

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr.Mehmet Cengiz Çolakoğlu

**PREEKLAMPTİK HASTALARDA FETAL UMBLİKAL ARTER, DUKTUS VENOSUS,
MİDDLE SEREBRAL ARTER DOPPLER BULGULARININ İNCELENMESİ**

Dr.Halime GÖKTEPE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Ali ACAR

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	i
II. KISALTMALAR.....	iv
III. ŞEKİL VE TABLOLAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gebelikte Oluşan Hemodinamik ve Hemotolojik Değişiklikler.....	3
2.1.1. Ekstrasellüler Volümde Artış.....	3
2.1.2. Hemodinamik Değişiklikler	4
2. 1. 3. Kalpte oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler.....	5
2.2. Gebelik Ve Hipertansiyon	5
2.2.1. Gestasyonel Hipertansiyon	6
2.2.2. Kronik Hipertansiyon.....	7
2.2.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi.....	8
2.2.4. Preeklampsi.....	9
2.2.5. Eklampsi.....	10
2.3. Preeklampsi.....	11
2.3.1. Etyopatogenez.....	11
2.3.1.1. Anormal Plasental Gelişim.....	11
2.3.1.2. İmmunolojik Faktörler.....	13

2.3.1.3. Genetik Faktörler	15
2.3.1.4. Metabolik ve Nutrisyonel Faktörler	15
2.3.1.5. Sistemik Endotelial Disfonksiyon.....	16
2.3.1.6. İnflamasyon.....	16
2.3.2.Risk Faktörleri.....	17
2.3.3.Sınıflandırılması.....	18
2.3.4.Komplikasyonları.....	19
2.3.5. Öngörüsü	20
2.3.6. Önlenmesi.....	24
2.4.Gebelerde Doppler Ultrasonografi.....	25
2.4.1. Uterin Arter Doppler Akım Hız Ölçümü.....	28
2.4.2. Umbilikal Arter Doppler Akım Hız Ölçümü... ..	28
2.4.3. Middle Serebral Arter Doppler Akım Hız Ölçümü.....	30
2.4.4. Duktus Venosus Doppleri Akım Hız Ölçümü.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1.Etik Kurul Onayı ve Hasta Hakları.....	36
3.2.Çalışma Dizaynı.....	36
3.3.İstatistiksel Yöntemler.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	41

4.2.Hastaların Doppler Bulguları.....	43
5. TARTIŞMA.....	61
6. TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZET.....	67
7. KAYNAKLAR.....	71
8. TEŞEKKÜR.....	86

II. KISALTMALAR

AEDV : Diyastolik akım yokluğu (absent end diyastolic velocity)

C/S : Sezeryan

DMWH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin

DV: Duktus venosus

DV RAF: Duktus venosus a dalgasının kaybı veya ters akım

HELLP: Hemoliz, karaciğer anzimlerinde artma, düşük trombosit sayısı

HLA : Human leukocyte antigen

IUGR: İntra uterin gelişme geriliği

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri

MCA: Middle serebral arter

NK: Naturel killer hücre

NST: Non stress test

P. Derecesi: Preeklampsi derecesi

PI: Pulsatilité indeksi

PIGF: Plasental büyüme faktörü

REDF: Revers diyastolik akım

RDS : Respiratuar distres sendromu

RI : Rezistans indeksi

sEng : Soluble endoglin

sFlt-1: Soluble fms-like tyrozin kinaz-1

S/D: Sistol diyastol akım hızı oranı

UA: Umblikal arter

UA AEDF: Umblikal arterde diyastolde akım kaybı

UA REDF: Umblikal arterde diyastolde ters akım

USG : Ultrasonografi

UV : Umblikal ven

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

III. ŞEKİL VE TABLOLAR

Tablo I. Sağlıklı Gebe Kadında Hafif Gestasyonel Hipertansiyon Kriterleri

Tablo II. Altta Yatan Medikal Sorunları Olan Kadınlarda Preeklampsi Tanısı İçin Önerilen Kriterler

Tablo III. Preeklampsi Etyopatogenezi İle İlişkili Teoriler

Tablo IV. Şiddetli Preeklampsi İçin Kriterler

Tablo V. Umbilikal arter için RI-PI referans değerleri

Tablo VI. MCA PI ve RI referans değerleri

Tablo VII. Apgar Skorlaması

Tablo VIII. Hastaların yaş dağılımları

Tablo IX. Preeklamptik ve kontrol grubunun gebelik haftalarının dağılımı

Tablo X. UA S/D ve Grupların karşılaştırılması

Tablo XI. UA S/D ve preeklampsi derecesi karşılaştırılması

Tablo XII. Preeklamptik grupta UA PI ve UA S/D karşılaştırılması

Tablo XIII. Preeklamptik grupta UA S/D ve UA RI değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XIV. Preeklamptik grupta duktus venosus ve UA S/D Karşılaştırılması

Tablo XV. Kontrol grubunda duktus venosus ve UA S/D Karşılaştırılması

Tablo XVI. UA PI ve Grupların karşılaştırılması

Tablo XVII. UA PI ve preeklampsi derecesi karşılaştırılması

Tablo XVIII. Preeklamptiklerde UA RI ve UA PI karşılaştırılması

Tablo XIX. Kontrol grubunda UA RI ve UA PI karşılaştırılması

Tablo XX. UA RI ve Grupların karşılaştırılması.

Tablo XXI. UA RI ve preeklampsi derecelerinin karşılaştırılması

Tablo XXII. Duktus venosus ve Grup karşılaştırılması

Tablo XXIII. MCA PI ve Grup karşılaştırılması

Tablo XXIV. MCA PI ve Preeklampsi derecesi karşılaştırılması

Tablo XXV. MCA RI ve Grup karşılaştırılması

Tablo XXVI. MCA RI ve Preeklampsi derecesi karşılaştırılması

Tablo XXVII. MCA/UA PI ve Grup karşılaştırılması

Tablo XXVIII. MCA/UA PI ve Preeklampsi derecesi karşılaştırılması

Tablo XXIX. MCA/UA RI ve Grup karşılaştırılması

Tablo XXX. MCA/UA RI ve Preeklampsi derecesi karşılaştırılması

Tablo XXXI. UA S/D ve NST karşılaştırılması

Tablo XXXII. Mekonyum olan hastalarda UA S/D ve Grup değerlendirilmesi

Tablo XXXIII. Preeklampitik grupta UA S/D ve mekonyum ilişkisi

Tablo XXXIV. Preeklampitik grupta 1. dakika apgar skorlamaları ve UA S/D ilişkisi

Tablo XXXV. Preeklampitik grupta 5. dakika apgar skorlamaları ve UA S/D ilişkisi

Tablo XXXVI. Preeklampitik grupta bebeklerin doğum sonu takipleri ve UA S/D ilişkisi

Tablo XXXVII. IUGR'li grupta UA S/D ve Grup ilişkisi

Şekil 1: Gebelik haftası ve preeklampsi gelişme %'si.

Şekil 2: Fetal takipte bozulan parametrelere ait algoritma

Form I. Tez formu

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte yüksek kan basıncı, idrarla protein kaybı ve ödem olarak tanımlanan preeklampsi, gebe insana özgüdür ve en çok primigravidalarda görülür (1). Preeklampsinin teşhisi anne ve bebek için hayati önem taşımaktadır. Çünkü progresif niteliktedir ve ancak doğumda plasenta ve eklerinin vücuttan ayrılması ile son bulur. Preeklampsi gelişen gebeliklerde plasantanın yetersizliğine bağlı büyüme geriliği, erken doğum, plasenta ayrışması gibi nedenlerle fetüs hayatı tehlike altındadır. Bunlara ek olarak yüksek kan basıncı ve kanama pıhtılaşma bozukluklarının neden olduğu kardiyovasküler, renal, pulmoner, serebral komplikasyonların sonucunda anne hayatı da tehlike altındadır (2).

Erken tanı ile tedavisi veya buna bağlı komplikasyonların önlenmesi mümkün olabildiğinden, fizyopatolojik mekanizması çözümlendiğinde tedavi alanında önemli bir gelişme kaydedilecektir.

Etyopatogenezinde uterin kan damarlarının anormal trofoblast invazyonu, vasküler endotelyal disfonksiyonu, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, fetoplental doku ile maternal doku arasında immünolojik intolerans, gebeliğin inflamatuvar ve kardiyovasküler değişimlerine uyumsuzluk, genetik anomaliler, metabolik ve nutrisyonel faktörler bildirilmektedir (2). Preeklampsinin fizyopatolojisinde vazospazm esas faktördür. Vazospazm muhtemelen vasküler hasarın da ortaya çıkışına öncülük etmektedir. Preeklampsi fizyopatolojisinin temelinde rol oynayan endotel hasarı ve yaygın vazospazm, azalmış organ perfüzyonuna neden olur. Vazospazm ve bozulmuş organ perfüzyonu, tüm anne organlarını etkilemektedir.

Preeklampsinin, klinik tablo oluşmadan önce tanınması, hekime önemli bir avantaj sağlar. Bu durumda hastalıktan korunma ve klinik tablonun başlamasını geciktirme mümkün olabilir. Böylece maternal ve neonatal olumsuzluklar önenebilir. Preeklampsinin klinik bulgularının ortaya çıkmasından önce tanınması amacıyla birçok belirteç araştırılmış, ancak hiçbiri genel kullanıma imkân verecek ölçüde başarılı olmamıştır.

Obstetrik Doppler USG ile fetal damarlarda ölçülen indeksler fetal distresin tanısında oldukça önemli bir yere sahip olup fetoplental yetmezliğin tanısında kullanılan önemli bir parametredir. Günümüzde preeklampsi öngörülmesinde en geniş kullanım alanı bulan yöntem uterin arterin doppler ultrasonografi ile incelenerek erken diyastolik çentiklenmenin

gösterilmesidir. Bu yöntemin en belirgin kısıtlayıcılığı ise uygulayıcıya bağlı farklılıklar ve gelişebilecek perinatal sonuçların preeklampsiye özgün olmamasıdır.

Bu çalışmamızdaki amacımız, preeklampitik olan ve olmayan gebelerde yapılan doppler ultrasonografi bulgularını karşılaştırmak ve perinatal sonuçları göz önüne alarak dopplerin preeklampitik gebelerde kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Oluşan Hemodinamik ve Hematolojik Değişiklikler

Normal gebelik, gelişen ve büyüyen fetus için gerekli uteroplasental sirkülasyonu sağlamak için ekstrasellüler volümde genişleme ve maternal hemodinamide değişiklikler gerektirir (3). Gebelikte oluşan bu fizyolojik adaptasyon komplekstir ve hala tam olarak bilinmeyen düzenleyici organ sistemlerinin işbirliğini içerir. Hemodinamik adaptasyondaki bozukluk, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (4).

2. 1. 1. Ekstrasellüler volümde artış

Normal bir gebelikte termde, kan hacmi gebe olunmayan dönemlere göre % 40–45 artmaktadır. Kan hacmindeki değişiklik, hem eritrosit hem de plazmada meydana gelen artıştan kaynaklanmaktadır. Eritroid serinin oranca % 33, hacimce yaklaşık 450 ml arttığı bildirilmektedir. Plazma ise % 45 oranında arttığı için gebelerde fizyolojik anemi gelişebilmektedir. Bu artışlar kişilere göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı gebelerde artış % 100 olabilirken, bazı gebelerde artış çok az olabilmektedir (5).

Gebeliğe bağlı hipervoleminin çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır;

1. Büyümüş uterusu ve onun hipertrofiye olmuş damarlarına yeterli kan akımını sağlamak,
2. Anne ve fetüsü, ayakta ve yatar pozisyonunda iken bozuk venöz dönüşün zararlı etkilerinden korumak,
3. Anneyi doğumdaki kan kayıplarının yan etkilerinden korumak.

