyonunun, plasental iskemi/hipoksi ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir. [4]

FGR, sıklıkla plasental kaynaklı olmak üzere patolojik bir faktör nedeniyle fetüsün biyolojik büyüme potansiyeline ulaşamaması durumudur. Maternal, plasental, fetal veya genetik faktörler FGR'ye sebep olabilir. FGR sebep olan patolojiden bağımsız olarak; fetal oksijenasyon ve uteroplental akım yetersizliği sebebiyle oluşmaktadır. FGR insidansı gelişmekte olan ülkelerde %10, az gelişmiş ülkelerde %23 olarak tespit edilmiştir. Neonatal mortalite, fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden birisidir.[5]

FGR'nin tanımlanması zordur. Literatürde FGR için çeşitli tanımlar ve terminoloji kullanılmıştır. Klinik pratikte gebelik yaşına göre tahmini fetal ağırlığın(TFA) veya karın çevresi(AC) ölçümünün % 10 persantilin altında olması gebelik yaşına göre küçük bebek(SGA) olarak tanımlanır.[6]

FGR-SGA ayırımında tek başına biyometrik ölçümlerin kullanılmasına kıyasla çeşitli parametrelerin birlikte kullanılması; FGR ve komplikasyonlarının tespit oranlarını iyileştirmektedir. Bunlar parametreler arasında büyüme yörüngesinde azalmayı gösteren sıralı ultrason ölçümleri, doppler dalga analizi (umbilikal arter/UA, fetal orta serebral arter/MCA, duktus venosus/DV) ve serum biyobelirteçleri bulunmaktadır.[7]

FGR izlenen fetüslerde fetal ölüm, neonatal ölüm ve neonatal morbidite, doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun olan yenidoğanlara göre daha yaygın izlenmektedir. [8] Yaygın izlenen neonatal morbiditeler arasında respiratuar distress sendromu, prematür retinopatisi ve sepsis bulunmaktadır. Erken doğum ve şiddetli FGR'nin birlikte izlendiği durumlar, uzun vadeli nörogelişimsel bozukluk ve bozulmuş bilişsel performans riskini artırır. [9]

Yapılan çalışmalarda ilk trimester tarama testlerindeki biyokimyasal belirteçlerin kromozomal ve yapısal anomali riskini belirlemekle birlikte, gebelik komplikasyonlarının öngörüsünde de faydalı olabileceği anlaşılmıştır. Gebeliğin 11-14. Gebelik haftalarında ikili tarama testinde maternal serumda bakılan PAPP-A (pregnancy associated protein A) ve β -HCG (insan koryonik gonadotropini) ölçümlerinin fetal mortalite, preeklampsi, FGR, SGA, gestasyonel diyabetes mellitus(GDM) ve erken doğumu öngörmeye anlamlı olabileceği bulunmuştur. [10] Son yıllarda yapılan bir çalışmada ilk trimesterde serumda artan PAPP-A seviyelerinin plasenta akreata ile de anlamlı derecede ilişkili olduğu izlenmiştir.[11] Preeklampside, çalışılan çoğu modelde öngörücü biyobelirteç olarak kullanılan PAPP-A daha düşük seviyelerde izlenmiştir. [12] Çalışmaların çoğunda düşük PAPP-A ve β -HCG seviyeleri preeklampsi, FGR, erken doğum, spontan fetal kayıp, intrauterin fetal ölüm, erken membran rüptürü gibi obstetrik patolojiler ile ilişkilendirilmiştir. [13, 14] Bununla birlikte PAPP-A ve β -HCG seviyeleri ile kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamsız veya çelişkili bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. [15] [16]

Bu çalışmanın amacı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi takipli, doğumu bu hastanede gerçekleşen hastalarda ilk trimesterde ikili testte bakılan PAPP-A ve β -HCG seviyelerinin karşılaştırılarak; preeklampsi, FGR gelişen ve kontrol grubu hastalar arasında anlamlı bir fark izlenip izlenmediğinin tespit etmektir. Bu değerlerin FGR ve preeklampsi öngörüsünde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI TERMİNOLOJİ VE TANI

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, dünya genelinde önemli bir maternal ve perinatal mortalite ve morbidite nedenidir. Yüksek gelirli ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha az görülmekle birlikte anne ölümlerinin %16'sından gebeliğin hipertansif bozuklukları sorumlu tutulmaktadır.[3] Türkiye'de yapılan bir çalışmada tüm anne ölümlerinin %15,5'i gebeliğin hipertansif hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Bu ölümlerin en sık nedeni intrakraniyal kanama olarak tespit edilmiştir.[17]

Hipertansiyon tanısı, dört saat arayla en az iki tansiyon ölçümünde sistolik kan basıncının(SKB) 140 mmHg veya üzerinde ve/veya diastolik kan basıncının(DKB) 90 mmHg veya üzerinde ölçülmesi ile konulur.[2] Gebeliğin hipertansif hastalıkları, 2000 yılında Amerika'da Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı/National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy Çalışma Grubu tarafından sınıflandırılmıştır. Zamanla sınıflandırmada bazı bölümler değiştirilmiş olsa da, gebelikte hipertansif hastalıklar esas olarak 4 kategoriye ayrılır.[18]

- 1) Gestasyonel Hipertansiyon
- 2) Kronik Hipertansiyon
- 3) Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP
- 4) Kronik Hipertansiyon ile birlikte Süperempoze Preeklampsi

Tablo 1. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarında Temel Sınıflandırma[18]

Gestasyonel Hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none">❖ 20. Gebelik haftasından sonra 4 saat arayla en az 2 kez ölçülen SKB'nin ≥ 140 mmHg ve/veya DKB'nin ≥ 90 mmHg olması
Kronik Hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none">❖ Gebelik öncesi ya da gebelikte 20. Gebelik haftası öncesi 4 saat arayla en az 2 kez ölçülen SKB'nin ≥ 140mmHg ve/veya DKB'nin ≥ 90 mmHg olması (Gebelikte teşhis edilen ve postpartum 12 hafta ve üzerinde devam eden hipertansiyon da kronik hipertansiyon kabul edilir.)
Preeklampsi	<ul style="list-style-type: none">❖ 20. Gebelik haftasından sonra 4 saat arayla en az 2 kez ölçülen SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olması veya SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg olması <p style="text-align: center;">VE</p> <ul style="list-style-type: none">❖ Proteinüri olması (24 saatlik idrarda ≥ 300 miligram(mg)/spot idrarda protein/kreatinin oranının $\geq 0,3$ olması/ dipstickte 1+ proteinüri olması) <p>Proteinüri yoksa yeni başlayan hipertansiyon ile aşağıdakilerden birinin yeni başlaması;</p> <ul style="list-style-type: none">❖ Trombositopeni($<100.000/mm^3$(milimetre küp)❖ Renal yetmezlik(serum kreatin değeri>1.1 mg/dL(desilitre) veya serum kreatin konsantrasyonunun iki katına çıkması)❖ Bozulmuş karaciğer fonksiyonu(Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal konsantrasyonunun iki katına çıkması)❖ Pulmoner ödem❖ İlaça yanıtızsız ve alternatif tanılarla açıklanmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı veya vizüel semptomlar
Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi	<p>Kronik hipertansif olduğu bilinen gebe hastada aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı;</p> <ul style="list-style-type: none">❖ Kontrol altında olan kan basıncında ani artış olması ya da mevcut antihipertansif tedavinin yetersiz kalması ve tedavinin yeniden düzenlenmesinin gerekmesi❖ 20.Gebelik haftasından sonra ya da postpartum preeklampsi ile uyumlu yeni end-organ hasarı bulgularının ortaya çıkması❖ Gebe hastada yeni başlangıçlı proteinüri olması ya da proteinüri miktarında ani bir artış izlenmesi

2.2. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Bilinen tansiyon yüksekliği olmayan gebede, 20. Gebelik haftasından sonra 4 saat arayla en az 2 kez ölçülen kan basıncının $\geq 140/90$ olması 'gestasyonel hipertansiyon' olarak tanımlanır. Gestasyonel hipertansiyonda proteinüri ve end organ hasarı izlenmez, tansiyon yüksekliği postpartum 12 haftadan uzun sürmez.

Gestasyonel hipertansiyon tanısı tüm gebeliklerin %5-10'unda teşhis edilmektedir[19] Gestasyonel hipertansiyon teşhisi 24-35. gebelik haftalarında konulan hastaların %50'sinde preeklampsi gelişebilmektedir.[20]

2.3. KRONİK HİPERTANSİYON

Gebelikten önce mevcut olan ya da 20. Gebelik haftasından önce; 4 saat arayla en az 2 kez ölçülen kan basıncının $\geq 140/90$ olması 'Kronik Hipertansiyon' olarak tanımlanır. Postpartum 12 haftadan uzun süren hipertansiyon da kronik hipertansiyon kabul edilir.[2, 18]

Kronik hipertansiyon gebelerin %0.9-1.5'inde izlenir.[21] Kronik hipertansiyon tanılı gebelerin %13 ile %40'ı kronik hipertansiyon üzerine süperempoze olmuş preeklampsi geliştirebilir. [21]

2.4. KRONİK HİPERTANSİYONA SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ

Kronik hipertansiyon zemininde gelişir. Kronik hipertansiyon tanısı olan gebede;

- Kontrollü olan kan basıncında ani artma olması ya da halihazırda kullanılan antihipertansif tedavinin yeterli olmaması ve tedavinin yeniden planlanması ihtiyacı,
- 20. Gebelik haftasından sonra ya da postpartum; preeklampsi ile uyumlu olabilecek yeni gelişen end-organ hasarının (trombositopeni, renal yetmezlik, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi) oluşması,
- 20. Gebelik haftasından sonra yeni başlangıçlı proteinüri izlenmesi (24 saatlik idrarda proteinin ≥ 300 mg olması;spot idrarda protein/kreatinin oranının $\geq 0,3$ olması)

Kriterlerinden birinin bulunması 'Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi' olarak tanımlanır.

2.5.PREEKLAMPSİ

2.5.1.Tanı Kriterleri

Preeklampsi gebelerde izlenen, 20. gebelik haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyon ile ilişkili bir hastalıktır. Terme yakın gebelik haftalarında daha sık izlenmektedir. Preeklampsinin temelini hipertansiyon oluşturur. Proteinüri genelde eşlik ediyor olsa da preeklampsi proteinüri olmadan da izlenebilir. [2]

Tablo 2. Preeklampsi Tanı Kriterleri[2]

Kan Basıncı; <ul style="list-style-type: none">▪ Gebelik öncesi normotansif olan hastada 20. Gebelik haftasından sonra izlenen 4 saat arayla en az 2 kez ölçülen SKB'nin ≥ 140 mmHg ve/veya DKB'nin ≥ 90 mmHg olması <p style="text-align: center;">VEYA</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 1 kez ölçülen SKB'nin ≥ 160 mm Hg ve/veya DKB'nin ≥ 110 mm Hg veya daha fazla olması
Hipertansiyona Aşağıdaki Kriterlerden Birinin Eşlik Etmesi
Proteinüri; <ul style="list-style-type: none">▪ 24 saatte toplanan idrarda proteinin 300 mg veya daha fazla olması▪ Spot idrarda protein kreatinin oranının 0.3. mg/dL veya daha fazla olması▪ Dipstikte bakılan proteinin +1 olması (ancak diğer kantitatif yöntemlerin kullanılmadığı durumlarda bu yöntemle başvurulmalıdır)
Trombositopeni; Trombosit sayısının < 100.000 mm ³ olması
Renal yetmezlik; serum kreatin konsantrasyonunun 1,1 mg/dL'den büyük izlenmesi veya başka böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin değerinin iki katına çıkması
Karaciğer fonksiyonlarında bozulma; kanda transaminazların normal konsantrasyonların üst sınırının en az iki katına yükselmesi
Pulmoner Ödem
Baş Ağrısı; Alternatif tanılarla açıklanamayan, yeni başlangıçlı, devamlı ve analjeziklere yanıt vermeyen baş ağrısı
Vizual Semptomlar; başka bir sebeple açıklanmayan görmede bulanıklık, ışık çakması, fotofobi, skotom v.b.(ve benzeri) izlenmesi

“American College of Obstetricians and Gynecologist” (ACOG) 2013 yılında preeklampsiyi; şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi şeklinde sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmada proteinürinin zorunlu tanı kriteri olması kaldırılmıştır.[22] Aşağıdaki kriterlerden birinin olması ‘şiddetli preeklampsi’ tanısı koydurmakla birlikte morbidite ve mortalite riskini artırır.[2]

Tablo 3. Şiddetli Preeklampsi Tanı Kriterleri[2]

▪ Antihipertansif tedavinin başlanmadığı durumda 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde SKB \geq 160 mmHg ya da DKB \geq 110 mmHg olması
▪ Trombositopeni (Platelet sayısı 100.000/mm ³ un altında)
▪ Karaciğer fonksiyonlarının bozulması (Karaciğer enzimlerinin kan düzeylerinin normal sınırların iki kat üzerine çıkması), Başka bir tanı ile açıklanamayan süregelen şiddetli sağ üst kadrant ağrısının varlığı yada tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrının olması
▪ Progresif Böbrek Yetmezliğinin olması (Serum kreatinin konsantrasyonunun $>1,1$ mg/dL olması yada başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması)
▪ Pulmoner Ödem
▪ Yeni başlayan serebral ve görsel bozuklukların olması(bilinç bozukluğu, baş ağrısı,skotomlar, bulanık görme v.b)

Preeklampsi, hastalığın başlama zamanına göre 2 alt tipe sınıflandırılır.

1. Erken başlangıçlı preeklampsi (<34 .Gebelik haftasından önce ortaya çıkar)
2. Geç başlangıçlı preeklampsi (≥ 34 . Gebelik haftasından sonra ortaya çıkar)

Perinatal ölüm riski sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında, erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında 10 kat, geç başlangıçlılarda ise 2 kat yüksek bulunmuştur. [23]

2.5.2.İnsidans ve Epidemiyoloji

Preeklampsi, gebeliğin diğer hipertansif hastalıklarıyla birlikte dünya çapında maternal ve perinatal ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir.[3] Preeklampsi insidansı ve bununla birlikte maternal ve perinatal mortalite son on yılda anlamlı derecede artmıştır. Amerika’da, Afro Amerikalılar beyaz kadınlara oranla 3 kat daha fazla anne ölüm oranına ve daha yüksek preeklampsi insidansına sahiptir.[24] Preeklampsi gebeliklerin %2-8’ini komplike etmektedir.[1] Dünya genelinde veritabanı sistemleri taranarak yapılan bir çalışmada gebelerde preeklampsi % 4,6 ve eklampsi %1,4 izlenmiştir. [25]

Hipertansif hastalıklar gelişmekte olan ülkelerde ölü doğumların ve erken neonatal ölümlerin obstetrik kaynaklı en sık ikinci nedenidir. Preeklampside fetal mortalite gelişmekte

olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre üç kat, eklampside ise 4,5 kat daha yüksek görülmektedir.[26] Primipar gebelerde preeklampsi 1.5 ile 2 kat daha fazla izlenir.[27] Nullipar hastalarda preeklampsi insidansı %3 ila %10 izlenmiştir.. Multipar gebelerde ise %1.4 ile %4 arasında değişmektedir.[28] Türkiye’de meydana gelen anne ölümlerinin sebebi %24.9 kanama, %18.4 gebeliğe bağlı hipertansiyon, %4.6 enfeksiyon, %15.7 emboli, cerrahi komplikasyonlar, uterus rüptürü gibi diğer doğrudan nedenler olarak bildirilmektedir.[29]

2.5.3.Risk Faktörleri

Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü(NICE) 2019 kılavuzu, bir yüksek risk faktörünün veya birden fazla orta risk faktörünün varlığı durumunda gebeliğin 12. Haftasından doğuma kadar aspirin kullanılmasını önerir.[30]

Tablo 4. Preeklampsi İçin Yüksek Riskli Faktörler[30]

- Önceki gebelikte hipertansif hastalık öyküsü
- Kronik böbrek hastalığı
- Otoimmün hastalıklar(sistemik lupus eritematosiz, antifosfolipid antikor sendromu gibi)
- Tip 1 veya 2 Diyabet
- Kronik hipertansiyon

Tablo 5. Preeklampsi İçin Orta Riskli Faktörler[30]

- Nulliparite
- Maternal yaşı 40 ve üzerinde olması
- Gebelikler arası sürenin 10 yıldan fazla olması
- İlk muayenede vücut kitle indeksinin(BMI) 35kilogram/metrekare ve üzerinde izlenmesi
- Ailede preeklampsi öyküsünün bulunması
- Çoğul gebelik

Bunlarla birlikte preeklampsi riskini artıran ek klinik faktörler de bulunmaktadır. Bunlar arasında; ortalama arteriyel basıncın 15. gebelik haftasından önce yüksek izlenmesi, polikistik over sendromunun mevcut olması, uykuda solunum bozuklukları ve periodontal hastalıklar, idrar yolu enfeksiyonları, helicobacter pylori gibi çeşitli enfeksiyonlar bulunmaktadır. Erken gebelik haftalarında 5 gün ve üzerinde vajinal kanama, oosit donasyonu, in vitro fertilizasyon (IVF) gebeliği de preeklampsi riskini artırır.[31]

Ek biyokimyasal ve ultrason belirteçleri de preeklampsinin belirleyicileri olması açısından araştırılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir genom çapında ilişkilendirme

çalışması, fetal genomda fms benzeri tirozin kinaz-1 (Flt-1) lokusuna yakın bir varyantın preeklampsi gelişiminde rol oynadığını tanımladı.[32] Maternal kanda artmış Cell Free Fetal DNA bir diğer potansiyel belirteçtir ve semptomlar başlamadan önce belirlenebilir. [33]

Fetal ve biyokimyasal belirteçler arasında preeklampsiyi tanımlamada en umut verici plasental ve fetal biyobelirteçler arasında plasental büyüme faktörü (PIGF) ve çözünen Flt-1 bulunmaktadır. Preeklampsi ile yüksek serum trigliserit, kolesterol seviyeleri ve inflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein (CRP), İnterlökin(IL)-6, IL-8, tümör nekroz faktör(TNF)) arasında potansiyel ilişki olduğu ve preeklampsinin başlangıcından önce geldiği meta-analizler ile tanımlanmıştır.[34-37]

Ultrasonda(USG) uterin arter doppler çalışmaları çeşitli sonuçlar vermiştir. Yakın zamanlarda yapılan bir meta analiz 11-14. Gebelik haftaları arasında uterin arter doppler USG bakmanın preeklampsiyi, klinik risk faktörlerine benzer doğrulukta öngördüğünü göstermiştir.[38] Gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) gibi testlerin klinik risk tahmin modellerine dahil edilmesi, risk altındaki kadınların tespitinde pozitif prediktif değeri artırabilir.[39]

Annenin sigara içmesi, çeşitli olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen preeklampsi ile sigara arasında anlamlı bir negatif ilişki izlenmiştir. [40] ,

2.5.4.Patogenez

Preeklampsinin tanımlanmasından beri yaklaşık yüz yıl geçmiş olmasına rağmen patofizyolojisi ve etiyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır.[41] Kimi araştırmacılar preeklampsiyi ‘teorilerin hastalığı’ olarak isimlendirmiştir.[42]

Preeklampsi, patofizyolojisinden hem maternal faktörlerin hem de fetal/plasental faktörlerin sorumlu tutulduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Erken gebelik döneminde anormal plasental vaskülarizasyon, plasental yetersiz perfüzyon/hipoksi/iskemi ile kendini gösterebilir. Bu ise maternal sistemik endotel fonksiyonunu değiştiren ve hipertansiyonla birlikte hastalığın diğer belirtilerine (hematolojik, nörolojik, kardiyak, pulmoner, renal ve hepatik disfonksiyon) sebep olan antianjiyojenik faktörlerin maternal dolaşıma salınmasına yol açar.[43] Preeklampside etkenin plasenta olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur, fetus bulunması şart değildir. Fetusun olmadığı ancak koryonik villusların bulunduğu mol hidatiformda da preeklampsinin gelişebilmesi buna örnektir. Plasentanın ayrılması, yani doğum preeklampsiyi tedavi etmektedir. [44, 45]

Günümüzde preeklampsiye sebep olduğu düşünölen mekanizmalar temel olarak Őu başlıklar altında incelenir;

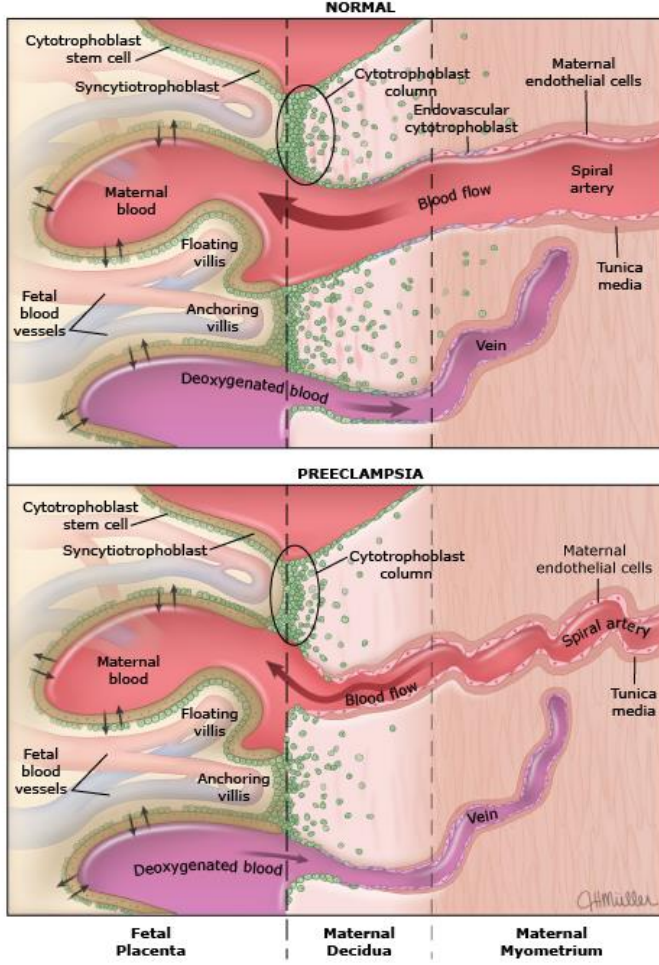
- ❖ Plasental implantasyonda anormal trofoblastik invazyon
- ❖ Endotel disfonksiyonu
- ❖ İmmunolojik faktörler
- ❖ Genetik faktörler ve epigenetik etki

2.5.4.a.Plasentanın Anormal Gelişimi

Spiral arterlerin anormal yeniden şekillenmesi; Spiral arterler gelişmekte olan plasenta ve fetüŐe kan sağlayan uterin arterin terminal dallarıdır.[44] Endometrium-miyometrium sınırındaki radyal arterlerden kaynaklanırlar. Menstrüel döngünün ikinci yarısında progesteronun etkisiyle gelişirler. Uterusta iyi gelişmiş elastik lamina tabakası bulunur. Bu tabaka, spiral arterlerin endometriyuma invazyonu ile geriler. Gebelik olmaması durumunda bu damarlar geriler ve menstrüel kanama sırasında da kaybolurlar.[46] Gebelik oluşması durumunda ise, plasentanın sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin hem endotelini hem de tunika muscularis media tabakasını istila etmek için desidua ve myometriumun bir kısmı boyunca göç ederler. Bunun sonucunda bu damarlar küçük kaslı arteriyollerden, düşük dirençli yüksek kapasitanslı damarlara dönüşür. Bu dönüşüm plasentaya kan akışını uterusun diğer bölgelerine göre büyük ölçüde kolaylaştırır.[44, 45] Spiral arterlerin yeniden şekillenmesi muhtemelen ilk trimesterin sonlarında başlar ve 18 ila 20. gebelik haftalarında tamamlanır. Ancak bu arterlerin trofoblast invazyonunun sona erdiği kesin gebelik yaşı net değildir.[43]

Preeklampside, sitotrofoblast hücreler spiral arterlerin desiduasını invaze ederken miyometriumuna nüfuz edemez. Spiral arterler, kas-elastik duvarın fibrinoid materyalle değiştirilmesiyle oluşturulan büyük, kıvrımlı vasküler kanallara dönüşemez. Spiral arterler küçük kalibreli dirençli damarlar olarak kalır, bu da plasental hipoperfüzyon ile sonuçlanır. Bu plasantasyon kusuru, ikinci trimesterde fetal ölüm, abruptio placentae, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması, erken doğum ve erken membran rüptürü gibi gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir.[47]

Şekil.1. Preeklampside spiral arterlerin, sitotrofoblastlarca yetersiz invazyonu[43]



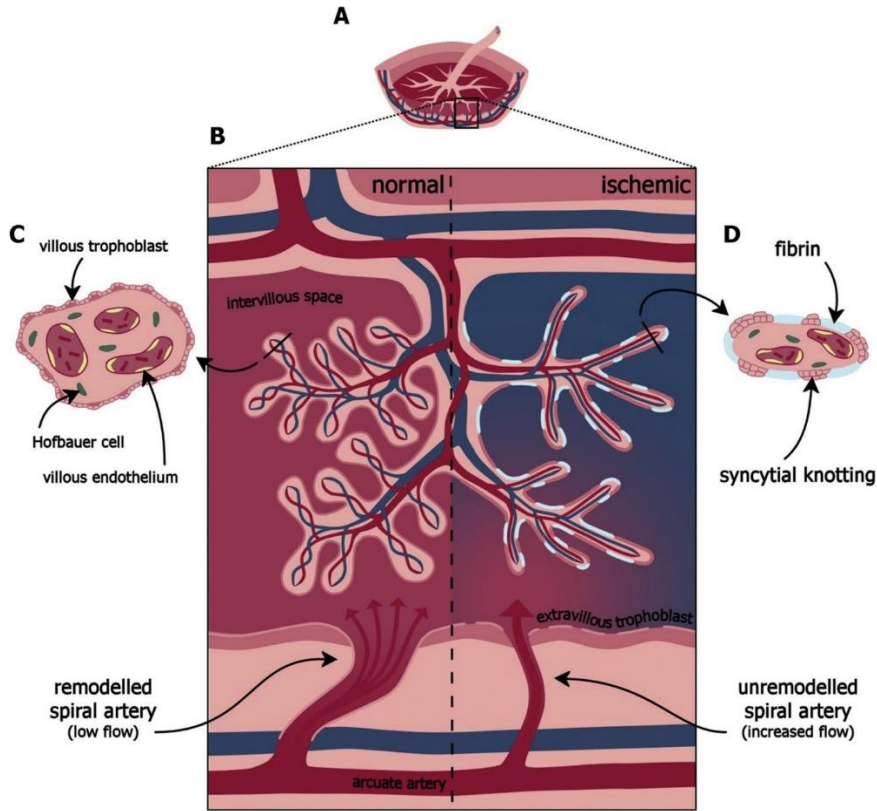
Kusurlu trofoblast farklılaşması; Spiral arterlere trofoblast invazyon anomalisinin bir başka sebebi de, trofoblastların kusurlu farklılaşması olabilir.[48] Endotelial invazyon esnasında trofoblast diferansiyasyonu için; sitokinler, adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks molekülleri, metalloproteinazlar, klas 1b majör doku uyumluluk kompleksi molekülü(MHC), doku uyumluluk lökosit antijeni(HLA-G) gibi pek çok farklı sınıf molekülün ekspresyonunda değişim izlenir.[49] Normal bir farklılaşmada psödoaskülogenez olarak isimlendirilen bir süreç takip edilir. Bu süreçte trofoblastların adezyon molekülü ekspresyonlarını; epitel hücre karakteristiğinden (integrin alfa6/beta1,alfav/beta5 ve E-kaderin) endotel hücre karakteristiğine (integrin alfa1 / beta1, alfav / beta3 ve VE-kaderin) çevirdiği gözlenir. Preeklampside sitotrofoblastlar bu aşamaya özgü antijenlerin(integrin, kadherin ve immunoglobulin(Ig) süper aile üyeleri de dahil) normal düzeylerini eksprese etmekte başarısızdırlar. Bu başarısızlığın sitotrofoblastların farklılaşma ve invazyon yeteneğini bozduğu tahmin edilmektedir.[45]

Plasental hipoperfüzyon, hipoksi, iskemi; Anormal plasental gelişimin hem nedeni hem de sonucu olarak hipoperfüzyon izlenebilir. Uteroplasental kan akımının mekanik olarak azaltıldığı bazı hayvan modellerinde; azalmış plasental perfüzyon ve preeklampsi ilişkisi doğrulanmıştır.[50] Vasküler yetersizlik varlığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, edinilmiş veya kalıtsal trombofililer, renal hastalıklar gibi) da preeklampsi riskini arttırmaktadır. [51] Plasental kan akımını arttırmadan plasental hacmin arttığı durumlarda (ikiz-üçüz gebelikler, hidrops fetalis, diyabet, mol hidatiform gibi) da göreceli plasental iskemi meydana gelebilir. Bu da preeklampsi ile ilişkilidir.[51, 52]

Uterusun anormal kanlanması sebebiyle gelişen hipoperfüzyon, gebelik haftası ilerledikçe daha belirgin olur. Zamanla plasentada aterosiz, fibrinoid nekroz, tromboz, enfarktüs gelişir. Plasental incelemede, her preeklampitik hastanın morfolojisi aynı izlenmese de hastalığın erken başlaması ve şiddeti ile patolojilerin varlığı ilişkilidir.[53] Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi, preeklampsi patogenezinde temel bileşenlerdir. Ve gebelik ilerledikçe, maternal dolaşımdaki proanjiyojenik(vasküler endotelial büyüme faktörünü(VEGF) ve plasental büyüme faktörünü (PIGF)) ve antianjiyojenik(çözünür Flt-1, endoglin) faktörler arasındaki denge antianjiyojenik faktörler lehine bozulur. Bu da yaygın maternal vasküler inflamasyon, endotel disfonksiyonu, vasküler hasara ve hipertansiyon, proteinüri gibi preeklampsinin diğer klinik belirtilerinin görülmesi ile sonuçlanır.[54-56]

Desidual patoloji; Koryon villus örneklerinin mikroarray çalışmaları bozulmuş desidualizasyonun varlığını ortaya çıkarmıştır. [57] Preeklampsi kadınlardan alınan desidual hücrelerin sFLT-1'i aşırı eksprese ettiği izlenmiştir. Bu da implantasyon döneminde antianjiyojenik faktörlerin yetersiz baskılanmasının sığ implantasyona yol açabileceğini düşündürmektedir.[58]

Şekil.2. Preeklampside yetersiz remodeling [59]



2.5.4.b. İnflamasyon

Normal gebeliklerde termde gözlenen maternal inflamasyon bulguları preeklampside daha abartılı olarak izlenir. Dolaşımdaki sinsitiyotrofoblast kalıntılarının maternal inflamasyona ve maternal sendromun bazı özelliklerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[60, 61] Maternal dolaşıma salınan cell-free DNA'nın da preeklampsinin sistemik inflamatuvar yanıtını yönlendirmede rol oynayabileceği varsayılmaktadır. Plasental hipoksi, plasental nekrozu ve apoptozu artırır. Bu da cell-free DNA'nın maternal dolaşıma salınmasını sağlar. Cell-free DNA artışı, sFlt1 artışı ile de ilişkili izlenmiştir. İnflamatuvar durumun, sFlt1 ve endoglin gibi toksik faktörlere karşı vasküler endotel duyarlılığı da artırmasının kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte olası olduğu düşünülmektedir.[62-64]

Ayrıca maternal bir enfeksiyon da sistemik inflamatuvar yanıtı indükleyebilir. 49 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde idrar yolu enfeksiyonu ve peridontal hastalığı olan gebelerde preeklampsi riskinin artmış tespit edildiği bildirilmiştir.[65]

2.5.4.c. Artmış Anjiyotensin II Duyarlılığı

Preeklampside anjiyotensin II duyarlılığının arttığı tahmin edilmektedir. [66] Bu duyarlılık artışı, preeklampside bradikinin reseptör upregülasyonu ile ilişkili olabilir. Upregülasyon, anjiyotensin II tip I reseptörleri (AT1) ile bradikinin reseptörlerinin heterodimerizasyonuna sebep olduğu, bunun da anjiyotensin II'ye yanıtı arttırdığı gösterilmiştir. [67] Preeklampsili hastalarda AT-1 reseptör agonistleri artmış olarak izlenmiştir. Anjiyotensin II'nin, AT-1 için endojen ligand olması sebebiyle bu reseptörün oto-antikorlar tarafından aktivasyonu; hipertansiyonu ve vasküler hasarı indükleyebilir. [68, 69]

2.5.4.d. Kompleman Aktivasyonu

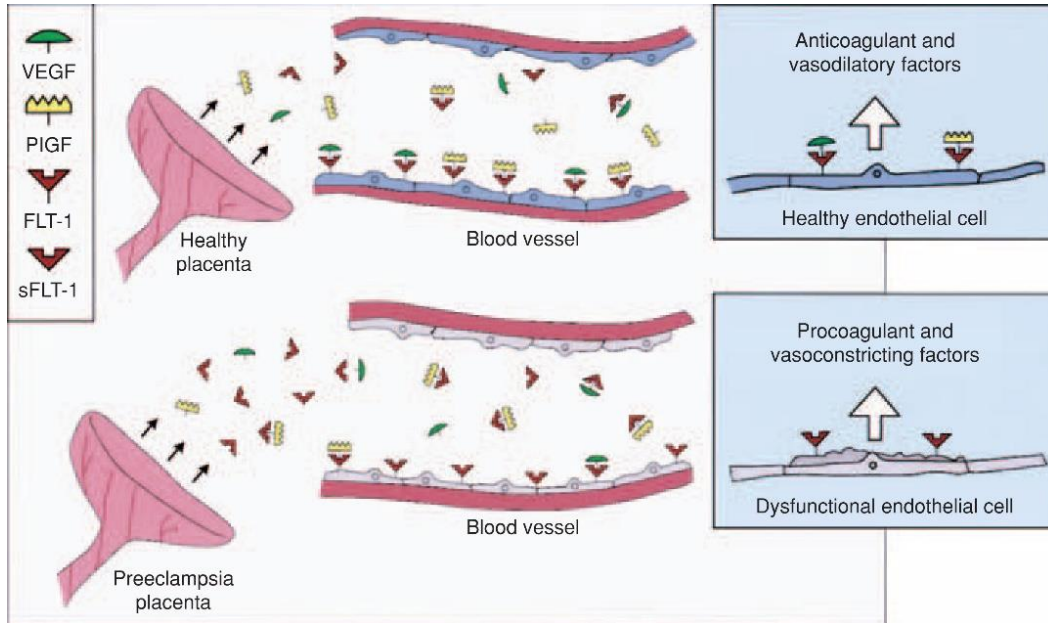
Kompleman düzensizliğinin/aktivasyonunun preeklampsi patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır.[70] Preeklampsi; sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu gibi otoimmün hastalıkları olan gebelerde daha yaygın izlenmektedir. [71, 72] Bu hastalıklara sahip gebelerin plasentalarında klasik kompleman yolunun aktivasyonu gözlenmiştir. [73] Önceden otoimmün hastalığı olmayan kadınlarda preeklampsiye yatkınlığa, kompleman düzenleyici proteinlerdeki mutasyonların sebep olduğu gösterilmiştir. [74]

2.5.4.e.Endotel Disfonksiyonu

Preeklampsinin klinik özellikleri, yaygın endotel disfonksiyonu ve bu disfonksiyona klinik yanıtlar şeklinde açıklanabilir.[75] Endotel tabakasının diğer işlevlerinin yanı sıra karmaşık metabolik ve salgılama işlevleri de mevcuttur. Bu özelliklerinin birçoğunun preeklampsinin patofizyolojisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Preeklampsili hastalarda endotel hücre hasarının mevcut olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Ödem ve glomerüler kapiller protein kaçağı gibi klinik bulgular yine endotelin transport görevindeki bozulmalar sonucu gerçekleşir. Preeklamptik hastaların kanında; endotel hücre hasarında salınımı artan faktör VIII antijeni ve fibronektinin artmış izlenmesi de bu hasarın biyokimyasal kanıtı olarak değerlendirilmiştir.[76] Plasentasnın anjiyogenezinde, plasenta tarafından salınan çeşitli proanjiogenik (VEGF, PlGF) ve antianjiogenik(sFlt-1) faktörler arasındaki denge önemli rol oynar. Dengenin antianjiogenik faktörler lehine bozulması sistemik endotel disfonksiyonuna neden olur. VEGF anjiyogenezde önemli bir role sahip olan endotelial spesifik bir mitojendir. Çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1 veya sVEGFR-1) ise VEGF ve PlGF'e karşı dolaşımdaki doğal bir antagonisttir.[77]

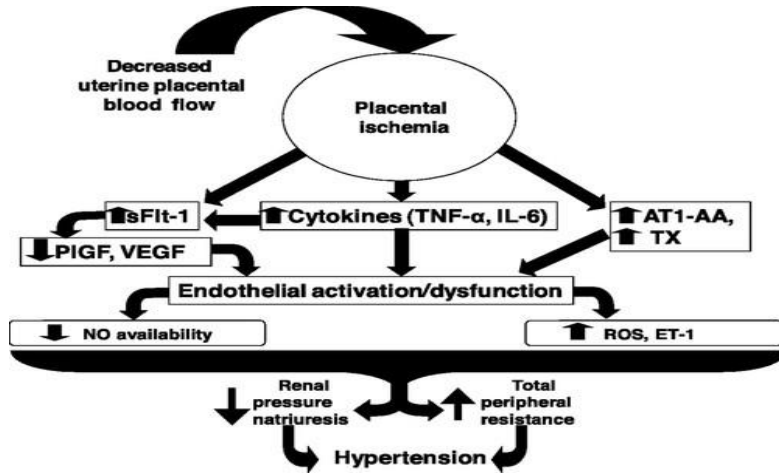
sFlt-1, dolaşımdaki VEGF ve PlGF'nin proanjiyojenik biyolojik aktivitesini, onlara bağlanarak ve endojen reseptörleri ile etkileşimlerini önleyerek antagonize eder. Preeklampitik hastalarda normotansif kontrol grupları ile karşılaştırıldığında dolaşımdaki sFlt-1 düzeyleri artmış, serbest VEGF ve serbest PlGF düzeyleri azalmış olarak izlenmiştir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında preeklampitik hastaların serum sFlt-1 konsantrasyonundaki fark, hastalığın klinik prezentasyonundan beş hafta önce belirgin izlenmiştir. PlGF ve VEGF seviyeleri ise sFlt-1'deki artışla eşzamanlı olarak düşük izlendi. [64] Yapılan bir başka çalışmada gebe sıçanlara sFlt-1 uygulanmıştır. sFlt-1 uygulanmasının sıçanlarda preeklampsinin klasik lezyonları olan albuminüri, hipertansiyon ve glomerüler endoteldeki patolojik değişikliklerini indüklediği gösterilmiştir. [78]

Şekil.3. Preeklampside endotel hasarı [79]



Tüm bunlarla birlikte, plasenta tarafından artan sFlt-1 üretiminin tetikleyicisi net olarak bilinmemektedir. En olası tetikleyici plasental iskemidir. Perfüzyonu azalan hipoksik plasentanın, sFlt-1, sitokinler ve muhtemelen anjiyotensin II tip 1 reseptör otoantikorları gibi molekülleri sentezlediği ve serbestlediği düşünülmektedir. Sentezlenen bu moleküllerin; böbrek v.b organ damarlarında maternal endotelin yaygın aktivasyonunu, disfonksiyonunu indüklediği ve sonuçta hipertansiyonla birlikte end organ hasarlarına neden olduğu düşünülmektedir.[80]

Şekil.4. Preeklampsia patogenezi [80]



Preeklampsideki sistemik endotel disfonksiyonunun patogenezinde sFlt-1 dışında sinerjik faktörlerin de rol oynaması muhtemeldir. [81] Bu muhtemel faktörlerin içinde bulunan çözünür endoglin anti-anjiyojenik bir proteindir. Vasküler endotelden ve sinsitiyotrofoblastların hücre zarlarından eksprese edilir. Büyüme faktörü (TGF)-beta'yı dönüştüren koreseptördür. Endoglinin sFlt-1 ile kesin ilişkisi bilinmemekle birlikte, hem serbest endoglin hem de sFlt-1'in ayrı mekanizmalar yoluyla maternal sendromun patogenezinde katkıda bulunduğu görülmüştür. [81]

2.5.4.f. İmmünolojik Faktörler

Gebelikte özgün bir fizyoloji mevcuttur. Genomunun yarısını anneden diğer yarısını da babadan alması sebebiyle fetus, annenin bağışıklık sistemi için yarı allojeniktir. Gebelik bu anlamda allograft nakline benzemektedir. Bu yüzden fetal reddi önlemek için gebelikte bir tolerans sisteminin gelişmesi gerekmektedir.[82] . Fetal tolerans; fetal survey, gelişme ve term gebelik açısından çok önemlidir. Ayrıca fetal alloantijenlere karşı anne toleransında değişikliğin, bozulmuş plasentasyona ve genel olarak preeklampsiyeye sebep olduğu öne sürülmektedir.[83] Preeklampside immünolojik faktörlere odaklanması, paternal / fetal antijenlere önceden maruz kalmanın preeklampsiyeye karşı koruma sağladığının gözlenmesi nedeniyledir.[84]

Yapılan çalışmalarda nulliparların, gebelikler arasında partner değiştirenlerin, gebelikler arası zamanın uzadığı durumların, bariyer kontrasepsiyon kullananların, aynı sperm donörü ile IVF'in ilk döngüsünde gebe kalanların, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla gebe kalan kadınların; paternal antijenlere daha az maruz kaldığı ve bu azalmış maruziyetin preeklampsia gelişme riskini arttırdığı izlenmiştir. Ayrıca, meta-analizler, oosit

bağışıyla gebe kalan kadınların, diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadınlara göre iki kattan fazla, doğal gebe kalan kadınlara göre dört kattan fazla preeklampsi oranına sahip olduğunu bulmuştur. Bu sonuçlar anne ve fetus arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsi patogeneğinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir.[85, 86]

Preeklampitik kadınlarda organ reddinde gözlenenlere benzer immünolojik anormallikler gözlenmiştir.[87] Bağışıklıkta yer alan genler arasında, klasik olmayan bir 'insan lökosit antijeni' (HLA) Ib sınıfına ait, fetusun maternal toleransında rol oynadığı düşünülen, immünmodülatör özellikli HLA-G molekülü bulunmaktadır. Gebelikte HLA-G maternal-fetal arayüzde, fetal ekstravillöz sitotrofoblast hücrelerince salgılanmaktadır. Gebelikte maternal periferik kanında yüksek seviyelerde çözünür HLA-G izlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalar HLA-G'nin preeklampsi patogeneğinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Gebelikte ölçülen çözünür HLA-G seviyelerinin, daha sonra preeklampsi geçiren kadınlarda, komplike olmayan gebelikleri olan kadınlara göre anlamlı derecede daha düşük izlenmesi bu görüşü desteklemektedir. [88]