Gebelikte plazma akımı % 75, glomerüler filtrasyon hızı % 50 oranında artmaktadır. Kan üre azotu (BUN), kreatin (cre) ve ürik asit değerleri ikinci trimesterde belirgin olarak azalmakta iken kreatin klirensi % 50 oranında artmakta ve terme kadar yüksek kalmaktadır (6). Gebelikte renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi belirgin olarak aktive olmakta, plazma renin aktivitesi, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyi artmakta ve terme kadar yüksek kalmaktadır. Gebelik sırasında anjiyotensin II'nin yüksek olmasına rağmen kan basıncında meydana gelen düşme, gebelerin anjiyotensin II'nin pressör etkisine karşı dirençli olduklarını göstermektedir. Bazı araştırmacılar bu direncin düşmesini, periferik vasküler dirençte

azalmaya neden olan vazodilatatör mediyatörlere bağlamaktadırlar. Bu maddelerin prostasiklin (PGI₂), prostaglandin E₂ (PGE₂) ve nitrik oksid (NO) olduğu bilinmektedir. Gebelikte annenin kan hacmi ve kalp atım hacmi artmakta; bu duruma renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve fetoplasental üitedeki artmış östrojen neden olmaktadır (7).

2. 1. 2. Hemodinamik değişiklikler

Kalp hızındaki artış, gebeliğin 5. haftası gibi erken dönemlerde saptanabilir düzeydedir. Gebelik öncesine göre %16 - %35' lik artış gözlenebilir. Gebelik boyunca üçüncü trimestere kadar artış gözlenebileceği gibi ikinci trimesterden sonra stabil kalabilir (8,9). Kalp hızındaki artışta, damarlardaki genişlemeye sekonder oluşan relatif hipovolemiyi kompanse etmek için gerekli kardiak output artışını sağlamak amaçtır (10).

Atım hacmi, her atımda kalpten atılan kan miktarıdır. Birinci trimester boyunca artar, ikinci trimesterde plato yapar ve gebeliğin sonuna doğru azalır. İkinci trimesterde gebelik öncesine göre en yüksek düzeyde (%11-%13) artış gözlenebilir (10). Atım volümündeki artış, gebelikte artan kan volümü nedeniyle kalbe venöz dönüşün artışı ile ilişkilidir. Artmış preloadun yanısıra damarlardaki genişlemeye sekonder azalmış afterload, atım volüm artışının diğer nedenidir (10,11).

Kardiak output, dakikada kalpten atılan kan miktarıdır. Gebelikte kalp hızı ve atım volümündeki değişiklikler kardiak output artışına neden olur. Kardiak outputta anlamlı artış gebeliğin 8-12'inci haftalarında olur. Toplam artışın %60-90'ı ilk trimesterde gözlenir (10). İlk trimesterde kardiak output artışını gösteren çalışmaların yanısıra gebeliğin ikinci yarısında bu artışın gözlendiğini belirten çalışmalar da vardır. Bazı araştırmacılar gebeliğin 18-26'ıncı haftalarında gebelik öncesine göre %40 artışla plato oluşumundan sonra üçüncü trimestere doğru kardiak outputun azaldığını belirtmişlerdir (10). Bazı çalışmalara göre ise terme kadar yavaş yavaş artış gözlenebilir (8), ya da stabil kalabilir (12). Kardiak outputun gebelik öncesine göre %32-%52 artış gösterebildiğini ifade eden araştırmalar da vardır (8,9,10,12).

Sistemik vasküler direnç 16-26'ıncı haftalar arasında en düşük seviyelerde olur (8,10). Birçok çalışmada sistemik vasküler dirençte toplam azalma miktarının %85' inden fazlası gebeliğin ilk yarısında meydana gelir (8). Üçüncü trimesterde sistemik vasküler direnç stabil kalabilir (8) veya artabilir (10).

Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arterial basınç ikinci trimesterde azalırken, terme doğru tekrar artış gösterir. Gebeliğin sonunda kan basıncı, erken gebelik ya da gebelik öncesi değerlerine ulaşır. Atım basıncı, gebelik boyunca stabil kalır (9,13,14).

2. 1. 3. Kalpte oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler

Annenin kalbi, gebelikte artan fizyolojik volüm yüküne uyum sağlamak için değişiklikler gösterir. Bu bağlamda sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve sol ventrikül hacmi artar. Sol ventrikül hipertrofisi ikinci trimesterde görülür düzeye gelir ve gebeliğin sonunda en üst düzeye ulaşır. Gebelikteki maksimum sol ventrikül hacim artışı, gebelik öncesinin %12-30'u kadardır (8,10,12,15).

Gebelikte sol ventrikül hacmindeki artış, ventriküler genişleyebilme özelliğini azaltır ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını kısıtlar (16). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda isovolumetrik relaksasyon zamanı (aort kapağı kapanması ile mitral kapak açılması arasındaki zaman) artmaktadır. Ventriküler diyastolde, mitral kapakta bifazik diyastolik akım dalga şekli görülür. Bu dalga şeklinde diyastolik hızın erken bir yükselme (E) dalgası ve atrial kontraksiyon sırasında ikinci bir yükselme (A) dalgası yaptığı gözlenir. Diyastolik bozuklukta düşük E/A oranı saptanır (17). Bazı çalışmalarda E/A oranının ilerleyen gestasyonel yaşla birlikte azaldığı ifade edilmiştir (18).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventriküler fraksiyonel kısalma ölçümleri ile saptanır. Bu ölçümler; kalp hızı, preload ve afterloadtan etkilenir (11). Birçok çalışmada ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel sürede gebelikte anlamlı değişiklik saptanmamakla birlikte (8,12,18), üçüncü trimesterde bu iki parametrede anlamlı azalma görüldüğü belirtilmiştir (15).

2.2. Gebelik ve Hipertansiyon

Gebelikte hipertansiyon, kan basıncının hafif yüksekliğinden, multiple organ yetmezliğine kadar uzanan bir yelpazededir. Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar en sık tıbbi komplikasyonlar olup %5-10 arasında bir insidansla karşımıza çıkmaktadır (19). Bölgelere ve ülkelere göre insidans değişmekle beraber dünyada, maternal ve perinatal

mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Hipertansiyona neden olabilen sistemik bir hastalık olabilir veya gebelikle birlikte ve gebeliğin seyrinde ortaya çıkabilir. Hatta bazen sadece intrapartum veya postpartum dönemde belirgin hale gelebilir.

Gebelikte hipertansiyon National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Grup) tarafından 5 gruba ayrılmıştır (19):

- 1.Gestasyonel Hipertansiyon
- 2.Kronik Hipertansiyon
- 3.Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
- 4.Preeklampsi
- 5.Eklampsi

2.2.1.Gestasyonel Hipertansiyon (PIH=Pregnancy induced hypertension, gebeliğin uyardığı hipertansiyon, geçici hipertansiyon)

Daha önceden hipertansiyon öyküsü olmayan, ilk defa gebelikte kan basıncı 140/90 mmHg yada daha fazla değere ulaşan, proteinürinin eşlik etmediği ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine ulaştığı gebeler gestasyonel hipertansiyon tanısı alırlar (tablo 1). Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı ancak doğumdan sonra kesinlik kazanır. Gebeliğin geçici hipertansiyonu olarak da adlandırılan hastalık genellikle postpartum ilk on gün içerisinde normale dönerken bazen de ilk 12 haftaya kadar uzayabilir (19).

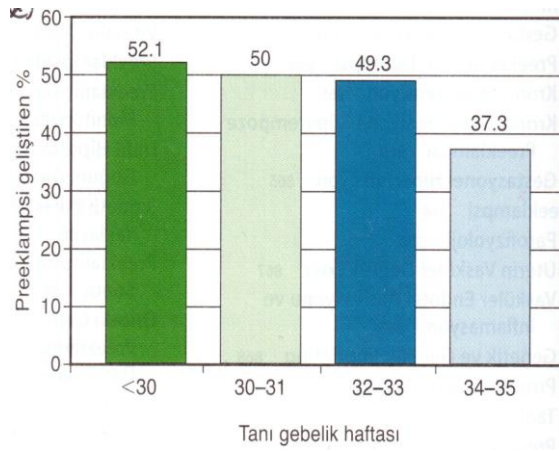
Tablo I : Sağlıklı gebe kadında gestasyonel hipertansiyon kriterleri

<ul style="list-style-type: none">• Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg• Proteinüri < 300 mg/24 saatlik idrarda• Trombosit sayısı $> 100,000/mm^3$• Normal karaciğer enzimleri• Maternal klinik belirtilerin yokluğu• Ultrasonografide IUGR ve oligohidramnios yokluğu

Primigravidalarda %6-17, multiparlarda %2-4 oranında görülmektedir (20). Preeklampsinin başağrısı, trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulguları gestasyonel hipertansiyona eşlik edebilir. Bu bulgular eşlik ederse hastada preeklampsi gelişme riski daha yüksektir (21).

Genellikle preeklampsiye ilerleme olasılığı, tanı esnasındaki gebelik haftasına bağlıdır. Eğer hipertansiyon 35. gebelik haftasından önce gelişirse preeklampsi riski daha yüksektir (Şekil 1) (22).

Şekil 1: Gebelik haftası ve preeklampsi gelişme %'si (22).



2.2.2.Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması veya 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda) postpartum 6. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi ile tanı konmaktadır (21).

Multigravid, obez, 30 yaş üstü, diğer organ patolojileri (diabet, renal hastalık, SLE, v.b.) olan hastalarda sıktır. Etyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın büyük bir kısmında hipertansiyon sebebi bilinmemektedir (esansiyel hipertansiyon). Güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (23).

Eğer hasta 20. gebelik haftasına kadar görülmemişse kronik hipertansiyon tanısı koymak zorlaşır. Kan basıncı gebelikte özellikle 2.trimester ve 3.trimester başlarında düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Bu yüzden preeklampsi ve kronik hipertansiyon ayırımı yapılamaz. Ancak postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir.

2.2.3.Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Kronik hipertansif gebeler maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi artıran süperempoze preeklampsi geliştirebilirler. 20. gebelik haftasından önce proteinürinin olmadığı hipertansif gebede 24 saatlik idrarda 0,5 gr. ve üstü yeni başlangıçlı proteinüri veya 20. gebelik haftasından önce proteinürinin olduğu hipertansif gebede hipertansiyonun alevlenmesi yanında anormal karaciğer enzimleri ve trombositopeninin gelişmesi kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi tanısı koydurur (tablo II) (24).

Tablo II. Altta Yatan Medikal Sorunları Olan Kadınlarda Preeklampsi Tanısı İçin Önerilen Kriterler

DURUM	GEREKLİ KRİTER
Sadece hipertansiyon	Proteinüri \geq 500 mg/24 saat veya trombositopeni
Sadece proteinüri	Yeni başlangıçlı hipertansiyon + klinik belirtiler veya trombositopeni veya artmış karaciğer enzimleri(KCFT)
Hipertansiyon+proteinüri	Kötüleşen hipertansiyon + yeni belirtiler, trombositopeni, veya KCFT artışı

Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır

seyreder . Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen hastalarda fetal gelişme geriliği insidansı daha fazladır (21).

2.2.4.Preeklampsi

Preeklampsi, gebeliğe özgü hipertansiyona, proteinüri ve ödemin eşlik ettiği bir durumdur. Fakat ödemin normal gebeliklerde de olması nedeni ile ödem tanı kriteri olmaktan çıkmıştır. Yine de preeklampsiye eşlik eden ödem patolojiktir ve elleri, yüzü, tüm vücudu içerir. Özellikle sabahları ortaya çıkıp, yüzüklerin dar gelmesi ile kendini hissettirir. Bununla birlikte eklampşik kadınların üçte birinde ödem görülmemektedir (25).

ACOG'a göre 20. gebelik haftasından sonra; daha önce normal kan basıncı ölçüleri olan kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi ile dipstick ile $\geq 1+$ proteinüri veya 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı olması preeklampsi tanısı koydurur (26).