Naturel killer (NK) hücreleri; HLA sınıf I molekülleri tanıyan çeşitli reseptörleri (CD94,KIR,ILT) eksprese eder. Bu NK hücreleri ekstravillöz trofoblast hücreleri ile temas halinde maternal desiduaya sızarlar. NK hücreleri ve ekstravillöz trofoblast hücreleri arasındaki etkileşimin plasental implantasyonu düzenlediği varsayılmaktadır. Maternal fetal arayüzdeki düzeyinin immun toleransı düzenlediği ve inflamatuvar immun yanıtı azalttığı düşünülen bir diğer düzenleyici de özel bir CD4 T hücresi alt kümesi olan düzenleyici T hücreleridir (Treg). Preeklampside bu Treg hücrelerinin plaseenta ve sistemik dolaşımında azaldığı izlenmiştir. Preeklampside maternal ve paternal genlerin uyumsuzluğu sonucu, artmış NK hücre aktivitesi, azalmış T reg ve diğer immün yanıt araçları ile anormal plasentasyon geliştiği düşünülmektedir.[43, 87, 89, 90]

2.5.4.g.Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin preeklampsinin ve muhtemelen gebelik hipertansiyonunun etiolojisinde önemli olduğu bilinmektedir ancak gerçek risk lokusları çoğunlukla bilinmemektedir.[91, 92] Preeklampsinin genetik geçişe yatkınlığı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Önceki partnerinin gebeliğinde preeklampsi izlenen bir erkekten hamile kalan bir kadının, önceki partnerinin gebeliği normotansif izlenen bir erkekten hamile kalan kadına göre preeklampsi riski daha yüksek izlenmiştir.[93] Preeklampsi ile komplike bir gebelik sonucu doğan erkek ve kadınların preeklampsi komplike bir gebeliğe sahip olma olasılıkları, böyle bir öyküsü olmayan erkek ve kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. [94, 95] Önceki gebelikte preeklampsi geçiren kadınlarda preeklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir.[96] Ailesinde preeklampsi öyküsü olan primigravid kadınların, böyle bir öyküsü olmayan primigravid kadınlara göre daha yüksek preeklampsi geliştirme riskine sahip olduğu gösterilmiştir. [97, 98] Preeklampsi kadınlarda kızlarında preeklampsi riski %20 ila %40; kız kardeşlerinde %11 ila %37; ikiz kardeşlerinde %22 ila %47 arasında olduğu belirtilmiştir. [99]

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, genom çapında ilk anlamlı duyarlılık lokusunu Rs4769613 ortaya koymuştur. Bu lokus sFlt-1'i kodlayan FLT1 genine yakındır ve bu proteinin plasental izoformuna, preeklampsi patolojisinde rol oynamasında biyolojik destek sağladığı düşünülmektedir. [32] Preeklampsi ile ilişkili olması muhtemel genler(polimorfizm) arasında MTHFR(C677T), F5(Leiden), AGT(M235T), HLA (çeşitli), NOS3 (Glu 298 Asp), F2(G20210A), ACE(I/Datİntron16), CTLA4, LPL, SERPINE 1, GNA promoter bulunmaktadır.[100]

2.5.4.h.Çevresel ve Maternal Faktörler

Çeşitli diyet ve yaşam tarzı faktörleri, preeklampsi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bunlardan biri de düşük kalsiyum alımıdır. Kesin olmamakla birlikte diyetle düşük kalsiyum alımı preeklampsi ve hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir. [101] Maternal yüksek vücut kitle indeksi(VKİ/BMI) de preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur.[102] Yüksek VKİ'nin kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonunu ve preeklampsiye duyarlılığı arttırdığı düşünülmektedir. [103]

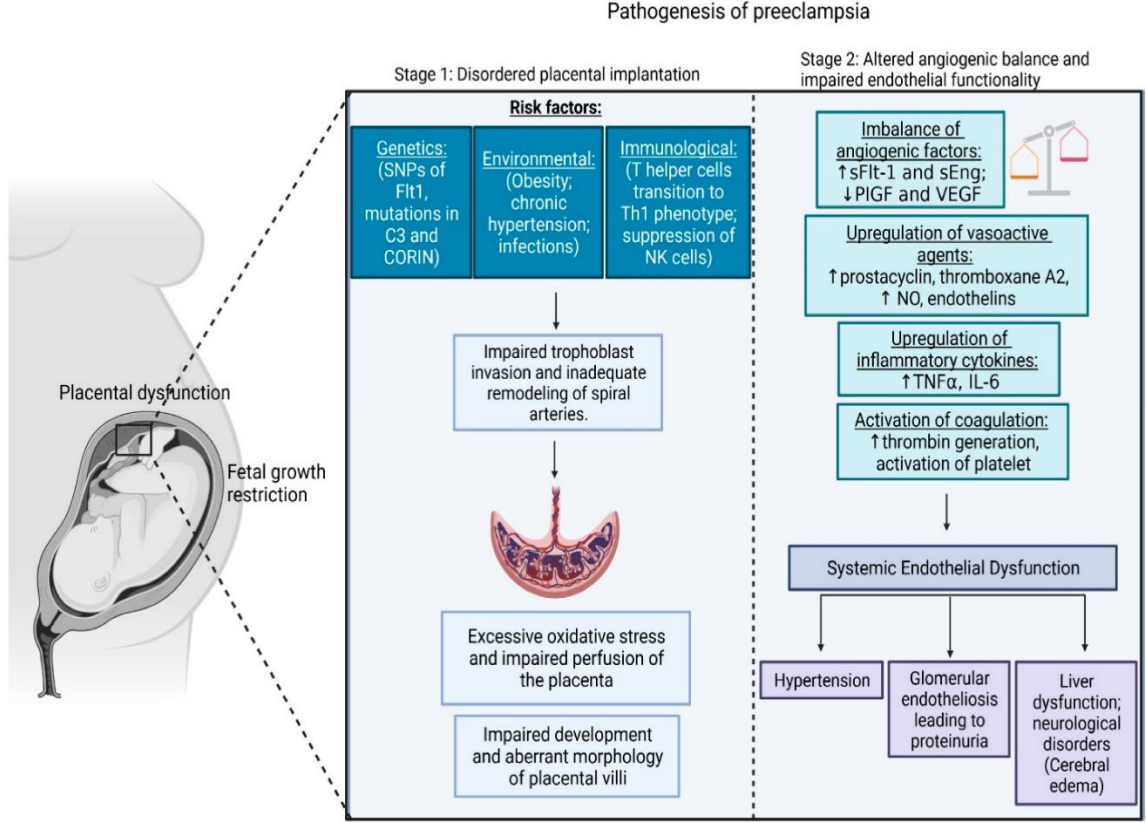
2.5.5.Patofizyoloji

Plasental bir hastalık olan preeklampsi temel olarak 2 aşamada ilerler:

1. İlk trimesterin başlarında izlenen anormal plasentasyon

2. İkinci ve üçüncü trimesterlerin sonlarındaki, antianjiyogenik faktörlerin fazlalığı ile görülen “maternal sendrom”[104]

Şekil.5. Preeklampsi Patogenezi[105]



Aşama 1: Anormal Plasentasyon

Anormal plasentasyon mekanizması tartışmalı olsa da hayvan modelleri, hipertansiyonu ve çoklu organ yetmezliğini uteroplasental iskeminin tetiklediğini göstermiştir. [106] İlk aşamada gözlenen plasental fonksiyon bozukluğu için insanda hiçbiri kesin kanıtlanmamış olmakla birlikte oksidatif stres, anne-fetal arayüzdeki anormal doğal NK'lar, genetik ve çevresel faktörler dahil olmak üzere bir dizi teori önerilmiştir. Bununla birlikte anormal plasentasyona dolaşımda iltihaplanma, endotel disfonksiyonu ve sistemik hastalıkla sonuçlanan; çözünebilir toksik faktörlerin salınmasına yol açtığını destekleyen önemli bulgular mevcuttur. [104]

Preeklampsili gebede; normal plasental implantasyon sırasında izlenen sitotrofoblastların spiral arterlere göç etmesi, myometriuma kadar invazyonu sonucu spiral

arteriollerde oluşan yüksek kapasitanslı yeniden şekillenme yetersiz izlenir. Bu da plasental iskemiye yol açar. Spiral arterlerin düşük kapasitansı ateroza eğilimi arttırır. Damar lümeni içinde lipid yüklü makrofajların varlığı, fibrinoid nekroz ve mononükleer perivasküler infiltrasyon izlenir. Tüm bunlar plasental akımın daha da bozulmasına yol açarak iskemide artışa ve annede preeklamsi kliniğine yol açarlar. [45, 47, 107]

Desidual vaskülopati, fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklamsi de dahil plasental yetmezlik patolojilerinde yaygın izlenen bir lezyondur. Desidual vaskülopati kötü klinik sonuçların daha da kötüleşmesine, DKB'nın daha yüksek seyretmesine, böbrek fonksiyonlarının daha kötü izlenmesine ve perinatal fetal ölümün daha sık görülmesine neden olur. [108]

Anormal spiral arter invazyonu kaynaklı hipoksi ve reoksijenasyon oksidatif strese neden olabilir. Preeklampitik hastaların plasentalarında reaktif oksijen türleri üreten enzimler ve antioksidanlar arasında dengesizlik izlenir.[109] Hücrel oksijen yoksunluğunun belirteçleri olan HIF(Hipoksi ile indüklenebilir faktörler)1a ve 2a, proliferatif trofoblastlarda ve preeklampsili kadınların plasentalarında yüksek seviyelerde izlenmiştir.[110] Preeklampsili hastalarda normal hamileliği olan kadınlara kıyasla süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz ekspresyonunun azalmış olması plasental antioksidan mekanizmaların bozulduğu göstermektedir. [111] Oksidatif stres ayrıca sFLT1 gibi antianjiyogenik faktörlerin transkripsiyonunu da arttırır.[112]

Uterin NK preeklampside gözlenen anormal plasentasyonda rol oynayabilir. Periferik NK'ların aksine uterin NK sitotoksik değildir, tam aksine, desiduada uterin NK hücreleri plasentasyon derinliğini, spiral arter yeniden yapılanmasını ve trofoblastik invazyonu düzenlerler.[113, 114] Fetal-maternal arayüzdeki esas immünolojik rol oynayıcılar olarak; uterin NK'lar annenin katkı sağladığı kendi majör doku uyumluluk komplekslerini (MHC'ler) ve baba genotipinin katkı sağladığı kendine ait olmayan MHC'leri tanır. Spesifik olarak uterin NK, KIR'i (öldürücü hücre Ig benzeri reseptörleri) eksprese eder. Fetal invaziv ekstravillöz trofoblastlar da ana KIR ligandı olan polimorfik HLA-C (insan lökosit antijeni-C) MHC'leri eksprese eder.[115, 116] Her gebelikte plasentasyon başarısını etkileyebilecek benzersiz bir KIR (maternal) ve HLA-C (fetal) kombinasyonu mevcuttur. Buna maternal KIR ve HLA lokuslarının bağımsız ayrışması ve babamın ekstravillöz trofoblast HLA-C'ye katkısı sebep olur. Preeklampside bu mekanizmanın etkileendiği düşünülmektedir.[113]

Aşama 2: Maternal Sendromun Patogenezi

sFLT1, proanjiyogenik proteinler VEGF ve PlGF'ye bağlanıp bunların biyolojik aktivitesini inhibe ederek antianjiyogenik etkiler gösteren çözünür bir proteindir. VEGF, özellikle preeklampside etkilenen birincil organlar olan beyin, karaciğer ve glomerüllerdeki endotel hücre fonksiyonunun korunmasında önemlidir. VEGF ailesinin bir üyesi olan PlGF, anjiyogeneizde önemlidir. PlGF VEGFR2'ye değil selektif olarak VEGFR1/sFLT1'e bağlanır.[117, 118]

Preeklampside; endojen bir TGF- β 1 (dönüştürücü büyüme faktörü β 1) inhibitörü, antianjiyogenik bir faktör olan çözünebilir endoglin(sENG) , kadınların serumunda preeklampsinin klinik belirtilerinin başlamasından 2 ay önce yükseldiği gözlenmiştir. Değeri hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir ve doğumdan sonra düşer.[119] Sinsityal düğümler; apoptotik veya aktive edilmiş trofoblastlardan dökülen allojenik nano-mikropartiküllerdir. Normal gebelerin akciğerlerinde ve plazmasında izlenir. Preeklampside artış izlenir. sFLT1 ve endoglin açısından zengin olan sinsityotrofoblast mikropartikülleri ve eksozomları, inflamatuvar bir tepkiyi tetikleyebilir. İn vitro olarak, sinsityotrofoblast mikropartiküllerinin kültürlenmiş periferik kan mononükleer hücrelerini aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olduğu gözlenmiştir. [60, 120]

IL-10 T hücrelerinin Th (T yardımcı tip)2 fenotipine farklılaşmasını indükleyen bir sitokindir. Literatürde AT1-AA (anjiyotensin II reseptör 1 otoantikorları), plasental ROS ve Endotelin-1 gibi proinflamatuvar sitokinleri nötralize ederek maternal sendromu hafifleten bir sitokin olarak öne çıkmaktadır. [121] Preeklampitik hastalarda IL-10 ve proinflamatuvar sitokinler(dolaşımdaki NK'lar ve periferik kan mononükleer hücreleri de dahil) arasında bir dengesizlik izlenmektedir. Preeklampitik kadınların periferik kan mononükleer hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, azalmış IL-10 sekresyonu izlenmiştir. Bu azalma da T hücresi farklılaşmasının başarısız olmasına yol açabilir. Normal gebelik, T hücresi fenotipinin Th1'e göre Th2'ye doğru kayması ile karakterizedir. Pek çok çalışmada, preeklampside Th1 fenotipine doğru anormal bir kayma olduğu ve bu durumun yetersiz trofoblast istilasına yol açtığını bildirmiştir. [122-124] Preeklampsinin patogenezinde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde değişiklikler olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur. Birçok çalışma, normal gebelikle karşılaştırıldığında preeklampside dolaşımdaki renin ve anjiyotensin II'nin azalmış olmasına rağmen, preeklampsi başlangıcından öncesinde anjiyotensin II duyarlılığının arttığını göstermektedir.[125, 126] Anjiyotensin II duyarlılığının artmasının potansiyel

mekanizmalarından biri, preeklampitik kadınların serumunda AT1'e karşı dolaşımdaki otoantikörlerin varlığıdır.[68]

2.5.6.Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

Preeklampsinin klinik bulguları plasental yetmezlik, vazokonstriksiyon, kapiller geçirgenlikte artış ve endotel disfonksiyonu gibi altta yatan patofizyolojiden kaynaklanır.

2.5.6.a.Kardiyovasküler Bulgular

Normal gebelikte kardiyovasküler sistem hemodinamik olarak fetal-plasental üniteyi beslemek için yeniden düzenlenir. Periferik direncin azalması sonucu kan basıncı düşer. En büyük düşüş ikinci trimesterde (16-20.hafta) izlenir. Kalp debisinde birinci ve ikinci trimesterde ve 20. gebelik haftasından sonraki platolarda %30-50 oranında artış izlenir. Bu debi artışına kalp atış hızındaki artış (ortalama 10 atım/dakika) ve plazma hacmindeki %50'lik artış yol açar. Bu hacim yükünün artışını telafi edici bir mekanizma olarak sol ventrikül eksantrik hipertrofisi gelişir. Tüm adaptasyon mekanizması doğum sonrası tamamen düzelmekle birlikte, gebelik sırasında kolay yorulma, nefes darlığı, egzersiz intoleransı ve ödem gibi şikayetlerden sorumludur. [127]

Sıklıkla hipertansiyon en erken klinik bulgudur. Vazokonstriksiyon, azalmış vazodilatasyon ve sistemik arterlerdeki endotel kaynaklı konstriktör ve dilatatör ürünler arasındaki dengesizlik; vasküler tonusu ve periferik vasküler direnci arttırır. Bu da maternal hipertansiyona sebep olur. Kan basıncı genellikle yavaş yavaş yükselir ve bazen üçüncü trimesterde, sıklıkla da gebeliğin 37. haftasından sonra hipertansif aralığa ($\geq 140/90$ mmHg olarak tanımlanır) ulaşır.[128, 129]

2.5.6.b.Nörolojik Bulgular

Preeklampside izlenen baş ağrısı sıklıkla analjeziklerle düzelmeyen, alternatif tanımlarla açıklanamayan ve yeni başlangıçlı baş ağrısı olarak tanımlanır. Baş ağrısının ve preeklampsinin diğer serebrovasküler semptomlarının mekanizması tam olarak netleştirilememiştir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme beyin ödemi ve arka hemisferlerde iskemik/hemorajik değişiklikler izlenmesi mekanizmayı tam olarak açıklamasa da bu konuda fikir vermektedir. Bu bulgular şiddetli hipertansiyona yanıt olarak serebral damarlarda vazospazma yol açan genel endotelial hücre hasarından kaynaklanabilir veya hem vazokonstriksiyon hem de zorlu vazodilatasyon alanlarına yol açan serebrovasküler otoregülasyon kaybından kaynaklanabilir.[2, 130-133] Görsel semptomlar(bulanık görme,

fotopsi, skotomata, diplopi veya amorosis fugaksı) hastalık spektrumunun şiddetli ucunun semptomlarıdır. Bu semptomlara retinal arteriolar spazm, serebrovasküler otoregülasyonda bozulma ve serebral ödem sebep olur. [133, 134] Preeklampitik hastalıklardaki görme bozukluklarının posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromunun (PRES) bir belirtisi olabileceği de gözden kaçırılmamalıdır. [135] Kortikal körlük nadir izlenir ve tipik olarak geçicidir. Kalıcı körlük retina patolojisine (retinal arter tıkanıklığı, retina dekolmanı, optik sinir hasarı, retinal arter spazmı ve retinal iskemi gibi) bağlı oluşur. [136, 137]

Preeklampitik bir hastada nöbet, tanıyı eklampsiye doğru ilerletir. Histopatolojik olarak beyin kanaması, peteşi, ödem, vaskülopati, iskemik hasar, mikro enfarktüsler ve fibrinoid nekroz ile koreledir. [138] Eklampitik nöbetlerde kan basıncını düşürmek felç riskini azaltır. Preeklampsi/eklampsinin en ciddi nörolojik komplikasyonlarından biri felçtir. Bu felçlerin çoğu hemorajik olmakla birlikte iskemik felçler de meydana gelebilir. Sıklıkla öncesinde şiddetli baş ağrısı, şiddetli hipertansiyon (özellikle şiddetli sistolik hipertansiyon) görülür. [139, 140]

2.5.6.c.Hematolojik Bulgular

Periferik kan yaymasında şistositlerin ve helmet hücrelerinin izlenmesi mikroanjiyopatik hemolizi düşündürür. Serum indirekt bilirubin seviyesindeki yükselme de hemolizi düşündüren bir başka bulgudur. Laktat dehidrojenazdaki (LDH) yükselmeler sıklıkla karaciğer fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olmakla birlikte hemoliz kaynaklı da olabilir. Vazospazm ve vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı intravasküler alanda daralma ve ekstrasellüler alana sıvı geçişi sonucu hemokonsantrasyon izlenir. Hematokrit artar.[141]

Preeklampside en sık izlenen pıhtılaşma bozukluğu trombositopenidir. Mikroanjiyopatik endotel hasarı ve aktivasyonu sonucu trombosit ve fibrin trombüsü oluşur. Hızlandırılmış trombosit tüketimi trombositopeniye yol açar. [142] Preeklampside ciddi trombositopeni, plasental abruption, ciddi kanama veya ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi ek komplikasyonlar olmadığı sürece; protrombin zamanı, aktive kısmi tromboplastin zamanı ve fibrinojen konsantrasyonu sıklıkla normal izlenir. [143, 144]

2.5.6.d.Hepatik Bulgular

Epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısı sıklıkla hepatoselüler nekroz, iskemi ve Glisson kapsülünü geren ödeme işaret eder. Epigastrik, üst karın veya retrosternal ağrı mevcut olduğunda hastalık spektrumunun şiddetli özellikler gösteren tarafına işaret eder.

[145] Muayene sırasında, Glisson kapsülünün hepatik şişme veya kanama nedeniyle gerilmesi nedeniyle karaciğer palpasyonla hassaslaşabilir. Serumda karaciğer enzimlerinin anormal aralıkta olması, periportal, sinüzoidal fibrin birikimi ve mikrovesiküler yağ birikiminden kaynaklanan hepatik kan akışının azalmasından kaynaklıdır. Ve iskemi, nekroz ve periportal kanama ile sonuçlanma potansiyeline sahiptir. Nadiren subkapsüler hematoma, karaciğer yetmezliği veya rüptür meydana gelir. [146-148]

2.5.6.e.Renal Bulgular

Preeklampside serum kreatininindeki artış öncelikle glomerüler filtrasyon hızındaki düşüğe bağlıdır. Bir diğer etkileyen faktör de renal plazma akışının azalmasıdır. Preeklampsili hastalarda yapılan böbrek biyopsilerinde ve eklampsi nedeniyle ölen hastalardan alınan otopsi örneklerinde 'glomerüler endotelioz' adı verilen renal histolojik değişiklikler izlenir. Glomerüler endoteliozun mikroskop görüntüsünde, endotelial hücre şişmesi, fenestra kaybı ve kılcal lümenlerin tıkanması izlenir. Preeklampsi hastalardaki glomerüler endoteliozla, preeklampsi olmayan trombotik mikroangiopati izlenen hastaların bazı histolojik özellikleri ortaktır. Ama preeklampside trombüs nadiren izlenir. Glomerüler endotelioz, proteinüri olmayan gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda ve sağlıklı hamile kadınlarda da düşükten şiddetli dereceye kadar gözlemlenmiştir. Bu nedenle, preeklampsili kadınlarda böbrek fonksiyonundaki değişiklikler, glomerüler endotelden farklı olan glomerüler filtrasyon bariyerinin bir bileşenine atfedilir. Preeklampsili kadınlarda proteinürinin podositlerin hasarlanmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. [149, 150] Doğumdan sonra glomerüler değişiklikler genellikle hızlı bir şekilde tersine döner ve hipertansiyonla proteinürinin düzelmesiyle aynı zamana denk gelir. [151] Preeklampsi gebelikte ciddi proteinürinin en sık nedenidir. Proteinürinin sebebi; glomerüler filtrasyon bariyer bütünlüğünün bozulması ve tübüler işleyişinin (filtrelenmiş proteinlerin seçici olmayan protein atılımının artmasına sebep olan) değişmesidir. Glomerüler bariyerin hem boyutu hem de yük seçiciliği etkilenir. [152]

Preeklampsideki oligüri, vazospazma sekonder olarak intravasküler boşluğun daralması sonucunda renal sodyum ve su tutulumunun artması ve intrarenal vazospazma yol açması sonucu gelişir. [153]

2.5.6.f.Pulmoner Bulgular

Pulmoner ödem, şiddetli preeklampsi özelliklerindedir. Nefes darlığı, öksürük, hırıltı, anksiyete/huzursuzluk, göğüs ağrısı, çarpıntı veya aşırı terleme gibi semptomlar izlenebilir. Preeklampside pulmoner ödemin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Pulmoner vasküler

hidrostatik basıncın aşırı yükselmesi ve plazma onkotik basıncının azalması pulmoner ödeme neden olabilir. Pulmoner ödemin diğer nedenleri arasında endotelial aktivasyondan kaynaklanan kapiller sızıntı, sol kalp yetmezliği, akut ciddi hipertansiyon ve iatrojenik hacim yüklenmesi bulunmaktadır. [154, 155]

2.5.7. Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi

2015 yılında yayınlanan ve 2017'de revize edilen ACOG komitesi görüşü, uygun anamnez almanın ötesinde preeklampsiyi öngörmek için herhangi bir tarama testi önermemektedir. Yeterli tarama testinin bulunmaması ve hastalığın ciddi sekilleri nedeniyle, preeklampsi şüphesi olan tüm kadınlar genellikle daha ileri araştırmalar için birkaç gün hospitalize edilir. 2017'de yapılan bire bir karşılaştırma verileri, Fetal Tıp Vakfı algoritmasına dayalı tarama yönteminin (maternal faktörler, ortalama arteriyel basınç, uterus-arter pulsatilite indeksi ve PIGF'nin bir kombinasyonu), şu anda NICE ve ACOG tarafından önerilen tarama yöntemlerine üstünlüğünü ortaya koydu.[156] ASPRE çalışması (Kombine Çok Belirteçli Tarama ve Kanıt Dayalı Preeklampsi Önleme için Aspirin ile Randomize Hasta Tedavisi) preeklampsi açısından yüksek risk taşıyanları belirlemek için maternal serum PAPP-A'yı (gebelikle ilişkili plazma protein-A) ekleyerek, ilk trimesterdeki kadınları benzer bir tarama algoritması ile taradı. Preeklampsi açısından yüksek riskli kadınlar 36. gebelik haftasına kadar günde 150 mg aspirin veya plasebo alacak şekilde randomize edildi. Yüksek riskli kadınlarda günlük düşük dozda aspirin kullanan hastalarda, plasebo kullanan hastalara kıyasla preterm preeklampsi insidansı anlamlı derecede daha düşük izlendi. Bu çalışma, plazma biyobelirteçleri ve görüntüleme çalışmaları ile erken taramanın erken müdahaleye ve olası önleme çalışmalarına imkan sağladığını göstermiş oldu. [157] Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) ve ACOG, yüksek riskli hastalarda, iki veya daha fazla orta dereceli risk faktörü olan hastalarda preeklampsinin önlenmesi için düşük doz aspirin önermektedir. [2, 158] Belirlenen hastalarda aspirin tedavisi için 12-28. Gebelik haftası arasında, ideal olarak 16 haftadan önce düşük doz aspirin(81 mg/gün) başlanması ve doğuma kadar her gün devam etmesi önerilmektedir.[159, 160]

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) preeklampsi riskini azaltmak amacıyla, diyetle kalsiyum alımının düşük olduğu popülasyonlarda, özellikle hipertansiyon gelişme riski daha yüksek hamilelere günlük elementel kalsiyum takviyesi önermektedir.

Preeklampsiye ilişkin risk faktörlerinin çoğu değiştirilemez. Ancak infertilite tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında obezite, gebelikte aşırı kilo alımı ve çoğul gebelikler kaçınmaya çalışılması gereken faktörlerdir. [161, 162]

2.5.8.Doğum Zamanlaması

Günümüzde preeklampsinin mevcut yönetimi, gebelik öncesi danışmanlık, perinatal kan basıncı kontrolü ve takibi, yüksek riskli kadınlarda prenatal aspirin tedavisi, 34 haftadan küçük hastalar için betametazon, parenteral magnezyum sülfat ve doğum sonrası kan basıncının dikkatli takibini içerir.[22] Preeklampsinin tek kesin tedavisi fetüsün ve plasentanın doğurtulmasıdır. Gebelik süresince preeklampsi belirtileri göstermeyen hastalarda bile doğum sonu preeklampsi görülebilmesi nedeniyle doğum sonrası kan basıncı takibine devam edilmelidir. [2, 22]

37. Gebelik haftasından büyük olanlar doğurtulmalıdır. Gebelik haftasından bağımsız olarak, ciddi maternal end-organ disfonksiyonu olan ya da fetal iyilik hali testleri güven vermeyen olgularda gebelik termine edilmelidir.

34. Gebelik haftasından büyük, şiddetli özellikler gösteren preeklampsi varlığında doğum endikedir. Bu hastalarda doğum; maternal(inme, akciğer ödemi, böbrek yetmezliği, karaciğer yırtılması, trombositopeniye bağlı kanama,retina hasarı ve abrupsiyon) ve fetalv(fetal büyüme kısıtlılığı, inutero ex v.b) komplikasyonları en aza indirir.

34. Gebelik haftasından küçük şiddetli özellikleri olan preeklampsi kadınlarda; fetüsün viabilite sınırının altında olması (22-23.gebelik haftası ve altı), preterm eylem, erken membran rüptürü, annenin ve/veya fetüsün durumunun stabil olmaması durumunda doğum endikedir. Bu durumlarda beklemenin potansiyel faydası nispeten azdır, anne ve fetüs ise önemli bir risk altındadır.

Beklenmesi durumunda anne ve fetüs hastalığın ilerlemesi açısından risk altında olsa da, erken doğumdan kaynaklanan neonatal morbidite ve mortalite de diğer önemli bir konudur. Erken doğum kaynaklı komplikasyonları önlemek için 24-34. Gebelik haftası arasında şiddetli preeklampsi özellikleri gösteren seçilmiş hastalarda hızlı doğum yerine bekleme yönetimi tercih edilebilir. Doğumu geciktirmenin amacı fetüsün matürasyonu için daha fazla zaman sağlamak ve böylece hastalığın ilerlemesinden kaynaklanan ciddi anne veya fetal komplikasyonlara yol açmadan erken doğumdan kaynaklanan neonatal morbidite ve

mortaliteyi azaltmaktır. Bu süre kortikosteroid tedavisinin uygulanması için zaman kazanmayı sağlar. Bekleme yönetimi yapılacak hastalarda; hem anne hem fetüsün stabil olduğu, uygun yenidoğan bakım merkezi olan, maternal fetal tıpla ilgilenen bir uzmanın bulunduğu 3. basamak bir merkezde yakın takibinin yapılması gerekir. Anne ve fetüsün durumunun kötüye gittiği herhangi bir zamanda doğum (vajinal veya sezaryen) endikasyonu bulunmaktadır. [2, 163-168] Şiddetli özellikleri olmayan preeklampsi ile komplike hastalarda doğum genellikle $\geq 37+0$ haftalık gebelikler için endikedir.[2, 169] 34.Gebelik haftasından küçük şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsili hastalarda bekleme yaklaşımı makul olacaktır. Bununla birlikte, fetal veya maternal unstabilite gelişmesi durumunda hızlı doğum endikedir. [2]

2.5.9.Tedavi ve Yönetim

Preeklampsinin tek kesin tedavisi doğumdur. Diğer yaklaşımlar sorunu çözmeye değil semptomları önlemeye yöneliktir. Tanı konulduktan sonra doğum yaptırılması, hastalığın ilerlemesinin getireceği olumsuz maternal ve fetal sonuçları önler. Ancak doğumun başlatılması gebelik haftası, hastalığın şiddeti, maternal ve fetal duruma bağlıdır. Gebelikte herhangi bir hipertansif bozukluğu olan kadınlar için olağan obstetrik endikasyonlar nedeniyle sezeryan doğum gerekmediği sürece vajinal doğum düşünülmelidir. Doğumdan uzak bir gebelik haftasında, hipertansif bozukluğu olan ve fetal iyilik halinde bozulma kanıtı olan kadınlarda acil sezeryanla doğum düşünülmelidir.

Preeklampsi tanısı alan gebeler yakın takip edilmelidir. Hastaneye yatış, bu değerlendirmeleri yapmak ve hızlı ilerleyen hastalık varlığında hızlı müdahale açısından önemlidir. Başlangıç değerlendirmesinden sonra ciddi preeklampsisi olmayan stabil hastalar hastane dışında takip edilebilir. Bu takipler sırasında laboratuvar değer takibi(trombosit sayısı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatin değeri), hipertansiyon tedavisi, fetal iyilik halinin değerlendirilmesi, fetal büyümenin değerlendirilmesi ve antenatal steroid tedavisi yapılmalıdır. [170]

2.5.9.a.Şiddetli Olmayan Preeklampsi Yönetimi

Şiddetli preeklampsi bulguları olmayan, 37. gebelik haftası ve üstü gebelerde doğum endikasyonu vardır. Ekspektan yaklaşımın grupta ilk tanının ardından hastane içi değerlendirme sonrası stabil olan ve şiddetli preeklampsi özellikleri göstermeyen hastaların takip ve tedavisi ayaktan yapılabilir. Bu hastalar hastalık, komplikasyonları ve uyarıcı

semptomlar hakkında detaylı bilgilendirilmelidir. Yoğun fiziksel aktivite önerilmemektedir. Günlük olarak preeklampitik semptomların dikkatli değerlendirilmesi, günlük tartı takibi, yakın tansiyon takibi, günlük fetal hareket izlemi ve hastane takiplerinin sıklaştırılması önerilir. Takip muayenelerde usg de fetal büyüme, amniyon mai değerlendirilir. Proteinüri, serum kreatinin, karaciğer transaminazları ve trombosit sayısını içeren hematolojik testler yapılır. Bu takiplerde amaç şiddetli özellikler gösteren preeklampsi gelişmesi halinde erken tesbit ve doğumun planlanmasıdır.

2.5.9.b.Şiddetli Preeklampsi Yönetimi

Şiddetli preeklampside maternal ve fetal izlem hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. 23 haftadan küçük şiddetli preeklampsi tanısı konulan gebelerde, fetüs viabilite sınırının altında olduğu için gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir. 24-34. Gebelik haftası arası hastalarda ACOG'a göre bekleme/takip yönetimi uygulanabilir. Fakat bu yönetimin uygulanacağı hastalar kar/zarar riskine göre dikkatli seçilmeli, anne ve fetüs stabil olmalı, yakın takip altında olmalıdır. 34. Gebelik haftasının altındaki hastalarda fetal akciğer matürasyonunu artırmak için glikokortikoid yapılması önerilir. [2]

Nöbet Profilaksisi: Şiddetli preeklampside konvülsiyon riski bulunduğu için intravenöz MgSO₄(magnezyum sülfat) profilaksisi verilmelidir. Magnezyum sülfat kullanımının konvülsiyonu önlediğine dair kanıtlar mevcuttur.[171, 172] MgSO₄ tedavisinde yükleme dozu intravenöz; 100 ml sıvı içerisinde 4 gr MgSO₄ 15-20 dakikada verilmesi şeklindedir. Takiben 1-2 gr/saat ten 24 saat süreyle idame dozu verilir. MgSO₄ verildiği süre boyunca vital bulgular, derin tendon refleksi ve idrar çıkışı takibi yapılmalıdır. Myestenia Gravis hastalarında MgSO₄ tedavisi kontraendikedir. [2, 173]

Antihipertansif Tedavi: Antihipertansif tedavinin hedefi kan basıncını sistolik 160 mmHg'nın, diastolik 110 mmHg'nın altında tutmaktır. Akut hipertansiyonu tedavideki amaç intraserebral kanama, inme, hipertansif ensefalopati, miyokard iskemisi ve kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonları önlemektir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer konu kan basıncının düşme hızıdır. Kan basıncında ani düşüşler, doku perfüzyonunun ve plasenta kan akışını etkileyerek, fetal distres, serebral veya miyokardiyal iskemiye yol açabilir. Hidralazin, labetolol ve nifedipin yaygın kullanılan ilaçlardır. [2, 174]

Hidralazin; Doğrudan etkili bir vazodilatördür. Maternal hipotansiyon ve taşikardiye; fetal trombositopeniye yol açabilir. Başlangıç dozu intravenöz 5 mg şeklindedir. 20-40 dakikada bir

5-10 mg olarak kan basıncı hedef değere düşene kadar tekrarlanır. Maksimum doz 20-30 mg dır. [2, 174]

Labetolol: Labetalol, kombine bir α -reseptör ve β -reseptör antagonistidir. Etkinliği hidralazin ile benzer olmakla birlikte taşikardi gibi maternal yan etkiler daha az izlenir. Bronkospazm, hipotansiyon ve fetal bradikardiye yol açabilir. Astım, konjestif kalp yetmezliği durumlarında kullanılmamalıdır. Başlangıç dozu intravenöz 20 mg şeklindedir. 10 dakika sonra hedef değere ulaşılmamışsa 40 mg, sonraki 10 dakikada 80 mg labetalol verilir. Sonrasında toplam doz 220 mg aşmayacak şekilde 10 dakikada bir 80 mg verilebilir.[2, 174]

Nifedipin: Kalsiyum kanal blokeridir. Diğer antihipertansiflere göre etkisi daha geç başlar. Baş ağrısı, flushing, periferik ödeme yol açabilir. Her 30 dakikada bir oral 5-10 mg kapsül olarak verilir. Dil altı kullanımı önerilmemektedir.

Metildopa: Sempatolitik etki yoluyla kan basıncını düşüren bir α_2 adrenerjik agonisttir. Yavaş etkili bir ajandır. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselişe yol açabilir. 0,5-3 gr/gün 2 ye bölünmüş dozda kullanılır.

2.6.EKLAMPSİ

Preeklampitik vakalarda yeni başlangıçlı, açıklanamaz başka bir nedeni bulunmayan, genelde kendini sınırlayan tonik-klonik tipte konvülsiyon görülmesine 'eklampsi' denir. Preeklampsinin şiddetli spektrumundadır. Konvülsiyonlar doğumdan önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra gerçekleşebilir. Postpartum ilk 4 saat görülme riski daha fazla olsa da risk on güne kadar devam eder. Patogenezinde serebral infalasyon, hipertansif hastada hipoperfüzyon sonucu serebral dolaşımın otoregülasyon sisteminin bozulması, endotel disfonksiyonu sonucu vazojenik ve/veya sitotoksik ödem sorumlu tutulmaktadır. [175, 176]

Eklampitik nöbet sırasında veya hemen sonrasında birkaç dakika süren fetal bradikardi, sık görülen bir bulgudur ve acil sezaryen gerektirmez. Yapılan 34 intrapartum eklampitik nöbet vakalı bir çalışmada, vakaların %79'unda uzamış fetal bradikardi izlendi ve tespit edilen ortalama bradikardi süresi 5,8 dakika şeklinde raporlandı. Fetal bradikardi nöbetin başlangıcından ortalama 2,7 dakika sonra meydana geldi. Fetal bradikardi izlenen fetüslerin yarısında sonradan fetal taşikardi gelişti. Vakaların %48'inde fetal kalp hızındaki değişkenlik minimum düzeydeydi. [177]

Eklampsi geçiren hastalarda %7-10 abratio plasenta, %7-11 dissemine intravasküler koagülasyon(DİK), %3-5' pulmoner ödem, %5-9 akut renal patolojiler, %2-3 aspirasyon

pnömonisi, %2-5 kardiyopulmoner arrest, %1 karaciğerde hematoma, %10-15 HELLP, %5-11 perinatal ölüm, %50 erken doğum şeklinde komplikasyonlar izlenir.

Tedavide öncelikle annenin yaralanmasını önlenmeli, solunum ve kardiyovasküler fonksiyonları desteklenmelidir. Tekrarlayan konvülsiyonlardan korunmak için tercih edilen ilaç Magnezyum sülfat'tır. Tedavinin sonraki adımı, ciddi hipotansiyondan kaçınmaya dikkat ederek kan basıncını güvenli bir aralığa düşürmektir. [178]

2.7.HELLP

HELLP, gebelikte ve postpartum dönemde hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve düşük trombosit sayısı ile karakterize bir sendromdur. Hastalarda halsizlik %90, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı %90, mide bulantısı veya kusma %50 şikayetleri bulunabilir. Preeklampsinin şiddetli bir formu olarak düşünülmektedir ancak iki patoloji arasındaki ilişki tartışmalıdır. HELLP'li hastaların yüzde 15 ila 20'sinde önceden hipertansiyon veya proteinüri izlenmemesi HELLP'in preeklampsiden ayrı bir hastalık olabileceğinin düşündürmüştür. Fetal ve maternal mortalite ve morbidite göz önüne alındığında yukarıdaki şikayetleri bulunan hastalarda kan basıncı normal olsa dahi laboratuvar değerlerini kontrol etmek gerekir. [179] Mikroanjyopati ve intravasküler pıhtılaşmanın aktivasyonu HELLP' teki laboratuvar bulgularını açıklamaktadır.

Tanı kriterleri:[180]

1)Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunmasıyla ortaya konulan hemoliz

- Periferik yaymada şistositlerin varlığı,
- Serum bilirubin değerinin $\geq 1,2$ mg/dL izlenmesi,
- Düşük serum haptoglobulin (≤ 25 mg/dL) seviyesi veya LDH'nin normalin ≥ 2 katından fazla artması,
- Gebelikte kan kaybıyla ilişkisiz şiddetli anemi izlenmesi

2)Karaciğer enzimlerinde yükselme;

- AST veya ALT'nin normalin üst seviyesinin ≥ 2 katı izlenmesi

3)Düşük trombosit seviyesi

- Platelet $< 100.000/mm^3$

HELLP geçiren hastalarda DIK, abratio plasenta, pulmoner ödem, retina dekolmanı, akut böbrek hasarı, intraserebral kanama ve ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilir. [181]

2.8.FETAL BÜYÜME KISITLAMASI

Fetal büyüme kısıtlaması karmaşık bir obstetrik sorundur. Gebelerin yaklaşık %10-15'ini etkilediği bilinmektedir. [182] FGR fetüsün genetik ve çevresel faktörler nedeniyle sahip olduğu büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır. Literatürde FGR'yi tanımlamak için çeşitli tanımlamalar kullanılmıştır. Tahmini fetüs ağırlığının gebelik yaşına göre 10, 5, 3 ve 1 persentilin altında olması şeklinde tanımlar mevcuttur. FGR için ayrıca tahmini fetal ağırlığın 2 standart sapmanın altında olması ve karın çevresinin(AC) gebelik yaşına göre 10 persentilin altında olması gibi tanımlar da kullanılır. Hem ACOG hem de RCOG(Kraliyet Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji) FGR tanımını tahmini fetal ağırlığın 10. persentilden az olması şeklinde benimsemiştir. 3. persentilin altında perinatal mortalite ve morbidite belirgin olarak artmaktadır. 32. Gebelik haftasından önce tanı alanlar erken başlangıçlı FGR, 32. Gebelik haftasından sonra tanı alanlar geç başlangıçlı FGR olarak tanımlanır.[182, 183] FGR ve gebelik yaşına göre küçük (SGA) tanımları, aralarında farklar bulunmasına rağmen literatürde birbirinin yerine kullanıldığı gözlenmektedir. SGA, doğum ağırlığının ortalamanın iki standart sapmadan az olması veya belirli bir gebelik yaşı için popülasyona özgü doğum ağırlığının 10. persentilden daha az olması olarak tanımlanmıştır. [184]

2.8.1.İnsidans ve Epidemioloji

FGR insidansı %3-7 dir. Son on yılda görülme sıklığı artmaktadır. Gelişmiş ülkelere göre az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, 6 kat daha fazla izlenmektedir. Az gelişmiş ülkelerde yenidoğanların yaklaşık %20'si gebelik yaşına göre küçük izlenir ve bu bebeklerin %25'i ölüm riskiyle karşı karşıyadır. FGR'den etkilenen bebeklerin %75 Asya kıtasında bulunmaktadır. FGR öyküsü olan preeklampsili kadınların sonraki gebeliklerinde tekrarlama oranı %20'dir. FGR izlenen vakaların yaklaşık 40'ında tanımlanabilir bir neden bulunamamıştır. Tanımlanabilir nedenlerin 1/3'ü genetik anomalilerden, kalan kısım ise çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır.[184, 185]

2.8.2.Etyoloji

Klinik olarak etiyoloji maternal,fetal ve uteroplasental nedenler olarak kategorize edilebilir. Patogenezlerinde büyük oranda örtüşme izlenmektedir.