Kan basıncındaki günlük değişimler ve ikinci trimesterde kan basıncının düşüp sonradan yükselmesi, kronik hipertansif gebelerin yanlışlıkla preeklampşik olarak değerlendirilmesine yol açabilir. Preeklampsi, zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı, kan, bakteri, vaginal sekresyon ve amnion sıvı kontaminasyonu ile değişebilir. Dansitenin 1010 altında ya da 1030 üstünde olması, pH'nın 8 üzerinde olması, egzersiz ve postür de proteinüri miktarını değiştirebilir (21).

Daha önceleri sistolik kan basıncının 30 mmHg, diyastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde artışı preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi. Ancak D'Anna ve ark.(2004) bu değerlerin sonuçlar üzerinde etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir (27). Bunun üzerine Working Grup bu değerleri preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarmış, ancak bu kadınların daha yakın takibini önermiştir (19).

Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı çok farklı insidanslar verilmesine, coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesine rağmen primigravidlerde % 10–14, multigravidlerde ise % 5.7–7.3 arasında bildirilmiştir. Avrupa'da ise bu oran nulliparlar için % 2–7 arasında değişebilmektedir (20). Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda insidans %18'dir ve 15 yaş altındaki gebelerde preeklampsi riski 30-40'lı yaşlara oranla 2.8 kat artış gösterir (28).

Preeklampsi klinik ve laboratuvar bulgularına göre ağır ve hafif olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu ayrımın doğru ve kesin olarak yapılması tedavi yönetimi açısından önemlidir (26).

HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi,trombositopeni) sendromu, şiddetli preeklampsilerin % 4-12'sinde görülür (29). HELLP'li olguların yalnızca %50' sinde şiddetli hipertansiyon vardır. %15'inde ise hipertansiyon ve proteinüri görülmez (30).

2.2.5.Eklampsi

Preeklampitik hastalarda gebelikte veya postpartum dönemde herhangi başka bir nedene bağlı olmadan, yüz kaslarında kasılma ile başlayıp ve 15-20 saniye süren tonik faz ve de takiben yaklaşık bir dakika süren apne ile kendini gösteren jeneralize klonik faz ile devam eden konvülsiyon gelişmesidir. Konvülsiyonların %50'si doğum öncesi, %30'u doğum esnasında, %20'si ise doğum sonrasında oluşur. Postpartum konvülsiyonların %50'si doğum sonrası ilk 48 saatte, en geç postpartum 6. haftaya kadar gelişebilmektedir (31). İnsidansı gelişmiş ülkelerde 10,000 canlı doğumda 4-6, gelişmekte olan ülkelerde ise daha fazla olmakla beraber 10,000 canlı doğumda 6-100 arasındadır (32).

Eklampitik nöbetler hafif preeklampsilerin %0.5' inde, ağır preeklampsilerin ise % 2-3 kadarında görülmektedir (33).

Eklampitik konvülziyonlar hipertansiyon düzeyleriyle korelasyon göstermez. Patogenezinde 2 hipotez ön plandadır. Birincisi sistemik yüksek kan basıncına cevap olarak beyin kan akımının tekrar düzenlenmesi; serebral arterlerdeki vazospazma bağlı olarak oluşan beyinin perfüzyonunun azalması, lokalize iskemi/infarkt, ve sitotoksik intraselüler ödem ve beyinin otonöregülasyonunun bozulması olarak düşünülürken, ikinci olarak beyin otonöregülasyonunun bozulması sonucunda hiperperfüzyon, endotelial hasar ve vazojenik (ekstraselüler) ödem olduğu düşünülmektedir (34).

Kardiyorespiratuvar kollaps ve mide içeriğinin aspirasyonu, eklampsinin ciddi komplikasyonlarındanıdır. Bu durumda hava yolu açık tutulmalı, hipoksemi ve aspirasyon gibi komplikasyonlar önlenmelidir. Hemen MgSO₄ yüklemesinin ardından, infüzyonuna başlanmalı doğumdan sonra en az 24 saat devam edilmelidir.

2.3.Preeklampsi

2.3.1.Etyopatogenez

Preeklampsinin etyolojisi ve patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. 1903 yılında J.Whitridge Williams, hastalığın kanda dolaşan zehirli bir maddeye bağlı olduğunu ve bu maddenin çeşitli organların küçük damarlarında tromboza yol açarak, organlarda dejeneratif nekrozla sonuçlanan bir patolojiye yol açtığını ileri sürmüştür (21). Preeklampsinin sadece insanlarda olması, hayvanlarda preeklampsinin spontan olarak gelişmemesi, yapılan hayvan modellerinin hastalığı tam olarak karşılamaması nedeniyle halen bir teoriler hastalığı (tablo III) olarak kalmıştır. Spiral arterlerdeki endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelyal hücre disfonksiyonu ile plasental perfüzyonunun bozulması sonucunda antianjiyogenik faktörlerin maternal sirkülasyona geçerek, maternal sistemik endotelyal disfonksiyon ile hipertansiyona neden olması preeklampsideki iki anahtar mekanizma olarak görünmektedirler (35).

Tablo III. Preeklampsi Etyopatogenezi İle İlişkili Teoriler

1. Anormal Plasental Gelişim
2. İmmunolojik Faktörler
3. Genetik Faktörler
4. Metabolik ve Nutrisyonel faktörler
5. Sistemik Endotelyal Disfonksiyon
6. İnflamasyon

2.3.1.1. Anormal Plasental Gelişim

Plasenta preeklampsinin gelişiminde aktif rol almaktadır. Bunu plasentanın doğumu ile preeklampsinin tedavi olması ve molar gebeliklerde daha ağır hastalığın geçirilmesi ile anlamaktayız (36).

Spiral arterlerdeki anormal yapılanma:

Spiral arterlerin uteroplasental arterlere dönüşümü, fizyolojik değişiklik olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. Birinci trofoblastik dalga invazyonu; 1.trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise 2 .trimesterde spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir. Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır. Genellikle bu olaylar 20. haftada tamamlanmaktadır. Sonuçta radial arterlerin mukoblastik özelliği kaybolur ve vazoaaktif (vazopressör) ajanlara karşı duyarsızlık gelişir. Fakat preeklamp tiklerde bu değişim kusurundan dolayı vazopressörlere cevap artar. Yapılan çalışmalarda normal gebeliklerde mikroskopik olarak plasental yatak biyopsilerinde spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiği ve bu arterlerde lümenin dilate olarak m üsküler dokunun tamamen kaybolduğu, endotelyal tabakada mural trombus ve fibrinoid depolanmanın olmadığı gösterilmiştir. Preeklampside ise meydana gelen bu fizyolojik olaylar sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklamp tik gebelerde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve fetal gelişme geriliği oluşur (37-38). Bazı gebelerde neden bu şekilde düzgün bir plasental yapılanma oluşmadığı tam bilinmemekte ve vasküler, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir (39).

Kusurlu trofoblastik farklılaşma:

Trofoblastların kusurlu farklılaşması da spiral arterlerdeki problemlili invazyona neden olan olaylardandır (40). Endotelyal invazyon esnasındaki farklılaşmadaki problemliler sonucunda sitokinleri içeren adezyon ve ekstraselüler matrix molekülleri, metaloproteinazlar, HLA-G (Human Leukocyte Antigen 1b sınıfı) düzeyinde sorunlara neden olmaktadır (41). Böylece hücreler arası iletişim bozulmaktadır.

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi:

Hipoperfüzyon anormal plasental gelişimin hem nedeni hem de sonucu gibi durmaktadır. Hayvan modellerindeki uteroplasental kan akımının azalmasını (42), vasküler

yetmezliğe bağlı hastalıklardaki (diabetes mellitus, böbrek hastalıkları, kronik hipertansiyon, sistemik lupus eritematosus gibi) artmış preeklampsi riskini beraberinde getirmesi (20), plasental kitle artışıyla plasental kan akımının ilişkisiz olmasını destekler (43).

Anormal plasental gelişim sonucunda gebeliğin seyrinde gelişen komplikasyonlar da sonuçsal ilişkiyi göstermektedir. İskemi ile tutarlı geç plasental değişiklikler (arteriollerin duvarında yağ yüklü hücrelerin olması, fibrinoid nekrozlar, tromboz ve plasental infarctlar) iskeminin de rolünü göstermektedir (44). Bu lezyonlar her gebede aynı değilken, preeklampsinin şiddeti ile artmaktadır (45).

Gebelik oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres patlamasıyla ilk trimesterde intervillöz sahaya kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampside geç gebelik döneminde etkin antioksidan defansın yetersizliği görülmüş ve bunun trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede değişikliğe yol açtığı düşünülmüştür. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği de gösterilmiştir (46).

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi preeklampsi patogenezinde önemlidir, çünkü bunların sonucunda plasentada oluşan değişiklikler maternal endotelial fonksiyonları etkilemektedir (47,48).

2.3.1.2. İmmunolojik Faktörler

Normal gebelerde polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisi ve yapışma fonksiyonlarının 2. trimesterden başlayarak giderek azaldığı bilinmektedir. Gebe kadınlardaki bu immünolojik baskılanma bazı kadınlarda otoimmün hastalıklardaki düzelmeyi ve enfeksiyonlara daha kolay yakalanmayı kısmen açıklayabilir. Preeklampside ise blokan antikolar azalmakta, sitokinler ve nötrofiller aktive olmaktadır. Bardequez ve ark. preeklampşik kadınlarda yardımcı T hücre sayısının daha düşük olduğunu göstermiştir (49).

Trofoblast hücrelerinin yoğun lökosit infiltrasyonu ile desidua invazyonu ve ardı sıra gerçekleşecek arteriyal değişim için allogenik hücrelerle yakın doku teması kurması gerekmektedir. Sinsityotrofoblastlar membranlarında klasik HLA mRNA veya HLA proteini

üretmezler ve bu sayede immünolojik ret reaksiyonu gerçekleştirmezler. Klasik klas-I HLA antijenleri bulunmamasına rağmen sitotrofoblastlar non-klasik HLA-G ve HLA-E antijenlerini eksprese ederler. Non-polimorfik HLA-G, trofoblastların, NK (naturel killer) hücreleri tarafından oluşturulan sitotoksik etkilerinden korunmasında önemli bir role sahiptir. Bunun yanında HLA-G tarafından aktive edilen NK hücreleri, önemli vasküler değişikliklerde çok etkilidir (50,51).

NK hücrelerinin en önemli ürünlerinden biri IFN-gama olup, yapılan deneylerde uterin NK hücrelerinden elde edilen IFN-gama'nın gebeliğe bağlı spiral arter modifikasyonunda gerekli olduğu gözlemlenmiştir. IFN-gama salınımı alfa 2-makroglobulin salınımını stimüle eden genleri harekete geçirir. Alfa 2-makroglobulin ise proteazları, sitokinleri ve vasküler dilatasyonda etkili olan diğer mediyatörleri düzenler (50). T hücreleri immun cevaba adaptasyondaki en etkili hücreler olarak bilinmektedir. Preeklampside önemli ölçüde T hücre etkileşimi yokluğu, immun maladaptasyona yol açmaktadır (51).

Preeklampsinin ilk gebeliklerde sonraki gebeliklere oranla 10 kat daha sık görülmesi, farklı eşlerle olan gebeliklerde farklı sonuçlar oluşması, preeklampitiklerin daha önce bariyer kontraseptif yöntemlerini kullanmaları, oosit bağışından sonraki gebeliklerde insidansın artması gibi durumlar immünolojik bir temeli destekleyen faktörlerdir (21,52).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada preeklampitik hastaların plasental biopsilerinde dentritik hücre infiltrasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Dentritik hücreler T hücrelerinin antijenik cevabını artırmada aktif rol almaktadırlar. Bu artış muhtemelen fetal antijenlere maternal cevabı artırmaktadırlar (53).