Maternal Nedenler: Kronik hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu, şiddetli kardiyopulmoner hastalıklar, şiddetli böbrek hastalıkları, yetersiz beslenme, şiddetli anemi, orak hücre hastalığı, alkol, kokain v.b. madde bağımlılıkları, anti-neoplastik ilaçlar veya radyasyona maruziyeti, gebelikte kronik kanama, gebelik öncesi annenin düşük kiloda bulunması, gebelikte yetersiz kilo alımı, ileri anne yaşı, gebelikler arası sürenin kısalığı, yüksek rakım, çoğul gebelik, uterus malformasyonları ve yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalınması gibi maternal sebepler; uteroplasental/fetal kan akışını olumsuz etkileyip FGR'ye yol açabilir. Annenin beslenme durumu, fetal ağırlıktaki yaklaşık %10'luk bir kısmı etkilemektedir.[185]

Fetal Nedenler: FGR tespit edilen vakaların %5-20'sinde fetal genetik anomaliler izlenmiştir. Bunlar arasında anöploidi, tek gen mutasyonları, parsiyal delesyon veya duplikasyonlar, ring kromozom ve anormal genomik imprinting bulunur. FGR'nin 20. gebelik haftasından önce izlenmesi durumunda anöploidiyi riski gözden kaçırılmamalıdır. Vakaların %5-10'u fetal enfeksiyon kaynaklıdır. Bu enfeksiyonlardan en sık görünenleri sitomegalovirüs ve toksoplazmadır. İzlenebilecek diğer enfektif ajanlar varicella-zoster virüsü, sıtma, sifiliz ve herpes simplekstir. Fetal yapısal anomamliler de FGR için risk faktörüdür. [185]

Uteroplasental Nedenler: FGR vakalarının %33'ünde plasental enfarktüs ve desidual vaskülopati tanımlanmıştır. FGR'nin diğer nedenleri arasında plasental anomaliler (sirkumvallat plasenta, bilobule plasenta, plasental mezenkimal displazi v.b) ve kord anomalileri (tek umblikal arter, velamentöz veya marjinal kordon insersiyonu) bulunur. İdiyopatik FGR vakalarının %10'unda plasental trizomi (sıklıkla trizomi 21) ve kromozomal olarak normal bir fetüsün olduğu kromozomal plasental mozaizm izlenir. [185]

2.8.3.Patofizyoloji

Pek çok etiyolojik faktöre olmasına karşın FGR'de ana mekanizmanın plasental yetmezlik olduğu düşünülmektedir. Plasental yetmezlik; besin maddelerinin anne-fetüs transferinin azalmasına yol açar. Bunun sonucunda karaciğerde ve kaslarda glikojen, kemiklerde mineraller daha az birikir. Stres miktarı arttıkça kan akışı daha hayati olan beyin, kalp, adrenal bezler ve plasentaya yönlendirilir. Böylece fetüste patolojik olarak vücut yağ ve kas kütlesi azalır.[185] Gebeliğin hipertansif hastalıklarında izlendiği gibi FGR ile komplike olan gebeliklerde de plasental hipoperfüzyon ve buna bağlı olarak plasental anjiogenik faktörlerin salgılanması izlenir. Öncelikle cilt altı doku, karaciğer depoları, iskelet sistemi

gelişimi etkilenir. Son olarak da vital organların (beyin, kalp, böbrek) gelişimi etkilenir. Sonuçta fetusta hipoksi, asidoz ve ölüm gerçekleşir. [186]

2.8.4.Komplikasyonlar

FGR'li bebeklerde fetal ölüm, perinatal asfiksi, hipotermi, hipoglisemi, hiperglisemi, mekonyum aspirasyonu, pulmoner hipertansiyon, hipokalsemi, polisitemi, sarılık, beslenme zorluğu, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis, pulmoner kanama riski vardır. Bu bebeklerde ilerleyen zamanlarda nöro-davranışsal bozukluklar da izlenebilir. Ferritin düzeyleri düşmeye meyillidir. FGR'li bebekler ilerleyen dönemlerde de büyüme ve nörolojik gelişim açısından yaşıtlarına kıyasla geri kalmaya eğilimlidirler. En sık görülen nörolojik problemler arasında; bilişsel testlerde düşük puanlar, kaba motor ve minör nörolojik fonksiyon bozuklukları, davranış sorunları (dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu), serebral palsy, düşük sosyal yeterlilik, akademik performansta zayıflık, daha düşük zeka seviyeleri, hiperaktivite bulunur. [184]

2.8.5.Tanı

FGR tanısında ilk yapılması gereken doğru gebelik yaşının hesaplanmasıdır. Gebelik yaşı son adet tarihi veya ilk trimesterdeki fetüsün baş-popo(CRL) uzunluğu kullanılarak hesaplanabilir. CRL 5-7 günlük bir hata payıyla gebelik yaşını belirlemeye yardımcı olur. Yüksek riskli gebeliklerde seri ultrason (USG) takibi yapılmalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterde bipariyetal çap (BPD), baş çevresi (HC), femur uzunluğu (FL) ve karın çevresi (AC) dahil olmak üzere dört temel ölçüm kullanılarak 14. gebelik haftasından itibaren bakılabilir. Seri USG'nin yanısıra karın çevresi (AC) ölçümleri de fetal büyümenin en iyi belirleyicilerindedir. Karın çevresi veya tahmini fetal ağırlığın (TFA) %10 persantilin(p) altında olduğu olgular FGR olarak kabul edilir. %3 persantilin altında olması şiddetli FGR olarak tanımlanır ve komplikasyon riski anlamlı olarak artmış izlenir. [187, 188] Gebelik yaşı belirlendikten sonra, detaylı bir anamnez alınarak risk faktörlerinin belirlenmesi de önemlidir. Tıbbi öykü; FGR'ye sebep olabilecek maternal sistemik hastalıkları tanımlamak açısından önemlidir. Hipertansiyon, böbrek hastalığı, vaskülopati, diyabet gibi maternal hastalıklar kötü kontrollü olduğu zaman fetal büyümeyi etkileyebilir. [188]

FGR tespit edilen hastalarda amniyotik sıvı hacmi ve umbilikal arter Doppler kan akışı hız ölçümü (UADV) de özellikle dikkat edilmesi gereken USG parametreleri arasındadır. [189]

Delphi konsensusuna göre konjenital anomali yokluğunda FGR tanı kriterleri aşağıda gösterilmiştir. [7]

Tablo 6. FGR tanı kriterleri[7]

1)Erken Başlangıçlı FGR(<32. Gebelik Haftası);	<ul style="list-style-type: none">• AC/TFA<3p Veya• AC/TFA<10p ile birlikte (UtA-PI > 95p)/ (UA-PI > 95p) kriterlerinden herhangi birinin izlenmesi. (UtA-PI:uterin arter pulsate indeksi/ UA-PI:umbilikal arter pulsate indeksi)
2) Geç Başlangıçlı FGR (>32.Gebelik Haftası);	<ul style="list-style-type: none">• AC/TFA<3p Veya aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin varlığı• AC ya da TFA<10p• AC/TFA takibinde değişimin büyüme eğrisindeki 2 çeyreği geçmesi• CPR< 5p veya UA-PI>95p (CPR:cerebroplasental ratio)

Riskli gebelerde ikinci trimesterde FGR gelişimini öngörmek amacıyla ve tanısı konulan FGR'li fetusların takibinde UA Doppler ultrason bakılabilir. Yüksek riskli gebeliklerde bakılan Doppler USG'nin perinatal ölüm riskini azalttığı ve daha az obstetrik müdahaleyle sonuçlandığı gösterilmiştir. Fakat normal popülasyonda FGR taramasında rutin UA Doppler USG önerilmemektedir.[190]

FGR'nin nedenlerini saptamak amacıyla invazif testler(amniyosentez, koriyonik villus örnekleme vb) yapılabilir. 24. Gebelik haftasından önce nedeni belirlenemeyen FGR tanısı konulan olgularda, karyotip ve enfeksiyon araştırması (Citomegalovirüs, Herpes Simplex Virüs vb) için amniyosentez önerilmelidir. Plasental bir şüphe varlığında plasental biyopsi plasental mozaikliğın değerlendirilmesi için kullanılabilir. [188, 191]

2.8.6.Tedavi ve Yönetim

Plasental yetmezliğin ilerlemesini önleyecek ve etkilerini tersine çevirecek bir tedavi bulunmamaktadır. O yüzden bu fetusları takipte esas amaç; fetal canlılığın değerlendirilmesi ve doğum zamanlamasının planlanmasıdır. FGR de tedavi amacıyla beslenme takviyesi, istirahat, aspirin kullanımını araştıran çalışmalar mevcuttur. Fakat hiçbirinin hastalığın seyrini değiştirdiği kanıtlanamamıştır.[187, 192] Fetal takipte tahmini fetal ağırlık (TFA), Doppler ultrasonografi, fetal iyilik hali (biyofiziksel profil, non-stres test) değerlendirilir.

FGR'de fetal iyilik halinin bozulmasının kardiyovasküler (Doppler) ve diğer testlere (biyofiziksel profil, non-stres test) yansımaları birbirinden bağımsız olabilir. Bu yüzden bu fetüslerin çoklu modalitelerle izlenmesi önerilmektedir.[193]

UA Doppler ölçümü hem takip hem doğum zamanlaması için kullanılmaktadır. Doppler USG normal olan fetuslarda 37. Gebelik haftasından sonra doğum düşünülmelidir. Diyastol sonu kan akışının izlenmemesi durumunda ≥ 34 . Gebelik haftasında, diyastol sonu kan akışının ters izlenmesi durumunda ≥ 32 . gebelik haftasında doğum endikasyonu vardır.[189] Serebral arter Doppler ölçümünün FGR yönetiminde kullanılması için yeterli kanıt yoktur.

Non-stres test ve biyofiziksel profil de yönetimde yaygın olarak kullanılan başka yöntemlerdir. FGR tek başına CS endikasyonu olmamakla birlikte anormal non-stres test ve biyofiziksel profil; CS endikasyonudur. Akciğer matürasyonu için 34. gebelik haftasından küçük gebeliği olan vakalarda kortikosteroid uygulanmalıdır. Doğum 32 . gebelik haftasından daha erken bekleniyorsa nöroproteksiyon amaçlı magnezyum sülfat verilmesi önerilmektedir. [185]

2.9.BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

Günümüzde prenatal tanıda invaziv ve invaziv olmayan pek çok tarama testi kullanılabilir. İnvaziv olmayan tarama testleri arasında yer alan 'ikili test' tüm hastalara önerilmelidir. İkili test 11–14. Gebelik haftası arasında bakılabilir ve bu test sonucu trizomi 18,13,21 gibi kromozomal anomaliye sahip fetuslar erken gebelik haftalarında yakalanabilmektedir. İkili testin biyokimyasal parametre kısmında anne kanında serbest beta-insan koryonik gonadotropi($s\beta$ -HCG) ve gebeliğe özgü plazma protein A (PAPP-A) düzeyi bakılır.

2.9.1.NT:

USG parametresi olarak fetusun ense kalınlığı(nukal translusensi/NT) ölçülür. NT; cilt ile servikal omurganın arkasındaki yumuşak dokular arasında yer alan hipoekoik bölgeyi ifade eder. Ölçümü sırasında fetus sagittal planda olmalı, ekranın tamamını baş ve toraksla dolduracak şekilde görüntü yakınlaştırılmalıdır. Ölçüm sırasında baş nötral pozisyonda olmalı; fleksiyon veya ekstansiyonda olmamalıdır. Ense kalınlığı en geniş yerinden yapılır. En az 3 ölçüm yapılır ve en kalın olanı dikkate alınır. Ultrasonografi yer imleçleri (+ şeklindeki) alt ve üst sınırın tam üzerine gelecek şekilde yerleştirilir. Fetal cilt ile amnion zarı ayırımına dikkat edilmelidir. NT'nin 3 mm'den yüksek ölçülmesi ense kalınlığında artışa işaret eder ve kalınlık arttıkça ile trizomi izlenme oranı artar. [194]

2.9.2.PAPP-A:

Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)'nın hücrel proliferasyon ve diferansiyasyonda önemli bir rolü vardır. PAPP-A gebelikte esas olarak plasentada sınıyotrofoblastlardan sentezlenir. Ovulasyondan yaklaşık otuz gün sonra maternal serumda ölçülebilir. Gebelik boyunca PAPP-A'nın değeri sürekli artar ve termde maksimum değere ulaşır. Pek çok fizyolojik ve patolojik olayı 'lokal insülin benzeri büyüme faktörü'(IGF)nün konsantrasyonunu düzenleyerek etkiler. Yapılan çalışmalar PAPP-A'nın; IGF bağımlı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4) spesifik proteaz olduğu belirlenmiş ve IGF-1 ve 2 ile ilgili pek çok fizyopatolojik olayla ilişkilendirilmiştir. IGF'nin trofoblastik invazyonda önemli olduğu ve IGF salınımındaki bozukluğun plasental perfüzyonda azalmaya yol açarak fetal büyümeyi etkileyebileceği ve diğer gebelik komplikasyonlarına da yol açabileceği düşünülmektedir. [195]

PAPP-A gebelerde plasental ve fetal gelişime yardımcı olmakla birlikte gebe olmayanlarda da izlenir. Gebe olmayanlarda kemik gelişimi, yara iyileşmesi, aterosklerotik plak oluşumu ve astım hastalarında solunum yollarındaki düz kas hücrelerinde hiperplazi şeklinde pek çok süreçte rol aldığı düşünülmektedir.[196, 197] Literatürde, PAPP-A maternal serum düzeylerinin preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, düşük doğum ağırlığı, plasenta dekolmanı, preterm doğum, oligohidroamnioz, abort, intrauterin ex fetus gibi kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. [198, 199] Yapılan çalışmalarda PAPP-A düzeyinin trizomi 18,13,21, turner sendromu ve triploidilerde azalmış olduğu izlenmiştir.

Yine literatürde bazı yazarlar tarafından desteklenen ve bazı yazarlar tarafından diğer çalışmalarla desteklenmeyen bir fikir olarak; maternal serum PAPP-A seviyelerinin gebelik komplikasyonlarını öngörmeye belirteç olarak kullanılabilirliği öne sürülmüştür. Ama bu konu hala tartışmalıdır. [13, 200-202]

2.9.3.β-hCG:

β-hCG, luteinize edici hormon(LH), folikül uyarıcı hormon(FSH) ve tiroid uyarıcı hormon(TSH) glikoprotein hormon ailesinin bir parçasıdır. Bu hormonlar ortak bir alfa ve beta alt birimlerinin değişen derecelerde bir araya gelen heterodimerleridir. β -hCG, sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanır ve gebeliğin erken evrelerinde korpus luteumun endokrin aktivitesini (progesteron sentezini) korumasını sağlar. LH benzeri etki ile korpus luteumun dejenerasyonunu önler ve dolaylı olarak korpus luteumdan progesteron sentezinin devamını böylece gebeliğin sürdürülmesini sağlar. β-hCG konsantrasyonu, canlı, intrauterin bir implantasyondan sonraki ilk 30 gün boyunca her 29 ila 53 saatte bir ikiye katlanır. Daha yavaş bir artış anormal bir hamileliğin (örneğin ektopik, erken embriyonik ölüm) göstergesidir. Konsepsiyondan sonraki yaklaşık 8. günde anne serumunda tespit edilebilir. β-hCG seviyeleri hamileliğin erken evreleri boyunca yükselir ve 8-10. Gebelik haftasında maksimum seviyesine ulaşır. 13. Haftada seviye önemli ölçüde düşer ve doğuma kadar sabit bir duruma ulaşır. Bu zamana kadar plasenta gebeliği devam ettirmeye yetecek kadar progesteron üretmeye başlamıştır. B-hCG'nin büyük kısmı karaciğer tarafından, daha az bir kısmı da böbrekler tarafından elimine edilir. [203] Yapılan çalışmalarda birinci trimesterdeki düşük serbest β-hCG seviyesi kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Trizomi 13 ve 18 olan fetüslerde maternal serumda serbest β-hCG seviyesi azalmaktadır. Trizomi 21'li fetüslerde ise kromozomal olarak normal fetüslerle kıyaslandığında daha yüksek izlenir. Yine ilk trimesterde düşük β-hCG seviyesi abortus ile ilişkilendirilmiştir.[204, 205] Yapılan bir başka çalışmada gebelerde bakılan PAPP-A ve β-hCG kombinasyonunun preeklampsi için tanısal değeri olduğu gösterilmiştir.[206]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

'Preeklampsi ve FGR Olgularının 1. Trimester Tarama Testi Parametreleri İle İlişkisi' adlı tez çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç Ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırma Etik Kurulu 06.10.2023 tarihli 2023/4570 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur. Çalışma retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmada Ocak 2020-Eylül 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde doğum yapan hastalar geriye dönük olarak tarandı. 1. Trimester tarama testi, takibi ve doğumu bu merkezde olan ve çalışma kriterlerini karşılayan 52 preeklampsi, 101 fetal büyüme kısıtlaması tanılı, 285 sağlıklı gebeliği ve doğumu olan hasta tespit edildi. Bu hastaların verilerine hastane bilgi sistemi, dosya taramaları ile erişildi. Hastaların yaşı, kilosu, obstetrik öyküsü, doğum şekli, doğum kilosu ve persentili, doğum haftası, 1.dk APGAR skoru, NT kalınlığı(mm), PAPP-A(mIU/ml ve MOM), β -hCG (ng/ml ve MOM), CRL(mm) değerleri, ek hastalıkları, sigara kullanımı, IVF gebelik olup olmadığı, birinci trimester tam kan biyokimya kan sonuçları, tam idrar tahlili, spot idrarda üre, kreatin değerleri incelendi ve kayıt edildi.

Fetal büyüme kısıtlaması; fetusun tahmini ağırlığının ve/veya karın çevresinin(AC) gestasyonel haftasına göre 10 persentilin altında izlenmesi olarak kabul edildi.

Preeklampsi; öncesinde hipertansiyon izlenmeyen, 20. gestasyonel haftadan sonra 4 saat arayla en az 2 ölçümde SKB ≥ 140 mmHg veya DKB ≥ 90 mmHg ve buna ek olarak proteinüri, trombositopeni, serum kreatinin >1.1 mg/dL, karaciğer transaminazlarının normal değerinden en az 2 kat artmış olması, pulmoner ödem, baş ağrısı ve görsel semptomların varlığından en az 1 bulgunun izlenmesi olarak kabul edilmiştir.

Kontrol grubu preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığı bulunmayan hastalardan rastgele örneklem şeklinde seçilmiştir.

Çalışmaya; poliklinik takipli, fetal kromozomal anomali riskini belirlemek için 11-14. gebelik haftasında birinci trimester tarama testi bakılmış, Ocak 2020-Eylül 2023 tarihleri arasında aynı hastanede doğum yapmış, 18-45 yaş arası kadın, tekil gebeliği bulunan hastalar dahil edilmiştir. Doğumu veya 1. trimester tarama testi Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleşmeyen, fetal anomali varlığı kesinleşen, çoğul gebeliği olan, kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, izole proteinüri, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS (statistic package for social sciences, Chicago, IL, USA) 22.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart ve ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Kolmogorov Smirnov testi, Shapiro Wilk testi ve histogramlarla sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı değerlendirildi. Parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda sürekli değişkenler üç grup arasında Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Parametrik koşulların sağlandığı verilerde ise One way-ANOVA testi kullanıldı. Post Hoc analizler Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı. ROC analizinde ilk trimester tarama testi parametrelerinin FGR ve preeklampsi için tanısal değerinin olup olmadığı ve kesme değerleri incelendi. P değeri iki yönlü ve anlamlılık 0,05 kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya sistemden verileri taranarak 438 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 52'si preeklampsi, 101'i FGR tanısı olan, 285'i ise kontrol grubu hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil olan preeklampsili, FGR'li ve kontrol grup hastaların yaş, ek hastalıklar, sigara kullanımı, IVF yardımıyla gebelik, gravida ve abortus şeklindeki sosyodemografik verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların kilo ortalamaları preeklampsi grubunda 78.8; FGR grubunda 61.9; kontrol grubunda 70.1 olarak izlendi ($p<0,01$). Grupların parite ortanca değerleri preeklampsi grubunda 1(0-4), FGR grubunda 0(0-4), kontrol grubunda 1(0-5) şeklinde izlendi ($p=0,001$). Parite açısından Post Hoc analize göre subgrup karşılaştırmada FGR ile preeklampsi grubu arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$); FGR ile Kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı($p=0,002$). Preeklampsi ile kontrol grubu birbirine benzer izlendi ($p=0,507$).

Tablo 7: Sosyodemografik veriler

		Preeklampsi(n=52)	FGR(n=101)	Kontrol(n=285)	P
Yaş		32,33 ± 5,91	30,12 ± 5,93	31,55 ± 6,18	0,058***
Gravida		3 (1 – 7)	2 (1 – 12)	2 (1 - 9)	0,171**
Parite		1 (0-4)	0 (0-4)	1 (0-5)	0,001**
Abortus		0 (0-3)	0 (0-8)	0 (0-7)	0,791**
Kilo		78,8±18,3	61,9±13,8	70,1±14,4	<0,01***
Ek hastalık	Kvs	0(%0)	3(%3)	9(%3,2)	0,433*
	Dm	3(%5,8)	2(%2)	7(%2,5)	0,351*
	Tfb	5(%9,6)	13(%12,9)	47(16,5)	0,359*
	Astım	2(%3,8)	5(%5)	13(%4,6)	0,953*
	Sle	0 (%0)	1(%1)	2(%0,7)	0,780*
Sigara		1(%1,9)	6(%5,9)	5(%1,8)	0,080*
IVF		4(%7,7)	5(%5)	15(5,3)	0,751*

*Chi-square test(n%), **Kruskal Wallis test [Median(Min-Max)], ***One way ANOVA(Mean±SD)

Hastaların ilk trimesterdeki laboratuvar parametreleri tarandı. Gruplar arasından hemogram sayısı (g/dL), platelet sayısı(mm³), beyaz küre(WBC) sayısı(mm³), TSH(mU/ml), spot idrarda protein/kreatin oranı benzer izlenmiştir (p>0,05). Hemoglobin değeri 10 g/dL'nin altı anemi olarak tanımlanmıştır. Anemik hasta oranı preeklampsi grubunda %11,5; kontrol grubunda %5,3 ve FGR grubunda %2 oranında izlenmiştir. Anemik hasta oranı preeklampsi, FGR ve kontrol gruplarında anlamlı olarak birbirlerinden farklı izlendi (p=0,043).