İmmunolojideki umut verici bir bulgu da preeklampitiklerde anjiotensin AT-1 reseptörlerine karşı artmış olan antikordur. Bu antikor hücre içi kalsiyumu serbestleştirmekte ve bu sayede plazminojen aktivatör 1 üretimini artırıp preeklampsideki trofoblast invazyonunu azaltmaktadır. Fakat bu antikordur ilgili daha çok çalışma gerekmektedir ki preeklampsideki trofoblast invazyonu düzeltilebilsin (54).

2.3.1.3. Genetik Faktörler

Genetik predizpozisyon preeklampsi patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Anne ve kızkardeşte preeklampsi varlığında primigravid bir gebede, ailesinde öykü olmayana göre, 2 ile 5 kat kadar preeklampsi görülme riskinin artması da preeklampsinin kalıtsal olabileceğini desteklemektedir (55). Klinik uygulamaya aile hikayesinin sorgulanması mutlaka dahil edilmelidir.

Genetik uyumsuzluk teorisine göre fetal genler, fetüse besin geçişini artıracak yönde; maternal genler ise maternal optimumu koruyacak şekilde hareket ederler. Uyuşmazlık hipotezi, plasental faktörlerin (fetal genlerin) maternal kan basıncını artırıcı yönde; maternal faktörlerin kan basıncını düşürücü yönde etki ettiğini öne sürer. Endotelial hücre disfonksiyonu bu teoriye göre, uteroplasental kan akımı yetersizken plasenta dışı direnci arttırarak fetüsün kendi kendini kurtarma stratejisi olarak değerlendirilebilir (56).

Preeklampsi patogenezinde obezite ile ilgili genlerin diğer faktörlere oranla daha fazla preeklampsi riski oluşturduğu da tesbit edilmiştir (57).

Yeni genom çalışmaları, preeklampside sorumlu en az dört gen lokusu olduğunu saptamışlardır: 2p12, 2p25, 9p13 ve 10q22. Bu lokuslar her vakada farklılık gösterir. Önemli bir başka nokta da şudur: bu lokuslar bütün preeklampsi vakalarının sadece küçük bir kısmını açıklamaktadır (58).

2.3.1.4. Metabolik Ve Nutrisyonel Faktörler

Protein ve tuz kısıtlamasının, çinko, magnezyum, balıkyacağı takviyesinin, heparin, diüretik ve diğer antihipertansif ilaç kullanımı çalışmalarda değerlendirilmiş, fakat vaka sayısı kısıtlı çalışmalar olması nedeni ile sonuçlar minimal etkili veya etkisiz olarak bulunmuştur (59,60).

Diyette kalsiyum alımı ile hipertansiyon arasındaki ilişki tespiti için çalışmalar fazla sayıdadır. Kalsiyum kan basıncı düşürücü etkisini gebelikte anjiyotensine karşı damar duyarlılığını azaltarak göstermektedir (61). Fakat farklı çalışmalardan farklı sonuçlar alınmaktadır. 2003'te olan bir Cochrane derlemesinde yüksek riskli gruplarda düşük doz kalsiyum alımının azalmış preeklampsi ile birlikteliği savunulmuştur (62). Neonatal

sonuçlara ek yarar sağlamamıştır. Başka bir geniş serili çalışmada ise; gelişmekte olan ülkelerden 4.589 kadında preeklampsi insidansı, preeklampsi şiddeti ve başlama zamanı açısından, kalsiyum alımının riskte azalma yapmadığı gösterilmiştir (63).

2.3.1.5. Sistemik Endotelyal Disfonksiyon

Preeklampsinin klinik bulgularının nedeni endotelyal disfonksiyondan kaynaklanmaktadır. Endotelyal vasküler tonus kaybı sonucunda hipertansiyon, endotelin vasküler geçirgenliğinin artması sonucunda proteinüri ve ödem, anormal endotelyal prokoagülanların salınımı sonrasında ise koagülopati gelişir (64). Aynı şekilde beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organdaki endotel disfonksiyonu sonucunda baş ağrısı, görme problemleri, epigastrik ağrı, IUGR gelişmektedir. Preeklampsik hastaların hayatlarının ilerleyen dönemlerinde hipotroidizm, renal yetmezlik ve kardiyovasküler hastalık geçirme ihtimalleri muhtemel daha önceden varolan endotelyal disfonksiyona bağlıdır (65).

2.3.1.6. İnflamasyon

Preeklampsi ile ilişkili endotelyal hücre disfonksiyonu teorisi “preeklampsinin, normalin jeneralize düzensizlik durumu, gebeliğin jeneralize maternal intravasküler maladaptasyonu” hipotezini öne sürmektedir (26). Bu hipotezde preeklampsi, maternal dolaşımdaki aktif lökositlerin aşırı uyarılma durumuna bağlı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Desiduada aktive olduğunda zararlı maddeler salgılayabilecek bol miktarda hücre mevcuttur. Bunlar daha sonra endotelyal hücre yaralanmasını kışkırtan mediyatörler olarak işlev görürler. Özetle, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökinleri içeren sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilirler. Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipid peroksidlerin oluşumuna yol açarlar ki, bu durum sırasıyla endotel hasarına sebep olan oldukça toksik radikallerin üretimine zemin hazırlar. Bu tip bir hasar nitrik oksit endotel hücrelerce üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar (66). Oksidatif stresin preeklampsi üzerindeki etkisini gösteren bu tip gözlemler, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların önlenmesinde, antioksidan tedavinin potansiyel yararlarına yönelik ilgiyi artırmıştır. Antioksidan örnekleri arasında E vitamini (α - tokoferol), C vitamini (askorbik asit) ve β -karoten sayılabilir (67).

2.3.2.Risk Faktörleri

Preeklampsi riskini artıran birçok faktör tanımlanmıştır (68):

- Nulliparite, çok genç veya ileri anne yaşı (>40 yaş veya <18 yaş) (35)
- Çoğul gebelikler (35,68)
- Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü (69)
- Kronik hipertansiyon veya renal hastalık varlığı (70)
- Romatolojik hastalık varlığı (70)
- Obesite ve insülin resistansı (71)
- Pregestasyonel diabetes mellitus (70)
- Maternal enfeksiyonlar (72)
- Önceden varolan trombofili (68)
- Ailede preeklampsi öyküsü varlığı (70)
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu (68)
- Polihidramnios (73)
- Molar gebelik (36)
- Kısıtlı sperm maruziyeti (74)
- Donör inseminasyonu, oosit donörü sonucu elde edilen gebelikler (75)

Preeklampsi genellikle nullipar hastalığı olarak bilinir. Konsepsiyonun geliştiği aynı partnerle kısıtlı sperm maruziyeti, hastalık oluşma riskini artırır (74). Konsepsiyondan önce aynı partnerle uzun süren sperm maruziyetinin preeklampside koruma etkisi, 20 yaş altında görülen yüksek preeklampsi oranı ile açıklanabilir. Aynı partnerle bir sağlıklı gebelik veya düşük yaşanmış olması riski azaltır, fakat aynı koruyuculuk partner değişiminde gözlenmez (76).

Paternal faktörle ilgili yapılan bazı çalışmalarda paternal faktörün önemine değinilmiş ve eşlerinde preeklampsi gelişen babalar “tehlikeli baba” olarak adlandırılmışlardır. Daha önce başka bir eşten sağlıklı gebeliği bulunan bir kadın, önceki eşinde preeklampsi görülmüş bir adamla evlenirse; ikinci gebeliğinde normal kadınlara göre preeklampsi açısından iki kat fazla risk altındadır. Bu da nullipar bir kadınla eşdeğerdır (77).

İnfertilite (özellikle PCOS kaynaklı infertilite) ve tekrarlayan düşükler de preeklampsi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (78). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler maternal immun sistemle ilgili birçok yeni risk faktörünü ortaya çıkarmıştır. Bunlar: PCOS ile birlikte obezite, primer infertilite, 40 yaş üstünde yardımcı üreme teknikleri kullanılması ve donör gametlerle oluşan gebelikler olarak özetlenebilir. Donör gametlerin kullanılması maternal-fetal immun etkileşimi uyarır. Ayrıca yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin birçoğu çoğul gebeliktir (68,75).

Obezite kesin bir risk faktörüdür. Vücut-kitle indeksi arttıkça risk de artar. Obesitenin insülin resistansı ile doğrudan bir bağlantısı mevcuttur (68,71).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda üriner sistem, periodontal hastalıklar, chlamydia ve sitomegalovirus enfeksiyonlarının preeklampsi ile bağlantılı olduğuna dikkat çekilmiştir (72,79). Trombofililere gelince ise ilk derlemelerde (80,81) kontrol olgularına göre preeklampsi riski yüksek bulunurken, bazı çalışmalar bunu desteklememektedir (82).

2.3.3.Sınıflandırılması

Preeklampsi ağır ve hafif olarak iki gruba ayrılır. Klinik açıdan sınıflandırmak önemlidir. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), kan basıncının 160/110 mmHg veya ortalama arterial basınç değerinin ≥ 126 oluşu, proteinüri 5gr/24saat veya dipstick testte 3+/4+'lık olması, oligüri (≤ 400 ml/24 saat), görme bozukluğu, serebral bozukluk, konvülsiyon, baş ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, serum kreatininde yükselme (>1.2 mg/dl), trombositopeni ($<100.000/mm^3$), karaciğer fonksiyonlarında veya periferik yaymada bozulma, pulmoner ödem ve siyanoz, anormal umbilikal arter doppler bulgularıyla beraber IUGR (intrauterin gelişme geriliği) veya oligohidramniosis varlığı, şiddetli preeklampsinin bir şekli olan HELLP (Hemoliz, karaciğer anizimlerinde artma, düşük trombosit sayısı) sendromu gibi kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunması durumunu şiddetli preeklampsi olarak tanımlamıştır (26) (Tablo IV). Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampsi olarak değerlendirilirler.

Trombositopeni endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm ve sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz nedeniyledir.

Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemi ,hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın şiddetini gösterir. Görme bozukluğu preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı körlük etyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür (21).

Tablo IV.Şiddetli Preeklampsisi İçin Kriterler

<ol style="list-style-type: none">1. Sistolik kan basıncının ≥ 160mmHg veya diyastolik ≥ 110 mmHg, en az iki seferde,6 saat ara ile hasta yatakta iken alınan değerler2. 24 saatlik idrarda ≥ 5 gr proteinüri3. Oligüri(≤ 400 ml 24 saatte)4. Serebral görsel değişiklikler5. Epigastrik ağrı, bulantı ve kusma6. Pulmoner ödem7. Trombositopeni8. Nedeni belli olmayan KCFT bozukluğu

Karaciğer enzim artışı ve epigastrik ağrı ise hepatoselüler nekroz , iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşturarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa mortaliteye neden olabilecek karaciğer rüptürü izlenebilir (21). Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plasma kreatinin seviyesi artar. Plasma ürik asit konsantrasyonu, ağır preeklamptik hastalarda daha fazla olmak üzere yükselmiştir (21). Proteinüri, preeklamptik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlıdır ve geç dönemde şiddeti artar.

2.3.4. Komplikasyonları

Komplikasyonlar maternal ve fetal olmaktadır. Maternal komplikasyonlar ; ani tansiyon artışları, serebral ödem, kanama, infarktüs, kafa içi basınç artışı, hipertansif

ensefalopati ve koma olabilmektedir. Ağır olgularda retina dekolmanı, görme bulanıklıkları sık görülür. Körlük nadiren ortaya çıkmaktadır ve birinci hafta sonunda ortadan kalkar. Ender olarak birkaç hafta süren psikoz tablosu ortaya çıkabilir. Preeklampatiklerde %1–12 oranında HELLP sendromuna rastlanır. Ağır hipertansiyon nedeniyle kardiyopulmoner yetersizlik, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu, akut renal yetersizlik gelişebileceği gibi yüksek oranlarda plasenta dekolmanı ve koagülopati riski bildirilmiştir. Pulmoner ödemin nedenleri iatrojenik sıvı yüklenmesi ve eklampside görülen aspirasyondur (83).