Tablo 8. Laboratuvar Parametreleri

	Preeklampsi	FGR	Kontrol	P
Hemoglobin	12,39±1,43	12,57±1,03	12,46±1,23	0,631***
Anemi	6(% 11,5)	2(% 2)	15(% 5,3)	0,043*
WBC	9,20±2,40	9,51±2,15	9,21±2,51	0,557***
Platelet	275,51±76,89	261,69±69,83	257,76±59,81	0,187***
TSH	1,50±0,90	1,87±1,72	1,88±2,37	0,482***
Spot idrar (pro/crea)	0,53±0,61	0,35±0,60	0,22±0,23	0,482***

*Chi-square test(n%), **Kruskal Wallis test [Median(Min-Max)], ***One way ANOVA(Mean±SD)

Gebelik süresince gelişen obstetrik sonuçlara bakıldığında 3 grup da anhidroamnioz, polihidroamnioz , EMR(erken membran rüptürü), HELLP, dekolman gelişmesi açısından benzer izlendi (p>0,05). GDM gelişen hastalar FGR ve kontrol grubunda benzer, preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha fazla izlendi (p=0,003). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde GDM oluşma oranı preeklampsi grubunda %15,4, FGR grubunda %2 ve kontrol grubunda %5,3 izlendi. Oligohidroamnioz gelişen hastalar preeklampsi ve kontrol grubunda benzer, FGR grubunda anlamlı olarak fazla izlendi (p<0,01). Oligohidroamnioz izlenme oranı preeklampsi grubunda %1,9, FGR grubunda %21,8 ve kontrol grubunda %9,1 izlendi. Eklampsi gelişen hastalar FGR ve kontrol grubunda benzer, preeklampsi grubunda anlamlı olarak farklı izlenmiştir (p<0,01). Toplamda 1 hastada eklampsi geliştiği izlenmiştir.

Tablo 9. Obstetrik Sonuçlar

	Preeklampsi	FGR	Kontrol	P
GDM	8(% 15,4)	2(% 2)	15(% 5,3)	0,003*
Oligohidroamnioz	1(% 1,9)	22(% 21,8)	26(% 9,1)	<0,001*
Anhidroamnioz	1(% 1,9)	1(% 1)	1(% 0,4)	0,411*
Polihidroamnioz	0(% 0)	2(% 2)	10(% 3,5)	0,314*
EMR	1(% 1,9)	3(% 3)	2(% 0,7)	0,226*
EKLEMPSİ	1(% 1,9)	0(% 0)	0(% 0)	0,024*
HELLP	0(% 0)	1(% 1)	0(% 0)	0,188*
Dekolman	0(% 0)	1(% 1)	1(% 0,4)	0,635*

*Chi-square test(n%), **Kruskal Wallis test [Median(Min-Max)], ***One way ANOVA(Mean±SD)

Gruplar fetal sonuçlar açısından değerlendirildiğinde doğum şekli açısından benzer izlendi ($p>0,05$). CS doğum oranı preeklampsi grubunda %90.4, FGR grubunda %87.1 ve kontrol grubunda %82,8 izlendi. Gebelerin ortalama doğum haftası preeklamptik grupta 36 hafta 2 gün, FGR grubunda 36 hafta 6 gün ve kontrol grubunda 38 hafta 1 gün olarak izlendi. 32 hafta altında; 34 hafta altında ve 37 hafta altında doğum oranı; preeklampsi ve FGR gruplarında benzer ve kontrol grubundan anlamlı olarak fazla izlendi ($p<0,01$). 37 haftanın altında doğum oranı preeklampsi grubunda %38.5, FGR grubunda %31.7 ve kontrol grubunda %13.7 izlendi. Bebeklerin ortalama doğum kiloları preeklamptik grupta 2934 gr, FGR'li grupta 2311 gr ve kontrol grubunda 3285 gr izlendi. Doğum kiloları preeklamptik ve FGR'li grupta benzer; kontrol grubundan anlamlı olarak az izlendi ($p<0,01$). APGAR skoru ortalaması preeklamptik grupta 6.3, FGR grubunda 6 ve kontrol grubunda 6,4 izlendi. APGAR skorları preeklampsi ve kontrol grubunda benzer, FGR grubundan anlamlı olarak fazla izlendi ($p=0,01$). Düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) açısından her üç grup da birbirinden farklı izlendi ($p<0,01$). Doğum kilosu ortanca percentil değeri preeklamptik grupta 57.5, FGR'li grupta 5 ve kontrol grubunda 58 izlendi. Doğum kilo percentilleri preeklampsi ve kontrol grubunda benzer, FGR grubundan anlamlı olarak fazla izlendi ($<0,01$). Doğum kilosu percentilleri açısından Post Hoc analize göre subgrup karşılaştırmada FGR ile PE grubu arasında farklılık vardı ($p=0.001$); FGR ile Kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı($p=0.001$). PE ile kontrol grubu birbirine benzerdi($p=1.00$).

Tablo 10. Fetal Sonuçlar

	Preeklampsi	FGR	Kontrol	P
Doğum haftası	36,2±3	36,6±2,5	38,1±1,4	<0,01***
<37 hafta	20(% 38,5)	32(% 31,7)	39(% 13,7)	<0,01*
<34 hafta	6(% 11,5)	9(% 8,9)	3(% 1,1)	<0,01*
<32 hafta	5(% 9,6)	7(% 6,9)	1(% 0,4)	<0,01*
APGAR	6,38±1,40	6,01±1,20	6,49±1,04	0,001***
Doğum kilosu	2934,13±728,13	2311,63±509,08	3285,24±408,28	<0,01***
< 2500 gr	9(% 17,3)	55(% 54,5)	9(% 3,2)	<0,01*
Doğum kilosu (Percentile)	57,5(13,0-100,0)	5,0(1,0-9,0)	58,0(11,0-100,0)	<0,001**
Doğum şekli(c/s)	47(% 90,4)	88(% 87,1)	236(% 82,8)	0,280*

*Chi-square test(n%), **Kruskal Wallis test [Median(Min-Max)], ***One way ANOVA(Mean±SD)

Taranan ikili test parametrelerinde üç grubun NT mm ve MoM değerleri, CRL mm değeri, PAPP-A mIU/ml ve Beta-HCG ng/ml değerleri benzer izlendi (P>0,05). PAPP-A MoM ortanca değeri preeklampstik hastalarda 1.07, kontrol grubunda 1 olarak benzer izlendi. FGR'li hastalarda PAPP-A MoM ortanca değeri 0,78 olarak izlendi (p=0,001). Beta-HCG MoM ortanca değeri FGR grubunda 0.75, kontrol grubunda 0.8 olarak benzer izlendi. Preeklampsi grubunda Beta-HCG MoM ortanca değeri 1.01 olarak izlendi (p=0,017).

PAPP-A MoM değerine göre percentile açısından Post Hoc analize göre subgroup karşılaştırmada FGR ile preeklampsi grubu arasında anlamlı farklılık vardı (p=0.001); FGR ile Kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı(p=0.009). Preeklampsi ile kontrol grubu birbirine benzerdi(p=1.00).

Beta HCG MoM değerine göre percentile açısından Post Hoc analize göre subgroup karşılaştırmada FGR ile preeklampsi grubu arasında farklılık vardı (p=0.013); FGR ile Kontrol ve preeklampsi ile kontrol grupları birbirine benzerdi (sırasıyla p=0.605, p=0.073).

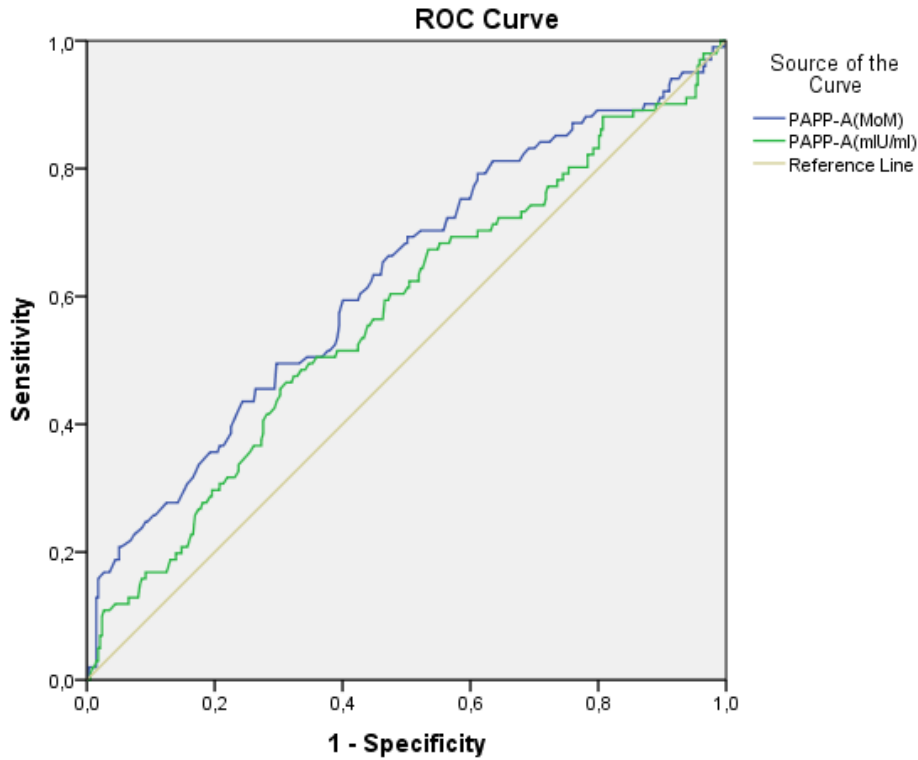
Tablo 11. İkili Test Parametreleri

	Preeklampsi	FGR	Kontrol	P
NT mm	1,43±0,32	1,40±0,39	1,48±0,40	0,152***
NT MoM	0,93±0,20	0,92±0,25	0,94±0,24	0,868***
PAPP-A(mIU/ml)	2,47(0,40-8,04)	2,13(0,49-14,40)	2,63(0,35-33,7)	0,062**
PAPP-A MoM	1,07(0,22-3,55)	0,78(0,19-5,18)	1,00(0,09-5,26)	0,001**
Beta-HCG(ng/ml)	33,25(6,70-176,0)	29,00(4,0-222,0)	26,8(2,20-244,0)	0,431**
Beta-HCG MoM	1,01(0,23-4,81)	0,75(0,17-5,15)	0,80(0-5,68)	0,017**
CRL mm	58,86±8,09	63,07±39,85	61,87±9,70	0,495***

*Chi-square test(n%), **Kruskal Wallis test [Median(Min-Max)], ***One way ANOVA(Mean±SD)

ROC analizi ile PAPP-A değerlerinin FGR gelişmesini öngörmedeki tanısal değeri incelendi. PAPP-A mIU/ml ve MoM değerlerinin FGR'yi öngörmeye anlamlı bir test olmakla beraber tanı değerinin düşük olduğu gözlemlendi.

Şekil 6. PAPP-A(mIU/ml) ve PAPP-A (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi

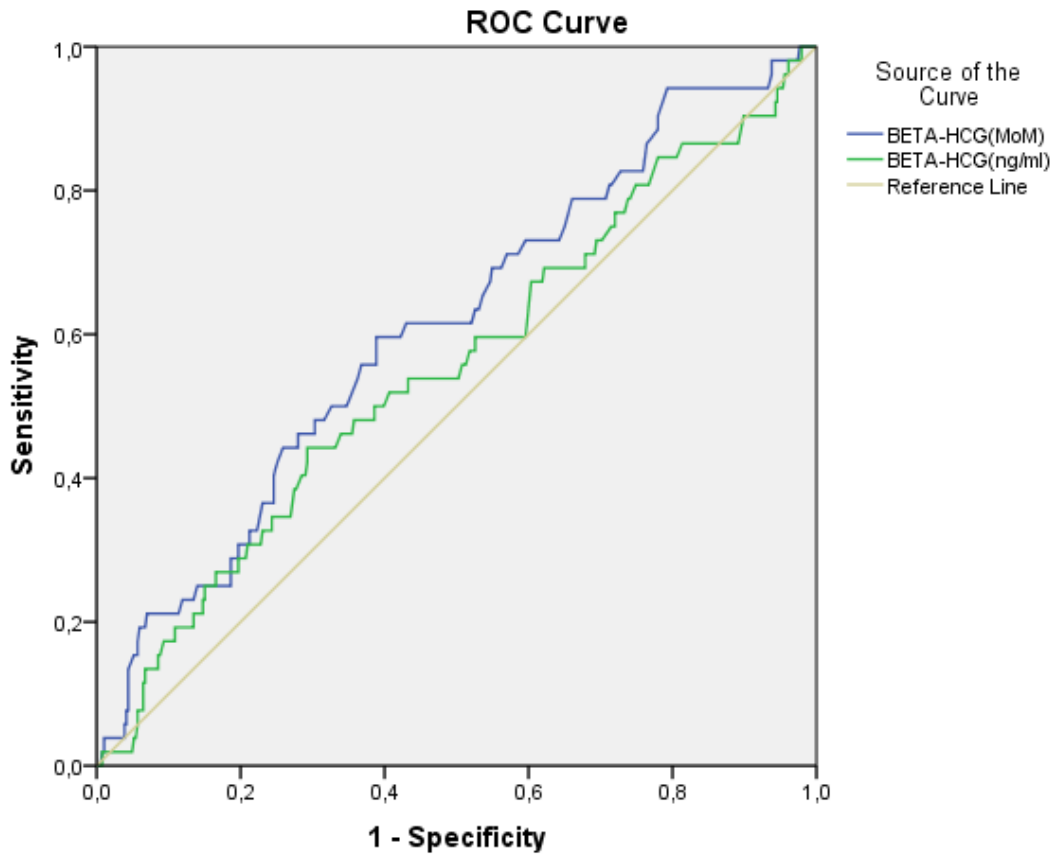


Tablo 12. İlk trimester tarama testlerinde ölçülen PAPP-A değerlerinin, FGR vakalarını tespit etmedeki tanısal performansı

FGR için	Kesme değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	95 % CI	p
PAPP-A MoM	0,73	49,5	70,3	33,3	82,2	0,628	0,563-0,692	0,001
PAPP-A(mIU/ml)	1,94	46,5	68,5	30,7	81,0	0,572	0,507-0,638	0,027

Şekil 6’da ilk trimester tarama testlerinde ölçülen PAPP-A değerlerinin (mIU/ml ve MoM) ROC eğrisi gösterilmiştir. FGR için PAPP-A mIU/ml AUC 0.572, sensitivite %46.5, spesifite %68.5 bulundu (p=0,027). FGR için PAPP-A MoM AUC 0.628, sensitivite %49.5, spesifite %70.3 bulundu (p=0,001)

Şekil 7. β -hCG (ng/ml) ve β -hCG (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi



Tablo 13. İlk trimester tarama testlerinde ölçülen β -hCG değerlerinin, preeklampsi vakalarını tespit etmedeki tanısal performansı.

PE için	Kesme değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	95 % CI	p
Beta Hcg MoM	0.9	59,6	61,1	17,1	91,8	0,609	0,527-0,691	0,010
Beta Hcg(ng/ml)	40,7	44,2	70,7	16,3	90,1	0,553	0,466-0,640	0,212

Şekil 7’de ilk trimester tarama testlerinde ölçülen β -hCG değerlerinin (ng/ml ve MoM) ROC eğrisi gösterilmiştir. PE için β -hCG ng/ml AUC 0.553, sensitivite %44.2, spesifite 70.7 bulundu (p=0,010). PE için β -hCG MoM AUC 0.609, sensitivite %59.6, spesifite %61.1 bulundu (p=0,212)

5. TARTIŞMA

PAPP-A; β -hCG ve NT'nin ultrason muayenesi ile birlikte yaklaşık 30 yıldır ilk trimesterde kromozomal anomalilerin taramalarında kullanılmaktadır. Annede düşük PAPP-A seviyeleri ilk olarak, Down sendromu (Trizomi 21) yanı sıra Patau (trizomi 13), Edward's (trizomi 18) ve Turner sendromlu (47,X) fetuslar için karakteristik olarak tanımlandı. Bu sendromlara ek olarak kromozomal anomalilerdeki kadar belirgin düşük olmamakla birlikte azalmış PAPP-A seviyeleri FGR, spontan abort, erken doğum, ölü doğum ve preeklampsi ile de ilişkilendirilmiştir.[207] PAPP-A ve preeklampsi ilişkisini araştıran pek çok çalışma gebeliğin ilk trimesterindeki PAPP-A seviyeleri üzerine yoğunlaşmış olsa da ikinci ve üçüncü trimester PAPP-A seviyeleri de değerlendirilmiştir. Çalışmaların çoğunda daha sonrasında preeklampsi gelişen hastalarda ilk trimester PAPP-A seviyeleri azalmış izlendi. Bir kısmında PAPP-A seviyelerinde fark izlenmemiş olsa da hiçbir çalışmada PAPP-A seviyesinin arttığı bildirilmemiştir. Yine maternal β -hCG seviyelerinin düşüklüğü de spontan abort, FGR ve gebelik komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışma ilk trimester β -hCG MoM düzeylerinin azalması ile preeklampsi gelişimi arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte sonuçların tutarsız olduğu, sadece şiddetli preeklampside anlamlı olduğu veya istatistiksel olarak anlamsız olduğu çalışmalar da mevcuttur. [208] Çalışmalarda ilk trimester üzerinde yoğunlaşılma sebebi ikili testte rutin olarak laboratuvar parametrelerine de bakılması nedeniyle daha kolay erişme ve riskli hastaları takip, yönetim açısından gebeliğin daha erken haftalarında obstetrik komplikasyonları öngörmenin amaçlanmasıdır.

Çalışmamızın sosyodemografik verilerinden yaş, gravida, abort sayısı, ek hastalıklar, sigara kullanımı, IVF ile gebelik dağılımı gruplar arasında benzer izlendi. Her üç grubun parite değerleri birbirlerinden istatistiksel olarak farklı gözlemlendi ($p=0,001$). Preeklampside grupta parite ortanca değeri 1(0-4), FGR grubunda 0(0-4), kontrol grubunda 1(0-5) olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızın aksine Nuckols ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada; sağlıklı gebelerin parite değeri (0-1) ile preeklampsi gelişen gebelerin parite değerlerini (0-1) aynı aralıkta bulmuş ve aralarındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamsız olduğunu tespit etmiştir. [209] Martillotti ve arkadaşları, çalışmalarında preeklampsi gelişmiş gebeler ile sağlıklı gebelerin parite değerlerini kıyaslamış ancak aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını belirlemiştir.[210] Simon ve arkadaşları 83.396 hastayı içeren 88 randomize kontrollü çalışmanın analizini yaptı ve nulliparitenin sıklıkla risk faktörleri arasında kabul edildiğini, parite risk faktörünün preeklampside spesifik bir yeri olduğunu bu

yüzden de preeklampsiyi önleme amaçlı yapılan çalışmalarda alt grup analizlerinde pariteye göre sınıflandırılma yapılması gerektiğini belirttiler.[211]

Çalışmamızda preeklampitik grubun kilo ortalaması 78.8, FGR grubunun 61.9, kontrol grubunda 70.1 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,01$) Literatürde hem gebelik öncesi aşırı kilo varlığı, hem hamilelik sırasında aşırı kilo alımı obstetrik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Santos ve arkadaşları 2023 yılında yayınlanan 265.270 doğumu kapsayan çalışmalarında gebelikte aşırı kilo alımı olan obez bir kadında hamileliğin, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, GDM ve gebelik yaşına göre büyük fetüs gibi komplikasyonların gelişmesi açısından en yüksek riskle ilişkili izlendi. [212] Benzer bir sonuca Jie He ve arkadaşları da 2020'de 19 çalışmayı analiz ederek ulaştı. Gebelik öncesi annede aşırı kilo varlığının ve gebelikte aşırı kilo alımı preeklampsi ile ilişkili olduğunu ortaya koydular. [213] Shin ve arkadaşları gebelik öncesi düşük vücut kitle indeksine sahip kadınların bebeklerinde artmış SGA olasılığı olduğunu gösterdiler. [214] Çalışmamızın sonuçların mevcut literatür bulguları ile uyumlu izlenmiştir.

Çalışmamızda 1. Trimester tarama testi haftasında bakılan laboratuvar parametrelerinden hemoglobinin değeri gruplar arası anlamlı olarak farklı olmasa da anemi oranı preeklampitik hastalarda %11 izlenerek diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı izlendi ($p=0,043$). Anemi gebelikte pek çok kadının karşılaştığı bir problemdir. Finkelstein ve arkadaşları 2020 de yaptıkları bir çalışmada ilk muayene için başvuran kadınların %30'unda anemi izlendiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada maternal anemi ve hemoglobinin konsantrasyonları ile düşük doğum ağırlığı, erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçları anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. [215] Smith ve arkadaşları 515.270 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada gebelerde anemi oranını %12,8 olarak bildirdiler. Anemi ve erken doğum, FGR, düşük Apgar skoru, neonatal ölüm ve perinatal ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydular. [216] 2021 yılında Küçükyıldız'ın Sivas Cumhuriyet Üniversitesinde yaptığı çalışmada preeklampsi grubunda kontrol grup ile karşılaştırıldığında hemoglobinin değeri istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu bulunduğu gösterilmiştir. [217] Sandrim ve arkadaşları, çalışmalarında preeklampsi gelişmiş gebelerin hemoglobinin düzeyleri ile sağlıklı gebelerin hemoglobinin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit etmemiştir.[218] Literatürde gebelerin hemoglobinin değerleri farklı sonuçlarla yer almaktadır. Bu aşamada tek başına hemoglobinin değerinin, preeklampsi ve FGR öngörüsü için yeterli olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda GDM oranı preeklampsi grubunda %15.4, FGR grubunda %2, kontrol grubunda %5.3 izlendi. GDM gelişme oranı FGR ve kontrol grubunda benzer, preeklampitik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlendi ($p=0,003$) Hornová ve arkadaşları 2023 yılında yayınladıkları bir çalışmada; gebelerde preeklampsi gelişme riskinin pregestasyonel diyabetli hastalarda 2 ila 4 kat, gestasyonel diyabetli hastalarda 1,3 kat daha fazla izlendiğini bildirdiler. [219] Ostlund ve arkadaşları GDM'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak preeklampsi riskini artırdığını belirtmişlerdir. [220] Weissgerber ve arkadaşları GDM'nin preeklampsi riskini artırdığını ancak bu iki durumun ortak bir patofizyolojiden kaynaklanıp kaynaklanmadığının belirsiz olmakla birlikte örtüşebileceğini belirtmişlerdir. [220] Bulgularımız bu alandaki literatür ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda oligohidroamnioz gelişme oranı preeklampitik grupta %1.9, FGR grubunda %21.8, kontrol grubunda %9.1 olarak izlendi. Oligohidroamnioz preeklampsi ve kontrol grubunda benzer, FGR grubunda anlamlı olarak fazla izlendi ($p<0,01$). Shipp ve arkadaşlarının oligohidramniozlu 128 fetüsü tarayarak oluşturdukları bir seride, FGR izlenme oranı %5'di. [221] Naveiro-Fuentes ve arkadaşları çalışmalarında izole oligohidramniozlu term gebeliklerde SGA riskinin artmış olduğunu belirttiler. [222] Locatelli ve arkadaşları çalışmalarında oligohidramnioz izlenen hastalarda komplikasyonsuz term gebeliklerde SGA yenidoğan riskinin 2 kattan fazla arttığını tespit etmişlerdir.[223] Gebelik döneminde amniyotik sıvının azalmasının büyüme kısıtlamasına yol açan plasental involüsyonla ilişkili olabileceğini öne süren yazarlar mevcuttur.[224]

Smith ve arkadaşları tarafından 8839 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada β -hCG MoM seviyeleri ve serbest β -hCG seviyeleri preeklampsi ile ilişkilendirilememiştir. [225] Aynı çalışmada β -hCG MoM seviyelerinin 5 percentilin altında olması ve serbest β -hCG seviyesinin azlığı; FGR ile ilişkili izlenmiştir. Morssink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada β -hCG seviyeleri ile FGR arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.[226] Aynı şekilde Genç ve arkadaşları da 786 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada β -hCG seviyelerini; FGR ve preeklampsi ile ilişkilendirememiştir. [227] Khanam ve arkadaşlarının 100 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada ileride preeklampsi gelişen hastalarda ilk trimesterde β -hCG seviyeleri düşük izlenmekle birlikte hassasiyetinin düşük olması nedeniyle tek başına preeklampsiyi öngörmeye yeterli olmadığı ve diğer tarama testleriyle kombinasyonunun faydalı olabileceği belirtilmiştir.[228] Elazab ve arkadaşlarının 45 preeklampsi ve 45 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada β -hCG seviyesi preeklampitik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek izlenmiştir. [229] Yine Honarjoo ve arkadaşları

4605 hasta üzerinde yaptıkları çalışma ile; yüksek β -hCG düzeylerinin artan preeklampsi riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koydu.[230] Sharony ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk trimester β -hCG seviyesi ile FGR arasında ilişki olmadığı gösterildi. Ancak ikinci trimester β -hCG MoM ile FGR arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir. [231] 2021 yılında Zhang ve arkadaşları 21 vaka kontrol çalışması üzerinde bir meta-analiz yaptılar. Analizleri sonucu preeklampsi ve kontrol grubu hastaların β -hCG MoM düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koydular. [208]

Bizim çalışmamızda Morssink ve arkadaşlarını, Genç ve arkadaşlarını destekleyecek şekilde ilk trimesterde bakılan serbest β -hCG seviyesi ile; preeklampsi ve FGR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Çalışmamızda β -hCG MoM seviyelerinin Post Hoc analize göre subgrup karşılaştırmaları yapıldığında sadece FGR ile preeklampsi grubu arasında anlamlı bir farklılık izlendi. FGR grubu/kontrol grubu ve preeklampsi grubu/kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Yapılan ROC analizinde preeklampsi için β -hCG ng/ml AUC 0.553, sensitivite %44.2, spesifite 70.7 bulundu ($p=0,010$). Preeklampsi için β -hCG MoM AUC 0.609, sensitivite %59.6, spesifite %61.1 bulundu ($p=0,212$)

Preeklamptik hastalarda β -hCG seviyelerindeki anormal artışın düşük oksijenizasyon/uteroplental hipoksiye karşı telafi edici bir tepki olduğu ayrıca bu yüksekliğin preeklampsi patolojisinde rol alan antianjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu uyardığı varsayılmaktadır. Bazı çalışmalar β -hCG seviyelerinin daha sonra preeklampsi gelişen hastalarda ilk trimesterde düşük izlendiğini ancak erken ikinci trimesterde veya hastalığın prezante olmadan önceki erken üçüncü trimester döneminde ise yüksek izlendiğini sonuç olarak taramanın bakıldığı gebelik haftasının β -hCG MoM'u ile preeklampsi korelasyonunu etkileyebileceği ileri sürmüştür. Bunun sebebi olarak 12. Gebelik haftasında β -hCG seviyeleri anlamlı olarak etkilenmeden uteroplental kan akışının azaldığı varsayılmıştır. İkinci trimester başında ise plasentadaki oksidatif stresin β -hCG seviyesinde artışa yol açtığı düşünülmektedir. Bu yüzden β -hCG seviyesinin erken ikinci trimesterde preeklampsi öngörüsünü çok az bir katkıyla iyileştirdiği, ilk trimesterde ise preeklampsi öngörüsüne katkıda bulunmadığı düşünülmüştür. [208]

PAPP-A ilk olarak 1974'te tanımlandı ve ilerleyen zamanlarda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -4 ve -5'i (IGFBP-4 ve -5) parçalayarak IGF'yi serbestleyen bir proteaz olduğu gösterildi. Fetal ve plasental büyümenin düzenlenmesinde IGF önemli bir rol oynamaktadır. IGF'lerin, trofoblast istilasının otokrin ve parakrin kontrolünde de rol aldığı gösterilmiştir. Azalmış plasental hacim PAPP-A salınımının da azalmasına neden olur.

Maternal serum PAPP-A seviyesi plasenta hacmini yansıttığı için düşük PAPP-A seviyelerinin, bozulmuş plasental fonksiyonun bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. [232]

Smith ve arkadaşlarının çalışmasında düşük PAPP-A seviyeleri hem FGR hem preeklampsi ile ilişkili izlenmiştir. [225] Morssink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAPP-A seviyeleri ile FGR arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.[226] Genç ve arkadaşlarının 2022 yılında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesinde 786 gebe üzerinde yaptığı çalışmada ilk trimester düşük PAPP-A seviyeleri FGR ile ilişkili izlenmiştir. [227] Khanam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, preeklampsi öngörüsünde UtA-PI'ye PAAP-A eklemenin öngörü değerine katkıda bulunmadığını izlemişlerdir. [228] Honarjoo ve arkadaşları düşük PAPP-A düzeylerinin artan preeklampsi riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koydu.[230] 2017 yılında Ranganathan ve arkadaşlarının PAPP-A MoM düzeyleri düşük izlenen 418 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bu düşüklüğün FGR ve düşük doğum ağırlığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu izlenmiştir. [232] Ong ve arkadaşları preeklampside 10-14. gebelik haftalarında anne serumunda PAPP-A'nın düşük olduğunu gösterdi.[233] İlerleyen yıllarda Scuzzochio ve arkadaşları 5170 hastayla yaptıkları çalışmada PAPP-A'nın preeklampsi ile ilişkisini zayıf bulmuşlar, ayrıca PAPP-A seviyelerinin ilk trimesterde bakılan kan basıncı ve UtA-PI ile kombinasyonlarını da preeklampsi öngörüsünde anlamsız bulmuşlardır.[234] Mevcut kanıtların çoğu, preeklampsinin tahmini için tek seferlik tek bir marker testi olarak PAPP-A'nın sınırlı bir değere sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte ikili test haftasında zaten bakılan bir biyokimyasal belirteç olarak ulaşımı kolaydır ve düşük seviyelerde izlenmesi klinisyenleri detaylı gözlem ve takip için uyarıcı bir faktör olabilir. [235]

Bizim çalışmamızda serbest PAPP-A ortanca değerleri preeklamptik hastalarda 2.46, FGR'li hastalarda 2.13, kontrol grubu hastalarda 2,63 mIU/ml izlenmiştir. PAPP-A MoM ortanca değeri preeklamptik hastalarda 1.07, FGR'li hastalarda 0.78 ve kontrol grubu hastalarda 1 olarak izlenmiştir. Serbest PAPP-A değerinin FGR ve preeklampsi ile anlamlı bir ilişkisi izlenmemiştir. PAPP-A MoM seviyesi ise gruplar arasında anlamlı olarak farklı izlenmiştir. (p=0,001) PAPP-A MoM değerine göre percentile açısından Post Hoc analiz yaptığımızda subgrup karşılaştırmada FGR ile preeklampsi grubu arasında anlamlı farklılık izlendi (p=0.001); FGR ile Kontrol grubu arasında da anlamlı farklılık izlendi(p=0.009). Preeklampsi ile kontrol grubu ise birbirine benzer izlendi(p=1.00). Bu da farkın FGR grubundan kaynaklandığını ve düşük PAPP-A MoM seviyeleri ile FGR arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu bulgularımız literatürü destekler niteliktedir. Çalışmamızda FGR ve PE'yi öngörmede PAPP-A'nın tanısal bir değerinin olup olmadığı ve bunun için bir kesme değerinin olup olmadığını da inceledik. Sonuçta düşük PAPP-A seviyeleri FGR ile ilişkili izlendi. Fakat hem mIU/ml hem MoM seviyeleri tek başına kullanıldığında tanı veya tarama testi olarak yeterli değildir. (AUC: 0.572/0.628) PAPP-A mIU/ml kesme değeri 1,94'de alındığında sensitivite %46.5, spesifite %68,5 izlenmiştir. PAPP-A MoM kesme değeri 0.73'te sensitivite %49.3, spesifite %70.3 izlenmiştir.

2018 yılında Tiyatha ve arkadaşlarının 6026 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ilk üç aylık dönemde artmış NT kalınlığı; abort riski, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ile birlikte fetal büyüme kısıtlaması ve preeklampsi riskinin de artışı ile ilişkili izlendi.[236] Niroomanesh ve arkadaşları da minimal de olsa artmış NT'yi FGR ve preeklampsi ile ilişkili buldu. [237] Bilagi ve arkadaşları PAPP-A, NT ve CRL'nin; FGR ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.[238] Chen ve arkadaşları bir dizi belirteçleri tarayarak gebeliğin hipertansif bozukluklarını öngörmek için bir risk modeli oluşturmayı amaçladılar. Çalışmalarında NT tek başına kullanıldığında preeklampsi için herhangi bir tanısal değeri izlenmedi. [239] Bizim çalışmamızda NT mm ve MoM değerleri FGR gelişen, preeklampsi gelişen ve kontrol grubu sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Çalışmamızın amacı gebelikte ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan preeklampsi ve FGR'nin öngörüsünde birinci trimester tarama testi parametrelerinin etkinliğini araştırmaktır. Bu sayede erken tanı ve risk değerlendirmesi ile mortalite ve morbidite oranlarını mümkün olduğunca azaltabilmeyi hedefledik. Çalışmamızın retrospektif olması ve tek merkezli bir çalışma olması kısıtlılıkları arasındadır. Birinci trimester tarama testini dış merkezde yaptırmış olup doğum için başvuran ve birinci trimester tarama testi tarafımızca yapılmış olup doğum için dış merkeze başvuran hastalar vaka sayısında kayba neden oldular. Çalışmamızdaki vaka sayısı azlığı da sınırlılıklarımız arasında yer almaktadır. Hastaların tamamının kendi kliniğimizde takip olmaları ve doğumlarının kendi kliniğimizde gerçekleşmesi nedeniyle bütün maternal ve fetal sonuçları kendi hastane kayıtlarımızdan doğru bir şekilde ulaşmamız çalışmamızın güçlü yanını göstermektedir.

6. SONUÇ

İlk trimesterde bakılan NT değeri ile FGR ve PE arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Fetusun gelişimini etkileyen temel faktör plasentadır ve büyük oranda plasentadan sentezlenmekte olan PAPP-A'nın miktarı bizlere plasentanın yeterliliği hakkında fikir verebilmektedir. İlk trimester maternal serum PAPP-A MoM seviyeleri düşüklüğü gebeliğin ileri haftalarında gelişen FGR ile, β -hCG MoM seviyeleri yüksekliği gebeliğin ileri haftalarında gelişen PE ile ilişkilidir ve tarama testi parametreleri olarak yol gösterici olabilirler. Ancak FGR ve PE'yi öngörmeye tek parametre olarak kullanımlarının yeterli tanısal değeri yoktur. PAPP-A MoM seviyeleri düşük, β -hCG MoM seviyeleri yüksek tespit edilen vakaları gebeliğin ilerleyen zamanlarında yakından takip etmek faydalı olacaktır.

Birinci trimester tarama testindeki biyokimyasal belirteçlerin anöploidi dışında perinatal komplikasyonları öngörmeye faydası ile ilgili çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur. Klinik kullanıma geçilmesi için yeterli öngörü kapasitesinin kanıtlandığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Poon, L.C., et al., *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention*. Int J Gynaecol Obstet, 2019. **145 Suppl 1**(Suppl 1): p. 1-33.
2. *Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222*. Obstetrics & Gynecology, 2020. **135**(6): p. e237-e260.
3. Khan, K.S., et al., *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review*. Lancet, 2006. **367**(9516): p. 1066-1074.
4. Qu, H. and R.A. Khalil, *Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020. **319**(3): p. H661-h681.
5. Bernstein, P.S. and M.Y. Divon, *Etiologies of fetal growth restriction*. Clin Obstet Gynecol, 1997. **40**(4): p. 723-9.
6. Melamed, N., et al., *FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction*. Int J Gynaecol Obstet, 2021. **152 Suppl 1**(Suppl 1): p. 3-57.
7. Gordijn, S.J., et al., *Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(3): p. 333-9.
8. Chauhan, S.P., et al., *Neonatal Morbidity of Small- and Large-for-Gestational-Age Neonates Born at Term in Uncomplicated Pregnancies*. Obstet Gynecol, 2017. **130**(3): p. 511-519.
9. Pels, A., et al., *Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020. **99**(2): p. 153-166.
10. Antsaklis, P., et al., *Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome*. Cureus, 2019. **11**(6): p. e4912.
11. Wang, F., et al., *First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study*. Arch Gynecol Obstet, 2021. **303**(3): p. 645-652.
12. Chang, K.J., K.M. Seow, and K.H. Chen, *Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition*. Int J Environ Res Public Health, 2023. **20**(4).
13. Dugoff, L., et al., *First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial)*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(4): p. 1446-51.
14. Spencer, K., N. Tul, and K.H. Nicolaides, *Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester*. Prenat Diagn, 2000. **20**(5): p. 390-4.
15. Yaron, Y., et al., *First Trimester Maternal Serum Free Human Chorionic Gonadotropin as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome*. Fetal Diagnosis and Therapy, 2002. **17**(6): p. 352-356.
16. Morssink, L.P., et al., *Maternal serum levels of free β -hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery*. Prenatal Diagnosis, 1998. **18**(2): p. 147-152.
17. Keskinikli, B., et al., *Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study*. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2017. **18**(1): p. 20-25.
18. *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(1): p. S1-s22.
19. Sibai, B.M., *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(1): p. 181-92.
20. Barton, J.R., et al., *Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(5): p. 979-83.

21. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2019. **133**(1): p. e26-e50.
22. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013. **122**(5): p. 1122-1131.
23. Lisonkova, S., et al., *Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia*. *Obstetrics & Gynecology*, 2014. **124**(4): p. 771-781.
24. Magley, M. and M.R. Hinson, *Eclampsia*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Melissa Hinson declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
25. Abalos, E., et al., *Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013. **170**(1): p. 1-7.
26. Ngoc, N.T., et al., *Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries*. *Bull World Health Organ*, 2006. **84**(9): p. 699-705.
27. Ananth, C.V., K.M. Keyes, and R.J. Wapner, *Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis*. *BMJ : British Medical Journal*, 2013. **347**: p. f6564.
28. Cunningham, F.G., et al., *Preeclampsia Syndrome*, in *Williams Obstetrics, 26e*. 2022, McGraw Hill: New York, NY.
29. Aygar, H. and S. Metintaş, *BİR KALKINMA GÖSTERGESİ OLARAK ANNE ÖLÜMLERİ. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 2018. **3**(3): p. 63-70.
30. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. 2019: p. 54.
31. Fox, R., et al., *Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring*. *J Clin Med*, 2019. **8**(10).
32. McGinnis, R., et al., *Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia*. *Nat Genet*, 2017. **49**(8): p. 1255-1260.
33. Martin, A., et al., *Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review*. *Prenat Diagn*, 2014. **34**(7): p. 685-91.
34. Black, K.D. and J.A. Horowitz, *Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review*. *Nurs Res*, 2018. **67**(3): p. 242-251.
35. Rebelo, F., et al., *C-reactive protein and later preeclampsia: systematic review and meta-analysis taking into account the weight status*. *J Hypertens*, 2013. **31**(1): p. 16-26.
36. Spracklen, C.N., et al., *Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis*. *Am J Epidemiol*, 2014. **180**(4): p. 346-58.
37. Gallos, I.D., et al., *Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis*. *Bjog*, 2013. **120**(11): p. 1321-32.
38. Velauthar, L., et al., *First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014. **43**(5): p. 500-7.
39. Al-Rubaie, Z., et al., *The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review*. *Bjog*, 2016. **123**(9): p. 1441-52.
40. Wei, J., et al., *Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *Oncotarget*, 2015. **6**(41): p. 43667-78.
41. Şahin, G., et al., *Urinary Calcium Excretion In Preeclampsia And Eclampsia*. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 2002. **12**(3): p. 224 - 227.
42. Broughton Pipkin, F. and P.C. Rubin, *Pre-eclampsia--the 'disease of theories'*. *Br Med Bull*, 1994. **50**(2): p. 381-96.
43. S Ananth Karumanchi, M.-H.L., MDPhyllis August, MD, MPH, *Preeclampsia: Pathogenesis*. UpToDate, 2023.
44. Zhou, Y., et al., *Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts*. *J Clin Invest*, 1993. **91**(3): p. 950-60.

45. Zhou, Y., C.H. Damsky, and S.J. Fisher, *Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome?* J Clin Invest, 1997. **99**(9): p. 2152-64.
46. Whitley, G.S. and J.E. Cartwright, *Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis.* J Anat, 2009. **215**(1): p. 21-6.
47. Brosens, I., et al., *The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation.* Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(3): p. 193-201.
48. Huppertz, B., *Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis.* Hypertension, 2008. **51**(4): p. 970-5.
49. Lam, C., K.H. Lim, and S.A. Karumanchi, *Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia.* Hypertension, 2005. **46**(5): p. 1077-85.
50. Fushima, T., et al., *Reduced Uterine Perfusion Pressure (RUPP) Model of Preeclampsia in Mice.* PLoS One, 2016. **11**(5): p. e0155426.
51. Dekker, G.A., *Risk factors for preeclampsia.* Clin Obstet Gynecol, 1999. **42**(3): p. 422-35.
52. Mastrobattista, J.M., et al., *The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations.* Am J Perinatol, 1997. **14**(5): p. 263-5.
53. Salafia, C.M., et al., *Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm preeclampsia.* Placenta, 1998. **19**(1): p. 67-72.
54. Jeon, H.R., et al., *sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia.* J Obstet Gynaecol Res, 2021. **47**(7): p. 2318-2323.
55. Wang, X., N. Athayde, and B. Trudinger, *A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency.* Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(5): p. 1445-51.
56. Maynard, S., F.H. Epstein, and S.A. Karumanchi, *Preeclampsia and angiogenic imbalance.* Annu Rev Med, 2008. **59**: p. 61-78.
57. Rabaglino, M.B. and K.P. Conrad, *Evidence for shared molecular pathways of dysregulated decidualization in preeclampsia and endometrial disorders revealed by microarray data integration.* Faseb j, 2019. **33**(11): p. 11682-11695.
58. Sahu, M.B., et al., *Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression.* Pregnancy Hypertens, 2019. **15**: p. 64-71.
59. Schoots, M.H., et al., *Oxidative stress in placental pathology.* Placenta, 2018. **69**: p. 153-161.
60. Germain, S.J., et al., *Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles.* J Immunol, 2007. **178**(9): p. 5949-56.
61. Redman, C.W. and I.L. Sargent, *Latest advances in understanding preeclampsia.* Science, 2005. **308**(5728): p. 1592-4.
62. Tannetta, D.S., et al., *Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin.* PLoS One, 2013. **8**(2): p. e56754.
63. Rajakumar, A., et al., *Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia.* Hypertension, 2012. **59**(2): p. 256-64.
64. Levine, R.J., et al., *Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia.* Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(3): p. 707-13.
65. Conde-Agudelo, A., J. Villar, and M. Lindheimer, *Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(1): p. 7-22.
66. Granger, J.P., et al., *Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension.* Am J Hypertens, 2001. **14**(6 Pt 2): p. 178s-185s.
67. AbdAlla, S., et al., *Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness.* Nat Med, 2001. **7**(9): p. 1003-9.
68. Zhou, C.C., et al., *Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice.* Nat Med, 2008. **14**(8): p. 855-62.