Fetal komplikasyonlara gelince ; plasentada oluşan infarktüsler plasental fonksiyonda zayıflamaya neden olarak intrauterin gelişme geriliği görülmektedir. Bu olaya bağımlı olarak fetal dönemde; ölü doğum, hipoksi ve asidoz, konjenital malformasyonlar, neonatal dönemde; hipoglisemi, polisitemi, aspirasyon, uzun vadede; düşük IQ, davranış bozuklukları, konvülfif bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

Neonatal ölüm nedeni başlıca prematüredir. Perinatal morbidite nedenleri; respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit ve nöbettir (83).

2.3.5. Öngörüsü

Hastalıkları öngörmede kullanılacak olan testler basit, tekrarlanabilir, ucuz, noninvazif, kolay uygulanabilen, hastayı riske sokmayan şekilde olmalıdır. Fakat hem preeklampsinin nasıl, kimde, hangi şiddette çıkacağıının tam bilinmemesi hem de etyopatogenezinin tam aydınlatılmamış olması hastalığın öngörünümünü kısıtlamaktadır. Yine de risk grubunun belirlenmesi ile erken tanı sayesinde antihipertansif tedavinin erken başlaması, antenatal steroid kullanımı, komplikasyon gelişmeden gebeliğin sonlandırılması sayesinde maternal ve fetal mortalite ve morbidite azaltılabilmektedir.

1- *Kan basıncı ölçümü*: Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile değişiklik gösterir (84). Fakat her visitte ölçülmeli, preeklampsi için uyarıcı olmalıdır. Preeklampsi hızlı gelişen bir hastalık olduğu için diğer visite kadar çıkmış olabileceğinden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

2- *Anjiotensin infüzyon testi*: Bu testte diyastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. % 20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır (85). Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur .

3- *Roll-over testi*: İlk kez Gant ve ark. sol yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diyastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mmHg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir (21).

4- *Serum ürik asit tayini*: Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark.(1990) ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir (86). Williams serum ürik asit düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiğini, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir (87). 2006'da yapılan 5 çalışmayı alan bir derlemede preeklampsi öngörüsü için ürik asit düzeyinin anlamsız olduğu sonucuna varılmıştır (88).

5- *Fibronektin düzeyi* : Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogenezinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Xiong ve ark. (2001) plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir (89). Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (90).

6- *Plasma antitrombin III düzeyi*: Antitrombin III serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklamptik gebelerde antitrombin III düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu

gösterilmiştir. Bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ancak geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir (21).

7- *İdrar kalsiyum ölçümü*: Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsi patogeneğinde suçlanmıştır (91). Preeklamptik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

8- *Üriner kallikrein atılımı*: Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptittir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır (21).

9- *İmmünolojik faktörler*: İmmun hücrelerden çeşitli mediyatörler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklamptik kadınlarda bu mediyatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlökinler, TNF). Preeklamptik hastalarda TNF α , İnterlökin 1 ve İnterlökin 10 değerlerinin yüksekliği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür (92). Yine interlökin 4 düzeyinin ilk trimesterde normotensif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin ikinci yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93), fakat pahalı çalışmalardır.

10- *Plasental peptidler*: Plasenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A) , HPL (human plasental laktojen), sP1 (Pregnancy specific beta 1 glycoprotein) düzeylerinin 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmış düzeyi preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur. İnhibin A ve Aktivin A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (94). Bir çalışmada da serum İnhibin A düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark göstermediği ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir (95).

Leptin adiposit kökenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi korele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklamptik

gebelerde gelişme geriliği olmayan preeklampitik gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (96). Ancak Tomaselli ve ark. (2004) leptin düzeyi ile preeklampsi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterememiştir (97).

12- *Homosistein*: Yapılan birçok çalışmada plasma homosistein düzeyinin preeklampitik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (98). Artmış homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti riski artar. Son çalışmalarda preeklampsi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır ve geniş araştırmalara gereksinim vardır.

13- *Kanda ve idrarda anjiojenik faktörler*: Çalışmalar göstermektedir ki anjiojenik faktörlerin anormal üretimi endotelial hasarda ve kapiller geçirgenliğin artışında rol almaktadırlar. VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), PlGF (plasental büyüme faktörü) önemli anjiojenik proteinlerden olup, sEng (soluble endoglin), sFlt-1 (soluble fms-like tyrosin kinaz-1) ise anti-anjiojenik proteinlerdir. sFlt-1, VEGF ve PlGF'nin anjiojenik etkilerini bu proteinlere bağlanarak antagonize eder. Transforming growth factor (TGF)- β -1 etkisini damardaki nitrik oksit sentazı aktive ederek damarlarda vazodilatasyona yaparak fonksiyon görür. sEng ise TGF- β 'ya bağlanıp etkisini antagonize ederek vazokonstriktif etki gösterir. Bir derlemede 3. trimesterde artmış sFlt-1 ve azalmış PlGF'nin preeklampsi ile ilişkilendirilmiş fakat prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (99).

Yeni bir çalışmada da sEng erken preeklampsi geliştiren gebelerde idrarda yükselmektedir(100). Bu faktörlerden özellikle sEng'nin kanda artmış konsantrasyonu ile kombine edilmiş, sFlt-1:VEGF veya sFlt-1:PlGF kandaki ve idrardaki oranlarının preeklampsiyi öngörmeye faydalı olduğu savunulmaktadır fakat daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (101).

14- *Doppler Ultrasonografi kullanımı*: Günümüzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasında uteroplental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Doppler kullanım sebebi preeklampitik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplental kan akımda azalma olduğunun düşünülmesidir (21).

Doppler ultrasonografi ikinci trimesterde uterin kan akım hızını değerlendirmede yararlı bir metottür. Schwarze ve ark. 23-26. haftalar arası uterin arter doppler bulgularının preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğunu göstermiştir (102). Daha önceki yıllarda 12.994 gebeyi içeren bir derlemede uterin arter doppler incelemesinin preeklampsi öngörüsünde yerinin sınırlı olduğu savunulurken (103), 2008 yılında yapılan 79,547 gebenin dahil olduğu bir metaanalizde birinci ve ikinci trimester dopplerleri ile preeklampsi ve IUGR öngörüsü değerlendirilmiş, ikinci trimesterde anormal uterin doppler kan akımı (yüksek direnç endeksi ve/veya erken diyastolik çentik) tespit edilen gebelerde artmış preeklampsi riski tespit edilmiştir (104). Aynı çalışmada düşük risk grubundaki kadınlarda prerekklampsi gelişme ihtimali 2. trimesterdeki artmış pulsallite indeksi ile kombine edilen uterin arterde çentik varlığı olurken; yüksek riskli grupta da aynı ölçümler anlamlıdır. Düşük riskli grupta ise ağır preeklampsi gelişme ihtimali 2 trimesterdeki artmış pulsallite indeksi veya bilateral uterin arterin çentiklenmesi olarak bulunurken, yüksek riskli grupta ise rezistans indeksin artışı ağır preeklampsi gelişme riski ile beraberdir.

Fakat bazı yazarlar da tek başına uterin arterin doppler ölçümünün tarama amaçlı kullanımını önermemektedirler. Hastanın risk faktörleri ile birleştirilmesinin daha anlamlı olduğunu savunmaktadırlar (105).

Preeklampsinin öngörüsünde kesin bir test bulunamamıştır. Fakat riskli grubun gebeliğin erken döneminde takibe alınması, tansiyon değerlerinin, laboratuvar olarak ise trombosit sayısı, idrarda protein miktarı, kan kreatin değerleri, karaciğer fonksiyon testlerinin yapılarak gebeliğin ilerleyen evreleri ile kıyaslanması gebeliğin seyri açısından önemlidir.

2.3.6. Önlenmesi

Preeklampsi hastalığının etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbiri hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir.

Preeklampsinin önlenmesi için birçok yöntem önerilmiştir. Diyetle ilgili olarak önerilen; magnezyum ve çinko desteği, tuzdan fakir ve proteinden zengin diyet gibi yöntemlerin etkinliği ispat edilememiştir (106).

Günümüzde üzerinde durulan iki yöntem kalsiyum desteği ve düşük doz aspirin tedavisidir. Kalsiyumun hipotansif etkisini hangi yolla yaptığı bilinmemekle birlikte, dolaşımdaki parathormon düzeyini azaltıp, intrasellüler kalsiyum miktarında azalmaya neden olarak, arteriolar relaksasyon sonucu, kan basıncını düşürdüğü ileri sürülmektedir. Günde 2 gr elementer kalsiyum desteğinin hipertansif gebelerde kan basıncı üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (107). Bazı çalışmalarda ise preeklampside korunma olmadığı, sadece ağırlığının azaldığı gösterilmiştir (108). Dolayısıyla kalsiyumla ilgili çalışmalar da çelişkilidir.

Aspirin siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz asetilizasyon ile inaktive ederek prostaglandin sentezini inhibe eder. Düşük doz aspirin (80 mg/gün), tromboksan A₂(TXA₂)/prostasiklin oranını prostasiklin lehine değiştirir. 18. ve 24. gebelik haftalarında uterin dopplerde rezistans indekste persistan yükselme olan kadınlarda düşük doz aspirin kullanımının gebelik üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir, uterin arterde bulgusu olmayanlarda etkisi gösterilememiştir (109).

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMWH) kullanımının ise tek başına yeterli olmadığını savunan pek çok çalışma olmakla birlikte, trombofilisi olmayan gebelerde preeklampsi, IUGR gibi plasental kaynaklı komplikasyonları azalttığına dair sınırlı sayıda vakanın olduğu çalışmalar mevcuttur (110). 2006'da Sergio ve ark.larının yaptığı çalışmada daha önceden ağır preeklampsi gelişen gebelerde sadece aspirin kullananlar ile DMWH ile kombine edilmiş aspirin kullananlar karşılaştırılmış, DMWH + aspirin kullananlarda gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 54 gebenin mevcut olması güvenilirliğini kısıtlamaktadır (111).

Preeklampsili kadınların korunmasında belirgin azalmış antioksidan aktivitesi rapor edilmiştir. Antioksidan tedavi, preeklampsinin tedavisinde yararı olabilir. Ancak preeklampside koruduğunu kanıtlamak için büyük çalışmalar yapılmalıdır (112).

2.4.Gebelerde Doppler Ultrasonografi

1842 yılında Christian Johann Doppler ilk olarak sonradan kendi adıyla da anılan doppler etkisini tariflemiştir. Buna göre bir ses kaynağından çıkan ses dalgasını algılayan alıcı ile ses kaynağı arasındaki mesafenin değişmesine bağlı olarak, ses dalgasının frekansında meydana gelen değişme doppler etkisi olarak bilinmektedir.

Doppler ultrasonografi noninvazif olması nedeniyle gebelerde tercih edilen bir yöntemdir. Obstetrikte 1977'den beri fetoplasental dolaşımı, 1980'lerden itibaren de uteroplasental ve fetal dolaşımı değerlendirmek için farklı gebelik dönemlerinde tarama ve gebelik takibine yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır (113,114).

Dopplerin kullanımının bazı yan etkileri olabileceği araştırılmıştır. Her ne kadar ses ile çalışsa da birinci trimesterde 30 saniyeden fazla kullanımının sıcaklığın 1,5 dereceden fazla artması olasıdır (115). Zhu ve ark. fareler üzerinde yaptıkları araştırmada hamile farelere tanısal seviyede renkli doppler ultrasonografi enerjisi vermişler ve yenidoğan farelerin hücre siklusları incelenmiş, dopplerin süre ve dalgalarının fetüsü etkilemediği görülmüştür (116). Yapılan çalışmalarla fetal Ultrasonografik görüntüleme, kognitif fonksiyonlar ve duyma fonksiyonları üzerine uzun dönemli olumsuz bir etkiyle karşılaşılmamıştır (115). Bu çalışmalar da embriyonun ses dalgalarına karşı dirençli olduğunu düşündürmektedir.

Doppler akımları 3 türlü değerlendirilebilir. Bunlar:

- 1- Kantitatif
- 2- Kalitatif
- 3- Semikantitatif yöntemler

Kantitatif değerlendirme hız ölçümlerini içerir. Bunlar arasında maksimum pik sistolik hız, minimum diyastolik hız gibi ölçümler yer alır. Kantitatif yöntemler açı ölçümü, çap ölçümü ve damar içi akım karakteristiğinin ölçümünde hatalar yapıldığı için klinik uygulamada pratik değildir, bu nedenle günümüzde pek kullanılmamaktadır. Sadece araştırma amacıyla kullanılabilir.

Kalitatif yöntemler diyastol sonu akım azalması, diyastol sonu akım kaybı, diyastolik çentiklenme ve ters akımın değerlendirilmesidir. Obstetrikte kullanılmaktadır.

Semikantitatif olarak doppler akımının değerlendirilmesi ise Pulsatilite indeksi (PI, impedans indeksi), Rezistans indeksi (RI, Pourcelot indeksi) ve Sistol tepe akım hızı / Diyastol tepe akım hızı (S/D) oranını içerir. S:pik sistolik frekans kayma değerini, D:diyastol sonu frekans kayma değerini, A: atrial sistolik frekans kayma değeri olarak adlandırılırlar. Bu indeksler açı düzeltilmesinden bağımsız olması ve damar çapının ölçülmesine gereksinim göstermediği için daha avantajlıdır (117). Pulsatilite indeksi (PI, impedans indeksi) ise sistol – diyastol sonu tepe akım hızı / zamana göre ortalama en fazla akım hızı (M), Rezistans indeksi

(RI, Pourcelot indeksi) ise $\text{sistol} - \text{diyastol sonu tepe akım hızı} / \text{sistol tepe akım hızını}$ ifade eder.

Bu indeksler arasında, pratikte fark olup olmadığı açık değildir. RI ve S/D oranı, minimal diyastolik kan akımının varlığında pulsatile indeksinden daha az güvenlidir. Bu inen aorta, fetal renal arterler ve orta serebral arterin akım hız dalga formunun ölçülmesinde daha geçerlidir. Bu damarlarda pulsatile indeksi, ölçümdeki değişimlerden daha az etkilenir.

S/D oranı basittir ve elle hesaplanabilir, fakat diyastolik hızlar yoksa oran anlamsız olur. PI için ortalama hızın bilgisayar yardımlı hesabı gerekir.

Doppler Ultrasonografi yüksek riskli gebeliklerin takibinde önemli bir araç haline gelmiştir. Elde edilen bilgiler klinisyene preeklampsi, IUGR, Rh-rh uyumsuzluğu, çoğul gebelikler, anamnezde risk faktörleri ile komplike olmuş gebeliklerde hastanın izleminde yardımcı olmaktadır (118).

Normal gebelikle S/D oranı ya da PI normal olarak bütün gestasyonel yaşlara dağıtılır. RI biraz daha komplikedir, fakat diyastolik hız anormal şekilde düşük olduğunda, yani 1.00 değerine yaklaştığında rölatif olarak yüksek dirençli akımı işaret eder(119).

Uterin arterler ve umbilikal arter(UA) plasenta için, middle serebral arter(MCA) sistemik arteryel özellikleri göstermek için ve venöz doppler detaylı kardiyovasküler durum ve solunum sistemi durumunun değerlendirilmesi için gerekli komponentlerdir (121).

Obstetrik doppler araştırması için hasta sırtüstü, hafifçe sol yana eğilmiş pozisyonda yatırılmalı ve sağ yanına alttan bir destek yerleştirilmelidir. Uterin ve umbilikal damarların S/D oranlarını değiştirebileceğinden supin hipotansif sendromdan kaçınmak önemlidir. Fetal aktivitenin değerlendirilmesi, doppler araştırmasının önemli bir bileşenidir. Fetal hareket ve solunum, akım hız dalgaformları üzerinde değişik oranların oluşmasında önemli bir etkiye sahiptir. Doğru ölçüm için, fetal hareketin doğrudan gözlenmesi ile örnekleme boyunca fetal hareket ve solunum oluşmaması sağlanarak, en az beş kardiyak siklus yazdırılır. Genişçe değişen amplitüdü, fetal solunum hareketinin varlığını akla getirmelidir.

2.4.1. Uterin Arter Doppler Akım Hız Ölçümü

Erken gebelikteki fizyolojik değişiklikler, trofoblast invazyonu ve damar lümenlerindeki büyüme sonucu, esas olarak uterin damarlarda olmaktadır (122).

Uterin arter kan akım durumu gestasyonel yaş ve plasental lokalizasyonla bağlantılı değişmektedir. Sağ-sol uterin arter ölçüm farklılıkları, özellikle erken gebelik döneminde belirgindir. Her iki uterin arter arasındaki fark ise 1'i geçmemelidir. Son trimesterde S/D oranı arasındaki farklılık azalmakta ve 0.3-0.4'e gerilemektedir. Yirminci gestasyonel haftadan itibaren, uterin kan akımında genel olarak sabit değerler bulunurken, 30. gestasyonel haftada daha stabil bir biyolojik dağılım görülmektedir

Uterin arterler başarılı plasentasyonun göstergesidir. Gebelik öncesinde uterin arterlerde yüksek rezistans, erken diyastolik notch ve düşük diyastolik akım görülür. Gebelikte başarılı plasental invazyon maternal spiral arterlerde intima tabakasını ortadan kaldırır, direnç azalır. Gebeliğin başlarında, uteroplental damarlar yüksek sistolik akım ve minimal diyastolik akım ile karakterize yüksek bir pulsatilete gösterirler. Artan trofoblastik invazyon ve uteroplental damar sisteminin gelişimi ile 2. trimesterden itibaren yüksek direnç sistemi, düşük direnç sistemine dönüşmektedir. Böylece yaklaşık 24. hafta civarında çentik kaybolur. Eğer plasentasyon yetersizse çentik devam eder. Bu bulgular maternal kompartmanda akım direnci yüksek olduğu zaman uterin perfüzyonun bozulduğunu gösterirken (122), preeklampsi gelişimi için risk belirteci olarak kabul edilmektedir (123).

1253 nullipar hastayı içeren bir çalışmada da anormal uterin arter doppler bulgusu olan gebelerde 6 kat daha fazla preeklampsi ve 2.2 kat daha fazla da IUGR gelişme riski saptanmıştır (124).

2.4.2. Umbilikal Arter Doppler Akım Hız Ölçümü

Gebelikte umbilikal arterde kan akımı artan arteryel kan akımına bağlı olarak gebelik yaşı ilerledikçe artmaktadır. Kan akımına karşı plasental direnç de sistolik ve diyastolik arteryel kan akımı artışına bağlı olarak sürekli düşmektedir (Tablo V) . Buna bağlı olarak karakteristik umbilikal arter dalga formu oluşmaktadır. İlk trimesterde diyastol sonu hız genellikle izlenmezken, gebelik yaşının artmasıyla diyastolik komponent belirginleşmektedir

(124). İlerleyen gebelik yaşı ile diyastol sonu akım bütün kalp siklusu boyunca aşikar hale gelmektedir.

Umbilikal arter kan akım hızı dalga formları plasental insersiyonlarda ve abdominal insersiyonlarda biraz farklıdır. İndeksler fetal abdominal duvarda, plasental insersiyondan daha yüksektir. Bununla beraber aralarındaki fark minimaldir ve bu nedenle pratikte dalga formlarını her zaman aynı yerden elde etmek önemli değildir (125). Ölçümlerin umbilikal damarların sıkışmadığı en serbest yerden yapılması önemlidir. Fetusun ekstremiteleri arasında sıkışmış kord yanıltıcı ölçümlere yol açabilir.

Umbilikal kord plasenta ile direkt bağlantılı bir damar olduğu için preeklampsi gibi plasental yetmezliğe bağlı olaylarda umbilikal kordonda akım hızının düşmesi ile karşılaşılır. Bu olay dopplere kardiyak siklusun diyastolik evresinde hızın azalması şeklinde yansır. Plasental dirençte artış ile kan akımında progresif düşme ve diyastol sonu hızda azalma devam eder. Direnç daha da arttığında kan akımı ve dolayısıyla diyastol sonu doppler hızı durur. Bu durum diyastol sonu akımın yokluğu (AEDV = absent end diyastolic velocity) olarak ifade edilir. UA diyastol sonu akımda azalma fetal villöz vaskülarite %30 oranında anormal olduğu zaman belirgin hale gelir, fakat akım devam eder. Direnç daha da arttığında UA'da diyastol sonu sırasında ileriye devam etmesi gereken akım geriye doğru döner. Doppler profilinde bu olay diyastol sonu hızın ters dönüşü (REDF =revers end diyastolic velocity) olarak adlandırılır. AEDV veya REDF villöz vasküler alanın %60-70'i zarar gördüğü zaman oluşur. UA'da REDF olması düşük pozitif prediktif değerlere sahip olmakla birlikte kötü perinatal sonuçlarla ve yüksek perinatal mortalite ile ilişkilidir. Fetal hipoksemi ve asidemi riski UA doppler bozukluğunun şiddeti ile orantılıdır (126,127).

Preeklampsi gibi progresif bir plasental yetmezlikle birlikte umbilikal arter S/D oranı artar, ta ki AEDV geliştiği zaman hesaplanamayacak dereceye kadar artış devam eder. Umbilikal arterin doppler ultrasonografik değerlendirmelerinin diğer testlerden (kalp hızı değişkenliği, biofizik profil skoru) daha faydalı olduğu gösterilmiştir (128).

Yedi bin yüksek riskli gebeliğin incelendiği bir başka derlemede, Doppler Ultrasonografi kullanımının özellikle preeklampsi veya IUGR ile komplike gebeliklerde perinatal ölümlerde azalmaya yol açtığı ve obstetrik bakımda iyileşme yaptığı gösterilmiştir

(129). Turhan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, umbilikal arterde Doppler USG’de diyastol sonu akım kaybı veya ters akım saptanan fetüslerde artmış morbidite riski gösterilmiştir (131).

Umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı trizomi, triploidi veya kromozomal delesyonlar gibi anormalliklerle birlikte de görülebilmektedir(132).

Tablo V. Umbilikal arter için RI-PI referans değerleri

Haftalar	PI		RI	
	Mean*	%90 interval	Mean*	%90 interval
18	1.018	(1.361-1.652)	0.713	(0.591-0.825)
19	1.250	(0.972-1.539)	0.700	(0.577-0.812)
20	1.216	(0.940-1.505)	0.690	(0.567-0.802)
21	1.189	(0.913-1.476)	0.680	(0.557-0.793)
22	1.165	(0.890-1.450)	0.671	(0.548-0.784)
23	1.142	(0.869-1.427)	0.663	(0.539-0.776)
24	1.122	(0.849-1.405)	0.655	(0.530-0.768)
25	1.102	(0.831-1.385)	0.646	(0.522-0.760)
26	1.084	(0.813-1.365)	0.639	(0.514-0.752)
27	1.065	(0.797-1.346)	0.631	(0.506-0.745)
28	1.048	(0.780-1.327)	0.623	(0.498-0.737)
29	1.031	(0.764-1.308)	0.615	(0.490-0.730)
30	1.014	(0.748-1.290)	0.608	(0.082-0.723)
31	0.997	(0.732-1.272)	0.600	(0.474-0.715)
32	0.980	(0.716-1.254)	0.592	(0.465-0.707)
33	0.963	(0.700-1.236)	0.584	(0.457-0.700)
34	0.946	(0.684-1.218)	0.576	(0.449-0.692)
35	0.928	(0.668-1.199)	0.567	(0.440-0.684)
36	0.910	(0.651-1.180)	0.559	(0.431-0.675)
37	0.891	(0.634-1.160)	0.550	(0.422-0.667)
38	0.872	(0.615-1.139)	0.540	(0.412-0.657)
39	0.851	(0.595-1.117)	0.530	(0.402-0.648)
40	0.828	(0.573-1.093)	0.519	(0.390-0.637)
41	0.801	(0.547-1.065)	0.506	(0.377-0.624)
42	0.765	(0.513-1.028)	0.490	(0.360-0.608)

2.4.3. Middle Serebral Arter (MCA) Doppler Akım Hız Ölçümü

Willis poligonu hem B mod hem de renkli Doppler US ile rahatlıkla görüntülenir. Orta serebral arter özellikle çıkış şekli ile Doppler pulsuna paralel yöndedir. Doppler açısının düşük olması nedeni ile bu arterden anterior ve posterior serebral arterlere göre daha kolay ve iyi sinyal alınır. Ölçüm sırasındaki optimal açılarından dolayı beyinde en sık orta serebral arter incelenmektedir. Fazla fetal aktivite, yüksek intrauterin basınç (polihidramnios gibi) ve fetal başa dıştan yapılan bası ile diyastol sonu akımda yanıtıcı bir yükselme saptanabilir. MCA

sistemik dolaşıma cevabı değerlendirmede önemlidir. Serebral arterler düşük diyastol sonu akımla birlikte yüksek impedanslı damar yatağının bir parçasıdır. Plasental direnç varlığında fetal adaptif mekanizmalar başlar, sol ventrikül atımında artma ile serebral akımda azalma ortaya çıkar, dolaşım değişiklikleri başlar. Bunun sonucunda diyastolik akım artar, PI azalır (Tablo VI) (122).