69. Wenzel, K., et al., *Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats*. *Hypertension*, 2011. **58**(1): p. 77-84.
70. Lynch, A.M., et al., *Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. **198**(4): p. 385.e1-9.
71. Buyon, J.P., et al., *Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study*. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(3): p. 153-63.
72. Kim, M.Y., et al., *Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **214**(1): p. 108.e1-108.e14.
73. Girardi, G., et al., *Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome*. *J Clin Invest*, 2003. **112**(11): p. 1644-54.
74. Salmon, J.E., et al., *Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort*. *PLoS Med*, 2011. **8**(3): p. e1001013.
75. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
76. Roberts, J.M., et al., *Preeclampsia: an endothelial cell disorder*. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. **161**(5): p. 1200-4.
77. Dvorak, H.F., *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(21): p. 4368-80.
78. Maynard, S.E., et al., *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. *J Clin Invest*, 2003. **111**(5): p. 649-58.
79. Karumanchi, S.A., et al., *Preeclampsia: A renal perspective*. *Kidney International*, 2005. **67**(6): p. 2101-2113.
80. Gilbert, J.S., et al., *Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008. **294**(2): p. H541-50.
81. Venkatesha, S., et al., *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia*. *Nat Med*, 2006. **12**(6): p. 642-9.
82. Saito, S., et al., *Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia*. *Journal of Reproductive Immunology*, 2007. **76**(1): p. 30-39.
83. Stefańska, K., et al., *High maternal-fetal HLA eplet compatibility is associated with severe manifestation of preeclampsia*. *Front Immunol*, 2023. **14**: p. 1272021.
84. Kho, E.M., et al., *Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome*. *J Reprod Immunol*, 2009. **82**(1): p. 66-73.
85. Masoudian, P., et al., *Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **214**(3): p. 328-39.
86. Giannakou, K., E. Evangelou, and S.I. Papatheodorou, *Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018. **51**(6): p. 720-730.
87. Gleicher, N., *Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature*. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. **196**(1): p. 5.e1-7.
88. Loisel, D.A., et al., *The maternal HLA-G 1597ΔC 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): p. 144-52.
89. Loke, Y.W. and A. King, *Immunology of implantation*. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000. **14**(5): p. 827-37.
90. Santner-Nanan, B., et al., *Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia*. *J Immunol*, 2009. **183**(11): p. 7023-30.

91. Salonen Ros, H., et al., *Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension*. Am J Med Genet, 2000. **91**(4): p. 256-60.
92. Cnattingius, S., et al., *Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study*. Am J Med Genet A, 2004. **130a**(4): p. 365-71.
93. Lie, R.T., et al., *Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study*. Bmj, 1998. **316**(7141): p. 1343-7.
94. Esplin, M.S., et al., *Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia*. N Engl J Med, 2001. **344**(12): p. 867-72.
95. Skjaerven, R., et al., *Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort*. Bmj, 2005. **331**(7521): p. 877.
96. Duckitt, K. and D. Harrington, *Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies*. Bmj, 2005. **330**(7491): p. 565.
97. Cincotta, R.B. and S.P. Brennecke, *Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas*. Int J Gynaecol Obstet, 1998. **60**(1): p. 23-7.
98. Mogren, I., et al., *Familial occurrence of preeclampsia*. Epidemiology, 1999. **10**(5): p. 518-22.
99. Ward, K. and R.N. Taylor, *Chapter 4 - Genetic Factors in the Etiology of Preeclampsia/Eclampsia*, in *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (Fourth Edition)*, R.N. Taylor, et al., Editors. 2015, Academic Press: San Diego. p. 57-80.
100. Cunningham, F.G., et al., *Hypertensive Disorders*, in *Williams Obstetrics, 25e*. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY.
101. Power, M.L., et al., *The role of calcium in health and disease*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(6): p. 1560-9.
102. Paré, E., et al., *Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century*. Obstet Gynecol, 2014. **124**(4): p. 763-770.
103. Zera, C.A., et al., *The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **211**(3): p. 247.e1-7.
104. Rana, S., et al., *Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives*. Circ Res, 2019. **124**(7): p. 1094-1112.
105. Rybak-Krzyszowska, M., et al., *From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia—A Comprehensive Literature Review*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(17): p. 13252.
106. Palei, A.C., et al., *Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology*. Acta Physiol (Oxf), 2013. **208**(3): p. 224-33.
107. De Wolf, F., W.B. Robertson, and I. Brosens, *The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1975. **123**(2): p. 164-74.
108. Stevens, D.U., et al., *Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome*. Placenta, 2013. **34**(9): p. 805-9.
109. Many, A., et al., *Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia*. Am J Pathol, 2000. **156**(1): p. 321-31.
110. Rajakumar, A., et al., *Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae*. Placenta, 2004. **25**(10): p. 763-9.
111. Vaughan, J.E. and S.W. Walsh, *Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2002. **21**(3): p. 205-23.
112. Huang, Q.T., et al., *Advanced oxidation protein products enhances soluble Fms-like tyrosine kinase 1 expression in trophoblasts: a possible link between oxidative stress and preeclampsia*. Placenta, 2013. **34**(10): p. 949-52.
113. Moffett, A. and F. Colucci, *Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface*. J Clin Invest, 2014. **124**(5): p. 1872-9.
114. Lash, G.E., et al., *Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy*. J Leukoc Biol, 2006. **80**(3): p. 572-80.

115. Apps, R., et al., *Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies*. Immunology, 2009. **127**(1): p. 26-39.
116. Parham, P. and A. Moffett, *Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution*. Nat Rev Immunol, 2013. **13**(2): p. 133-44.
117. Esser, S., et al., *Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro*. J Cell Biol, 1998. **140**(4): p. 947-59.
118. De Falco, S., *The discovery of placenta growth factor and its biological activity*. Exp Mol Med, 2012. **44**(1): p. 1-9.
119. Romero, R., et al., *A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008. **21**(1): p. 9-23.
120. Southcombe, J., et al., *The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles*. PLoS One, 2011. **6**(5): p. e20245.
121. Harmon, A., et al., *IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2015. **34**(3): p. 291-306.
122. Saito, S. and M. Sakai, *Th1/Th2 balance in preeclampsia*. J Reprod Immunol, 2003. **59**(2): p. 161-73.
123. Wegmann, T.G., et al., *Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon?* Immunol Today, 1993. **14**(7): p. 353-6.
124. Sowmya, S., et al., *Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with early-onset pre-eclampsia*. Clin Exp Immunol, 2014. **178**(2): p. 334-41.
125. Gant, N.F., et al., *A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy*. J Clin Invest, 1973. **52**(11): p. 2682-9.
126. Brown, M.A., J. Wang, and J.A. Whitworth, *The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia*. Clin Exp Hypertens, 1997. **19**(5-6): p. 713-26.
127. Orabona, R., et al., *Pre-eclampsia and heart failure: a close relationship*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. **52**(3): p. 297-301.
128. Cunningham, F.G. and M.D. Lindheimer, *Hypertension in pregnancy*. N Engl J Med, 1992. **326**(14): p. 927-32.
129. Goulopoulou, S., *Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia*. Hypertension, 2017. **70**(6): p. 1066-1073.
130. Drislane, F.W. and A.M. Wang, *Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe pre-eclampsia*. J Neurol, 1997. **244**(3): p. 194-8.
131. Morriss, M.C., et al., *Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia*. Obstet Gynecol, 1997. **89**(4): p. 561-8.
132. Zunker, P., et al., *Cerebral hemodynamics in pre-eclampsia/eclampsia syndrome*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995. **6**(6): p. 411-5.
133. Zeeman, G.G., *Neurologic complications of pre-eclampsia*. Semin Perinatol, 2009. **33**(3): p. 166-72.
134. Errera, M.H., R.P. Kohly, and L. da Cruz, *Pregnancy-associated retinal diseases and their management*. Surv Ophthalmol, 2013. **58**(2): p. 127-42.
135. Mayama, M., et al., *Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(2): p. 239.e1-5.
136. Cunningham, F.G., C.O. Fernandez, and C. Hernandez, *Blindness associated with preeclampsia and eclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(4 Pt 1): p. 1291-8.
137. Carpenter, F., H.L. Kava, and D. Plotkin, *The development of total blindness as a complication of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1953. **66**(3): p. 641-7.

138. Richards, A., D. Graham, and R. Bullock, *Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(3): p. 416-21.
139. Martin, J.N., Jr., et al., *Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(2): p. 246-54.
140. Cantu-Brito, C., et al., *Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women*. Eur J Neurol, 2011. **18**(6): p. 819-25.
141. Heilmann, L., et al., *Hemoconcentration and pre-eclampsia*. Arch Gynecol, 1981. **231**(1): p. 7-21.
142. Burrows, R.F., et al., *A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia*. Obstet Gynecol, 1987. **70**(3 Pt 1): p. 334-8.
143. Romero, R., et al., *Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension*. Am J Perinatol, 1989. **6**(1): p. 32-8.
144. Prieto, J.A., J.M. Mastrobattista, and J.D. Blanco, *Coagulation studies in patients with marked thrombocytopenia due to severe preeclampsia*. Am J Perinatol, 1995. **12**(3): p. 220-2.
145. Walters, B.N., *Preeclamptic angina--a pathognomonic symptom of preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2011. **30**(2): p. 117-24.
146. Minakami, H., et al., *Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver?* Am J Obstet Gynecol, 1988. **159**(5): p. 1043-7.
147. Dani, R., et al., *Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy*. Am J Gastroenterol, 1996. **91**(2): p. 292-4.
148. Rosen, S.A., et al., *Spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy*. Arch Pathol Lab Med, 2003. **127**(12): p. 1639-40.
149. Henao, D.E., et al., *A novel renal perspective of preeclampsia: a look from the podocyte*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(5): p. 1477.
150. Strevens, H., et al., *Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia*. Bjog, 2003. **110**(9): p. 831-6.
151. Stillman, I.E. and S.A. Karumanchi, *The glomerular injury of preeclampsia*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(8): p. 2281-4.
152. Moran, P., M.D. Lindheimer, and J.M. Davison, *The renal response to preeclampsia*. Semin Nephrol, 2004. **24**(6): p. 588-95.
153. *ACOG Committee Opinion number 313, September 2005. The importance of preconception care in the continuum of women's health care*. Obstet Gynecol, 2005. **106**(3): p. 665-6.
154. Benedetti, T.J., R. Kates, and V. Williams, *Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema*. Am J Obstet Gynecol, 1985. **152**(3): p. 330-4.
155. Desai, D.K., et al., *Cardiac abnormalities in pulmonary oedema associated with hypertensive crises in pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1996. **103**(6): p. 523-8.
156. O'Gorman, N., et al., *Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **49**(6): p. 756-760.
157. Rolnik, D.L., et al., *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia*. N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 613-622.
158. Davidson, K.W., et al., *Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Jama, 2021. **326**(12): p. 1186-1191.
159. Schiff, E., et al., *The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies*. N Engl J Med, 1989. **321**(6): p. 351-6.

160. McParland, P., J.M. Pearce, and G.V. Chamberlain, *Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension*. *Lancet*, 1990. **335**(8705): p. 1552-5.
161. Maggard, M.A., et al., *Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review*. *Jama*, 2008. **300**(19): p. 2286-96.
162. Mostello, D., et al., *Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies*. *Obstet Gynecol*, 2010. **116**(3): p. 667-672.
163. Odendaal, H.J., et al., *Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol*, 1990. **76**(6): p. 1070-5.
164. Sibai, B.M., et al., *Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial*. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. **171**(3): p. 818-22.
165. Churchill, D., et al., *Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. **10**(10): p. Cd003106.
166. Sibai, B.M., *Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation*. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. **205**(3): p. 191-8.
167. Sibai, B.M. and J.R. Barton, *Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications*. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. **196**(6): p. 514.e1-9.
168. Manuck, T.A., et al., *Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **215**(1): p. 103.e1-103.e14.
169. Magee, L.A., et al., *Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014. **36**(5): p. 416-41.
170. Kavak, S., *Preeklampsinin tanısı ve yönetimi*. *Perinatoloji Dergisi*, 2015.
171. Altman, D., et al., *Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9321): p. 1877-90.
172. Belfort, M.A., et al., *A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(4): p. 304-11.
173. Fishel Bartal, M. and B.M. Sibai, *Eclampsia in the 21st century*. *Am J Obstet Gynecol*, 2022. **226**(2s): p. S1237-s1253.
174. Stocks, G., *Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management*. *Eur J Anaesthesiol*, 2014. **31**(4): p. 183-9.
175. Marra, A., et al., *Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses*. *Med Hypotheses*, 2014. **82**(5): p. 619-22.
176. Johnson, A.C., et al., *Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia*. *PLoS One*, 2014. **9**(11): p. e113670.
177. Ambia, A.M., et al., *Fetal heart rate tracings associated with eclamptic seizures*. *Am J Obstet Gynecol*, 2022. **227**(4): p. 622.e1-622.e6.
178. Sibai, B.M., *Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia*. *Obstetrics & Gynecology*, 2005. **105**(2): p. 402-410.
179. Sibai, B.M., *The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?* *Am J Obstet Gynecol*, 1990. **162**(2): p. 311-6.
180. Arigita Lastra, M. and G.S. Martínez Fernández, *[HELLP syndrome: controversies and prognosis]*. *Hipertens Riesgo Vasc*, 2020. **37**(4): p. 147-151.
181. Sibai, B.M., et al., *Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome)*. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. **169**(4): p. 1000-6.
182. *ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction*. *Obstet Gynecol*, 2013. **121**(5): p. 1122-1133.

183. *The Investigation and Management of the Small for Gestational Age Fetus*. 2013 22.03.2013 [cited 2024 02.01.2024]; Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/small-for-gestational-age-fetus-investigation-and-management-green-top-guideline-no-31/>.
184. Sharma, D., S. Shastri, and P. Sharma, *Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects*. Clin Med Insights Pediatr, 2016. **10**: p. 67-83.
185. Chew, L.C. and R.P. Verma, *Fetal Growth Restriction*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Rita Verma declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
186. Formanowicz, D., et al., *Preeclampsia with Intrauterine Growth Restriction Generates Morphological Changes in Endothelial Cells Associated with Mitochondrial Swelling-An In Vitro Study*. J Clin Med, 2019. **8**(11).
187. Nardoza, L.M., et al., *Fetal growth restriction: current knowledge*. Arch Gynecol Obstet, 2017. **295**(5): p. 1061-1077.
188. Anju Suhag , V.B., *Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis*. Curr Obstet Gynecol Rep, 2013.
189. McCowan, L.M., F. Figueras, and N.H. Anderson, *Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **218**(2s): p. S855-s868.
190. Alfirevic, Z., T. Stampalija, and G.M. Gyte, *Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. Cd007529.
191. Wilkins-Haug, L., D.J. Roberts, and C.C. Morton, *Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: A case-control analysis of placentas at delivery*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1995. **172**(1, Part 1): p. 44-50.
192. Resnik, R., *Intrauterine growth restriction*. Obstet Gynecol, 2002. **99**(3): p. 490-6.
193. Mari, G., F. Hanif, and M. Kruger, *Sequence of cardiovascular changes in IUGR in pregnancies with and without preeclampsia*. Prenat Diagn, 2008. **28**(5): p. 377-83.
194. YÜReĞİR, Ö.Ö., et al., *Prenatal (Doğum Öncesi) Tanı*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2012. **21**(1).
195. Irwin, J.C., B.A. Dsupin, and L.C. Giudice, *Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(2): p. 619-26.
196. Conover, C.A., S.C. Harrington, and L.K. Bale, *Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells*. Growth Horm IGF Res, 2008. **18**(3): p. 213-20.
197. Bayes-Genis, A., et al., *Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2001. **345**(14): p. 1022-9.
198. Scott, F., A. Coates, and A. McLennan, *Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. **49**(3): p. 258-62.
199. Kirkegaard, I., et al., *PAPP-A and free β -hCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants*. Prenat Diagn, 2011. **31**(2): p. 171-5.
200. Barrett, S.L., C. Bower, and N.C. Hadlow, *Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes*. Prenat Diagn, 2008. **28**(1): p. 28-35.
201. Kwik, M. and J. Morris, *Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2003. **43**(6): p. 438-42.
202. Spencer, K., et al., *Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation*. Prenat Diagn, 2000. **20**(6): p. 495-9.
203. Victoria Roberts, D.M., PhD, FRCOG. *Placental development and physiology*. 2023 18.08.2023 [cited 2024 09.01.2024]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/placental-development-and-physiology?search=plasental%20hormonlar&source=search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=default&display_rank=1.

204. Wright, A., et al., *Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016. **47**(6): p. 762-7.
205. Gagnon, A. and R.D. Wilson, *Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008. **30**(10): p. 918-932.
206. Zhang, W. and H. Liang, *The role of serum markers PAPP-A β -hCG, AFP, and uE3 in predicting the risk of preeclampsia in early, middle, and late pregnancy*. *Technol Health Care*, 2023. **31**(3): p. 1027-1037.
207. Kalousová, M., A. Muravská, and T. Zima, *Chapter Five - Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Preeclampsia*, in *Advances in Clinical Chemistry*, G.S. Makowski, Editor. 2014, Elsevier. p. 169-209.
208. Zhang, X., et al., *Predictive Performance of Serum β -hCG MoM Levels for Preeclampsia Screening: A Meta-Analysis*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. **12**: p. 619530.
209. Nuckols, V.R., et al., *Beat-to-Beat Blood Pressure Variability in the First Trimester Is Associated With the Development of Preeclampsia in a Prospective Cohort: Relation With Aortic Stiffness*. *Hypertension*, 2020. **76**(6): p. 1800-1807.
210. Martillotti, G., et al., *Increased Salt Sensitivity of Ambulatory Blood Pressure in Women With a History of Severe Preeclampsia*. *Hypertension*, 2013. **62**: p. 802-808.
211. Simon, E., et al., *Mixing nulliparous and multiparous women in randomised controlled trials of preeclampsia prevention is debatable: evidence from a systematic review*. *PLoS One*, 2013. **8**(6): p. e66677.
212. Santos, S., et al., *Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts*. *Bjog*, 2019. **126**(8): p. 984-995.
213. He, X.J., R.X. Dai, and C.L. Hu, *Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies*. *Obes Res Clin Pract*, 2020. **14**(1): p. 27-33.
214. Shin, D. and W.O. Song, *Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2015. **28**(14): p. 1679-1686.
215. Finkelstein, J.L., et al., *Anaemia and iron deficiency in pregnancy and adverse perinatal outcomes in Southern India*. *Eur J Clin Nutr*, 2020. **74**(1): p. 112-125.
216. Smith, C., et al., *Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2019. **134**(6): p. 1234-1244.
217. KÜÇÜKyildiz, İ., *Preeklampsi Hastalarında Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Önemi*. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2021. **18**(4): p. 1004-1009.
218. Sandrim, V.C., et al., *Increased circulating cell-free hemoglobin levels reduce nitric oxide bioavailability in preeclampsia*. *Free Radic Biol Med*, 2010. **49**(3): p. 493-500.
219. Hornová, M., P. Šimják, and K. Anderlová, *Preeclampsia and diabetes mellitus*. *Ceska Gynekol*, 2023. **88**(6): p. 467-471.
220. Ostlund, I., B. Haglund, and U. Hanson, *Gestational diabetes and preeclampsia*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. **113**(1): p. 12-6.
221. Shipp, T.D., et al., *Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996. **7**(2): p. 108-13.
222. Naveiro-Fuentes, M., et al., *Perinatal outcomes with isolated oligohydramnios at term pregnancy*. *J Perinat Med*, 2016. **44**(7): p. 793-798.
223. Locatelli, A., et al., *Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies*. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2004. **269**(2): p. 130-133.
224. Rossi, A.C. and F. Prefumo, *Perinatal outcomes of isolated oligohydramnios at term and post-term pregnancy: a systematic review of literature with meta-analysis*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013. **169**(2): p. 149-154.

225. Smith, G.C., et al., *Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1762-7.
226. Morssink, L.P., et al., *Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery.* Prenat Diagn, 1998. **18**(2): p. 147-52.
227. Genc, S., et al., *Relationship between extreme values of first trimester maternal pregnancy associated plasma Protein-A, free- β -human chorionic gonadotropin, nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes.* Taiwan J Obstet Gynecol, 2022. **61**(3): p. 433-440.
228. Khanam, Z., P. Mittal, and J. Suri, *Does the Addition of Serum PAPP-A and β -hCG Improve the Predictive Value of Uterine Artery Pulsatility Index for Preeclampsia at 11-14 Weeks of Gestation? A Prospective Observational Study.* J Obstet Gynaecol India, 2021. **71**(3): p. 226-234.
229. Elazab, R., et al., *Simultaneous use of Tumor Necrosis Factor, Lipid Profile, and β -hCG As Markers of Severity of Preeclampsia.* J Obstet Gynaecol India, 2022. **72**(Suppl 1): p. 83-88.
230. Honarjoo, M., et al., *Assessment of β -human-derived chorionic gonadotrophic hormone (β hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) levels as predictive factors of preeclampsia in the first trimester among Iranian women: a cohort study.* BMC Pregnancy Childbirth, 2019. **19**(1): p. 464.
231. Sharony, R., et al., *The association between maternal serum first trimester free β hCG, second trimester intact hCG levels and foetal growth restriction and preeclampsia.* J Obstet Gynaecol, 2018. **38**(3): p. 363-366.
232. Ranganathan, A., J.L. Fresen, and P. Sarkar. *Association of low levels of first trimester Pregnancy Associated Plasma Protein (PAPP-A) with adverse pregnancy outcomes: An observational study.* 2017.
233. Ong, C.Y., et al., *First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications.* Bjog, 2000. **107**(10): p. 1265-70.
234. Scazzocchio, E., et al., *Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting.* Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(3): p. 203.e1-203.e10.
235. Spencer, C.A., et al., *Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes.* Prenat Diagn, 2008. **28**(11): p. 1029-36.
236. Tiyyath, S., et al., *Association between unexplained thickened nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes.* Arch Gynecol Obstet, 2018. **298**(1): p. 97-101.
237. Niroomanesh, S., et al., *Pregnancy outcomes of normal karyotype fetuses with increased nuchal translucency.* Caspian J Intern Med, 2023. **14**(4): p. 732-736.
238. Bilagi, A., et al., *Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study.* Prenat Diagn, 2017. **37**(7): p. 705-711.
239. Chen, Y., et al., *A risk model of prenatal screening markers in first trimester for predicting hypertensive disorders of pregnancy.* Epma j, 2020. **11**(3): p. 343-353.