Fetoplasental rezistansı UA gösterirken, serebral rezistansı MCA gösterir (133). DV şanti vasıtasıyla umbilikal venöz kan karaciğerden geçer, kalbe ve beyne doğru yönelir. Fetal sirkülasyonun paralel düzenlenmesi nedeniyle kardiyak afterload değişiklikleri bu artmış kan volümünün dolaşıma nasıl dağılacığına karar verir. Sağ ventrikül afterloadının artışı veya sol ventrikül afterloadının azalması kardiyak outputun sol ventriküle ve böylelikle koroner dolaşım ve beyne yönlendirilmesini sağlar (134). MCA'da diyastolik velosite artar, bu da beyin koruyucu etki olarak karşımıza çıkar. MCA PI'da azalma beyin koruyucu (brain sparing) etkinin direkt delilidir. Plasental solunum fonksiyonundaki bozulmayı gösteren beyin koruyucu etki hipoksinin indüklediği serebrovasküler dilatasyona bağlıdır. Bu kompanzatuvar değişiklikler genellikle yeterli kardiyak output varlığında gerçekleşir. Plasental yetmezlik terminal döneme girdiğinde kardiyak fonksiyondaki yetersizlik MCA akımında azalma ile sonuçlanır bu ise normalizasyon olarak adlandırılır (122). Plasental yetmezliğin son evresinde; hipoksik veya iskemik myokardial disfonksiyon sonucu kardiyak outputta azalma meydana gelir, koroner vazodilatasyon gerçekleşir. Eğer bu myokardial beslenmeyi yeterince destekleyemezse kardiyak disfonksiyon ciddi hale gelir (135). Kardiyak disfonksiyon ve yüksek afterload santral venöz basıncı artırır. Artmış santral venöz basınç, venöz sistem ve umbilikal venede pulsasyonlara yol açar (136). Anemik olan fetüslerde uygun kordosentez zamanı ve transfüzyon zamanını belirlemede kullanılır (136).

Değişik çalışma gruplarında, umbilikal arter ile MCA Doppler sonuçları oranlanarak, intrauterin risk değerlendirmesinde kullanılmak üzere, alternatif bir indeks geliştirilmesi için araştırmalar yapılmaktadır (137-138).

Tablo VI. MCA PI ve RI referans değerleri

Haftalar	PI		RI	
	Mean*	%90 interval	Mean*	%90 interval
18	1.848	(1.391-2.385)	0.782	(0.642-0.882)
19	1.848	(1.388-2.389)	0.782	(0.641-0.883)
20	1.848	(1.386-2.392)	0.782	(0.640-0.884)
21	1.848	(1.383-2.395)	0.782	(0.639-0.885)
22	1.848	(1.381-2.398)	0.782	(0.638-0.885)
23	1.848	(1.378-2.401)	0.782	(0.637-0.886)
24	1.848	(1.375-2.404)	0.782	(0.636-0.887)
25	1.848	(1.373-2.407)	0.782	(0.635-0.888)
26	1.848	(1.370-2.410)	0.782	(0.634-0.888)
27	1.848	(1.367-2.413)	0.782	(0.633-0.889)
28	1.848	(1.365-2.416)	0.782	(0.632-0.890)
29	1.848	(1.362-2.419)	0.782	(0.631-0.891)
30	1.847	(1.359-2.422)	0.782	(0.630-0.891)
31	1.845	(1.354-2.423)	0.782	(0.628-0.892)
32	1.840	(1.347-2.422)	0.781	(0.627-0.892)
33	1.829	(1.333-2.413)	0.780	(0.625-0.892)
34	1.805	(1.306-2.392)	0.777	(0.621-0.890)
35	1.762	(1.260-2.352)	0.771	(0.614-0.884)
36	1.696	(1.192-2.290)	0.758	(0.600-0.872)
37	1.612	(1.105-2.209)	0.737	(0.578-0.852)
38	1.524	(1.014-2.123)	0.708	(0.547-0.823)
39	1.453	(0.941-2.056)	0.676	(0.514-0.792)
40	1.414	(0.899-2.020)	0.651	(0.489-0.768)
41	1.403	(0.885-2.012)	0.640	(0.477-0.758)

2.4.4. Duktus Venosus Doppleri Akım Hız Ölçümü

Duktus venozus kanı umbilikal venden inferior vena kavaya aktaran intrauterin hayata uyum için şart olan fizyolojik şantlardan biridir. Diğer şantlar foramen ovale ve duktus arteriozudur. Duktus venosus umbilikal venin intrahepatik kısmını fetal sağ atriyuma, buradan da foramen ovale yoluyla sol atriyuma bağlar. Karaciğeri bypass eden yüksek oksijen içerikli ve besinlerden zengin kanın, kalbi ve beyni beslemesini sağlar. Hayvan çalışmaları umbilikal ven yoluyla gelen kanın yaklaşık %50'sinin DV yoluyla karaciğeri bypass ettiğini göstermiştir (139). İnsan fetüslerinde bu oran dopplerle ölçüldüğünde %25-50 olarak bulunmuştur (140,141).

Erken gebelikte DV, hepatic sinüslerin bileşkesi olarak oluşur, sonra ayrı bir kanal olarak gelişir. 8 haftalık embriyoda doppler ultrasonografida görülür hale gelir. İnsan, koyun, keçi, köpek, domuz, fare ve eşek fetüslerinde tesbit edilmiş ancak domuz ve eşekte erken

gebelikte kaybolduğu görülmüştür. Ortalama 18. haftada 0.7 mm, 40 haftada 1.7 mm' dir (142).

Duktus venozus umblikal veni, kalbin girişine yakın vena kava inferiorun (VKİ) sol yanına bağlar. Varyasyonlar bildirilmiş olmakla birlikte, duktus venozus, vena kava inferiora nisbeten dik açıyla, ortalama 48 derece açı ile yaklaşır (143). DV'un en iyi görüntülenmesi mid-sagittal yada fetal abdomenin oblik transvers kesitinde sağlanmıştır. Seyir ve çaplarını değerlendirmek için fetal karaciğerden dikey insonasyon en uygundur. Üst fetal abdomen transvers bir kesitinde, umblikal venden çıktığı yerde kolayca görüntülenir fakat nadiren damarın tüm uzunluğu boyunca görüntülenebilir. DV apı nadiren 2mm'den fazladır. Uzunluğu ise 20 mm'ye ulaşabilir (143). Duktus venosus huni şeklinde bir damar olduğu için başlangıcının bitişinden daha yüksek akım hızına sahip olması nedeni ile renkli doppler ile yüksek akım hızının izlenmesi DV'un görüntülenmesini kolaylaştırır.

DV'daki kan akımı ileri doğru ve trifazik karakterdedir. Venöz damarla sağ atriyum arasındaki en yüksek basınç farkı, ventriküler sistol (S) sırasında olur. Atrioventriküler kapakların açılması ve ventriküllerin pasif olarak erken dolumunun oluşu, kendini erken diyastolde ikinci bir yükselme (E dalgası) olarak gösterir. Diyastoln sonunda atrial kontraksiyona bağlı olarak akım hızında yavaşlamayla (A dalgası) oluşur. Bu fazlar umblikal venle sağ atriyum arasındaki basınç değerliklerini yansıtır.

VKİ'deki frenulum tarzındaki bir kapak duktus, hepatik venler ve distal İVC akımlarını ayırır.

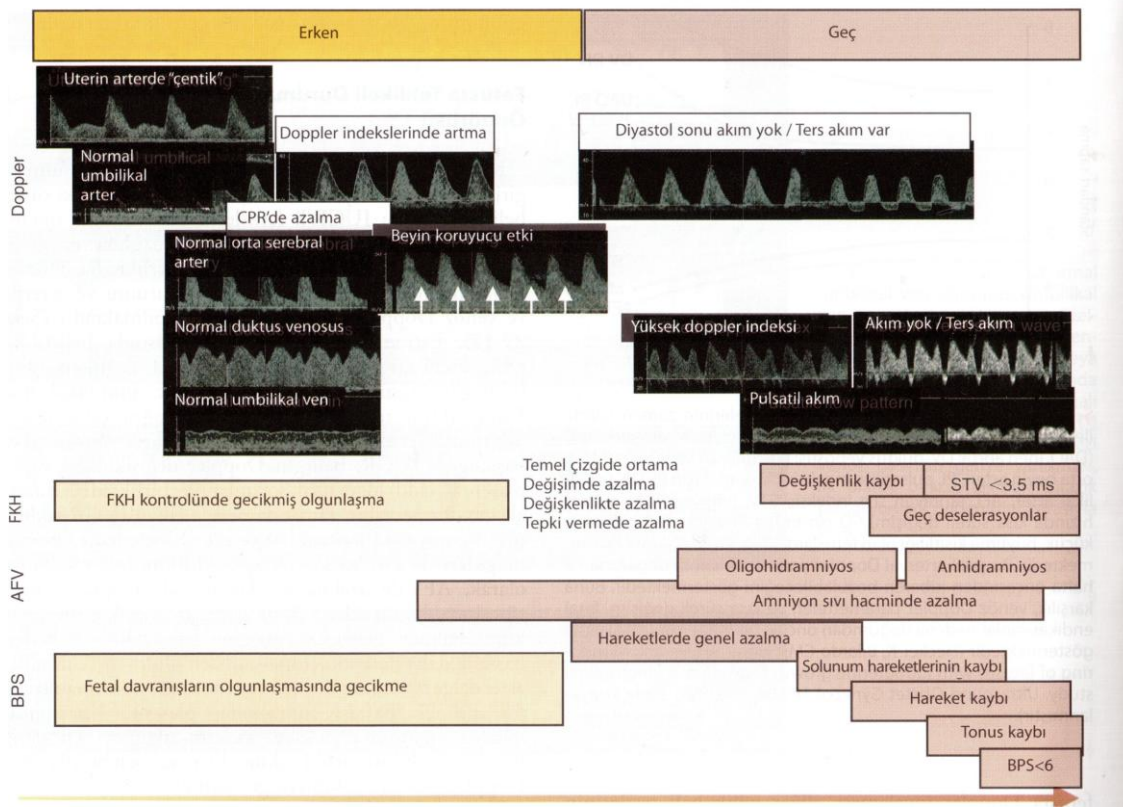
Venöz dopplerin önemi iki türlüdür. Birincisi, kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesini sağlar. İkinçisi, fetal solunum durumu hakkında bilgi verir.

Venlerde düşük direnç nedeni ile kan venlerde çok hızlı ilerler. Umbilikal vendeki akımın tersine duktus venozusdaki akım pulsatildir. Pulsasyon daha çok sistol lehinedir. Hipoksi veya kalp yetmezliğinde akım tersine döner. VKİ dalga formu kardiyak sikls temsil ettiğinden atrial kontraksiyon sonrasında ters akımın artmış olması, hipervolemi, kalp yetmezliği ve konjenital kalp hastalığı lehine yorumlanmalıdır.

Plasental yetmezlik ile birlikte IUGR gösteren fetuslarda fetusun asit-baz durumunu en iyi ngren venöz doppler indeksleridir. Yüksek duktus venozus Doppler indeksleri ve umbilikal venöz pulsasyon varlığı fetusta gelişen asidozun en önemli habercisidir. Aslında DV

doppler incelemesi tanısal olarak 1991 'de kullanılmaya başlanmış, özellikle IUGR ve konjestif kalp yetmezliği olan fetüslerde önemli hale gelmiştir (144).

Şekil 2: Fetal takipte bozulan parametrelere ait algoritım



*CPR: Serebroplasental doppler oranı, STV: Kısa süreli değişim, AFV: Amnion sıvı hacmi, FKH: Fetal kalp atım hızı, BPS: Biofizik değişkenler

Yakın zamandaki çalışmalarda duktus venozusdaki şantın erken gebelikte termden daha fazla öneme sahip olduğunu vurgulanmaktadır. 10-14. haftada özellikle atriyum kontraksiyonu boyunca ters akımın görülmesi kromozomal anomaliler ve kardiyak malformasyonların teşhisi yönünden değerlidir (145). Anormal DV akımı saptananların %59-93'ünde kromozom veya kalp anomalisi saptanmıştır (146). Birinci trimester taramasına DV akım çalışması da eklenerek testin güvenilirliği artırılabilir. Ters a dalgası öplod fetüslerin %3.2' sinde, Trizomi 21, 18, 13, Turner sendromunda sırasıyla % 66.4,58.3, 55, 75 oranında

gözenmiştir (147). Bundan dolayı DV pulsatilite indeksi (PI) ve atriyum kasılması boyunca ters akım birinci trimesterde yüksek riskli gebelerde kullanılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Hakları

Çalışma projesi tüm ayrıntıları ile üniversitemiz Yerel Etik Kuruluna sunuldu 229 karar sayılı ve 29.05.2009 tarihli etik kurul izni alındı. Tüm hastalara ya da yakınlarına aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışmanın tüm safhalarında insan ve hasta haklarına riayet edildi.

3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız Haziran 2009 – Şubat 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran 43 preeklampsi, 43 sağlıklı olmak üzere, gebelik haftaları 26-40 arası olan, toplam 86 gebe üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya katılan gebelere çalışmayla ilgili form dolduruldu, rutin gebelik muayeneleri ve laboratuvar tetkiklerini takiben, Voluson 730 Pro ultrasonografi aleti ve 5 Mhz abdominal konveks prob kullanılarak fetüs sayısı, intrauterin situs, habitusu fetal kalp aktivitesi ve ritmi, biparietal çap, femur boyu, karın çevresi ölçülerek Sheppard formülüne göre tahmini fetüs ağırlığı bulundu. Çoğul gebelikler, fetal anomaliler, çalışmaya katılmak istemeyen gebeler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubuna alınan 8 hasta, preeklampitik grupta 3 hasta kliniğimizde doğum yapmadıkları için çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin anamnezleri alınarak gebelik haftaları son adet tarihlerine göre, son adet tarihini bilmeyenlerinse ilk trimester ultrasonografilerine göre hesaplandı. Hasta grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun sağlıklı gebelerden kontrol grubu oluşturulmuştur.

Dört kadrandaki amnion sıvısı cepleri değerlendirildi. Bu dört kadranda vertikal planda görülen amnion sıvı ceplerinin toplamı 5cm' nin altında olan olgular oligohidramnios olarak kabul edildi.

Preeklampsi tanısı konulması için ACOG 2002 kriterleri (kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve spot idrar tahlilinde 1+ ve üzeri protein saptanması) esas alındı.

Kan basıncı ACOG 2002'de belirtildiği gibi 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçülmüş, sistolik basınç Korotkof 1.oskültasyon sesi,

diyastolik kan basıncı Korotkof 5.oskültasyon sesi esas alınarak değerlendirilmiştir. 10 dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçülmüş ve kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak değerlendirilmiş, yapılan spot idrar analizinde en az iki kez rasrtgele, 4 saat ve fazla ara ile alınan, idrar örneğinde dipstick ile 1+ ve üzeri , 24 saatlik idrarda 300 mgr üzeri protein kaybı saptanan gebeler preeklampsi tanısı konularak çalışmaya dahil edilmiştir. Hafif ve ağır preeklampsi olgularının belirlenebilmesi için yine ACOG Practice Bulletin 2002 kriterleri kullanıldı (tablo IV) (26) .

Çalışmamızda preeklampitik gruba doğum öncesi son 5 gün içerisinde, kontrol grubuna ise preeklampitik hastalarla uygun gebelik haftalarında doppler analizi yapıldı. Doppler analizi anne supin pozisyonda ve fetal hareket yokluğunda yapıldı. Umblikal arter ölçümü amnion sıvısı içerisinde fetüs ve plasentadan uzak bir segmentten alınarak yapıldı. Fetal orta serebral arter ölçümü, mezensefalon düzeyinden geçen transvers düzlemde Willis poligonu bulunarak yapıldı. Duktus venosus ölçümü ise karaciğer içinden umblikal ven takip edilerek VKİ'a dökülmeden önceki alandan hesaplandı. Ölçümler yapılırken ardı ardına, eşit büyüklükte, en az 5 dalga paterni alınarak ultrasonografi cihazına kayıtlı program aracılığı ile doppler oranları otomatik olarak kaydedildi. UA S/D,PI,RI değerleri,MCA PI, RI değerleri alınıp, doppler ölçümleri gebelik haftalarına göre 5-90. persentil içi normal ve dışı anormal olarak değerlendirildi. Persentiller daha önceden normal gebeliklerden elde edilen persentil tablolarına göre değerlendirildi (Tablo V-VI). Serebroplasental dolaşımı değerlendirmek için MCA/UA PI ve MCA/UA RI oranları da <1,00 anormal, \geq 1,00 ise normal olarak gruplandırıldı.

Doppler analizi sonrası doğumhaneye alınan gebeye semifowler pozisyonunda HEWLETT PACKARD 804/A kardiyotokografi cihazı ile NST yapıldı. 30 dk gözlem süresinde nonreaktif NST (fetal hareketi izleyen, bazal frekans atım üzerine çıkan trase) saptananlarda yanlış pozitifliği en aza indirgeyebilmek için maternal abdominal uyarı ve intravenöz dekstroz infüzyonu ile fetal uyarı sağlanmaya çalışıldı. 60 dk süre içerisinde olumlu sonuç alınamaması durumunda NST kesin nonreaktif olarak değerlendirildi.

Kronik hipoksinin en iyi göstergesi olan amnion sıvı volümü ve akut hipoksinin en iyi göstergesi olan NST birlikte değerlendirilerek kısa biofizik profil oluşturuldu. Amnion sıvı volümü az ve/veya nonreaktif NST varlığı anormal kısa biofizik profil olarak yorumlandı.

Travay sırasında fetal bradikardi , tekrarlayan geç deselasyonlar, tekrarlayan ağır variable deselasyonlar, amniyon mayinin koyu mekonyumlu olması durumlarından 1 ya da daha fazlasının varlığı fetal distres olarak tanımlandı.

Gebeliğin sonlandırılmasında Doppler USG bulguları yanında fetal, obstetrik, maternal faktörler gözden geçirilerek vajinal ya da sezaryan doğum tercih edildi

Doğumu takiben bebeğin doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, hazır bulunan pediatrist tarafından değerlendirildi. Apgar skorları 7' nin altındaki değerler patolojik kabul edildi. Doğum haftaları, mekonyum varlıkları da postnatal risk faktörlerini içeren forma kaydedildi. APGAR skorlaması tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII. Apgar Skorlaması

Puanlar	0	1	2
Kalp frekansı	0	dakikada 100'ün altında	dakikada 100'ün üzerinde
Solunum	Yok	düzensiz, yavaş nefes alma (Gaspıng)	Bağırmalı nefes almalar
Kas tonusu	gevşek	zayıflamış etraf hafif fleksiyonda	Güçlü aktif hareketler
Refleks reaksiyonlar	0	yüz buruşturma	Güçlü bağırmalar Aksırmalar
Deri rengi	Soluk siyanozlu	Gövde pembe	Deri tümüyle

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Toplanan tüm veriler SPSS 18.0 programına yüklendi. Halk sağlığı ve İstatistik bölümünün görüşleri de alınarak istatistiksel değerlendirilme yapıldı. Kategorik verilerin istatistiksel analizinde 'ki-kare testi' ve gerektiğinde 'Fisherin kesin ki-kare testi' kullanıldı. Sayısal sürekli verilerin gruplar arasındaki analizinde ise; verilerin normal dağılıma uygun olduğu koşulda 'bağımsız gruplarda Student t testi' kullanıldı. Bu testlerde P değerinin 0.05 değerinin altında olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde toplam 86 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgular “Çalışma grubu” (preeklampatik grup) (n=43) ve “Kontrol grubu” (n=43) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Preeklampatiklerin 18’i (%41,3) ağır, 25’ i (%58,1) hafif derecedeydi.

Gebelerin kontrol grubunun ortalama yaşları $28.48 \pm 6,18$, preeklampatik grubun ise $30,27 \pm 6,90$ olarak bulundu (Tablo VIII). Gebelik yaşı her iki grupta 18-42 arasında değişmekteydi. Preeklampsi derecesine göre ise yaş dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak fark tesbit edilmedi.

			Grup		Toplam			
			Preeklampsi	Kontrol				
Yaş	15-19 y	sayı	3	2	5	p=0,849		
		Grup %'si	7,0%	4,7%	5,8%			
	20-24 y	sayı	9	13	22			
		Grup %'si	20,9%	30,2%	25,6%			
	25-29 y	sayı	9	8	17			
		Grup %'si	20,9%	18,6%	19,8%			
	30-34 y	sayı	10	12	22			
		Grup %'si	23,3%	27,9%	25,6%			
	35-39 y	sayı	8	5	13			
		Grup %'si	18,6%	11,6%	15,1%			
	>40 y	sayı	4	3	7			
		Grup %'si	%9,3	7,0%	%8,1			
	Toplam		sayı	43	43		86	
			Grup %'si	100,0%	100,0%		100,0%	

Gebelik haftaları ortalaması preeklampitik grupta $34,86 \pm 3,73$, kontrol grubunda ise $36,02 \pm 3,58$ olarak hesaplandı. Gebeler 26-30, 31-35, 36-40 haftaları arasında gruplandırılarak da 3 grupta incelendi. Preeklampitik hastaların yaş ve gebelik haftalarına göre kontrol grubu oluşturuldu. Her iki grubun maternal yaş ve gebelik haftalarına göre aralarında istatistiksel fark yoktu (Tablo IX). Fakat ağır preeklampitik grubun gebelik haftalarının 35. hafta ve öncesinde yoğunlaştığı, yani erken gebelik haftalarının ağır preeklampsie daha fazla eşlik ettiği görüldü. Ağır preeklampitik 18 hastanın 12'si (%66,7) 35. hafta ve öncesinde, 6'sı (%33,3) 35. hafta üzerindekiydi. Bu iki grup 35. hafta sonrası ve öncesine göre kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$).

Preeklampitik grubun %30,2'si (13), kontrol grubunun %32,6'sı (14) primigravid idi. Ağır preeklampitik grubun %33,3'ü (6), hafif grubun ise %28' i (7) primigravid olarak bulundu.

			p. derecesi			Toplam
			hafif	ağır	kontrol	
Gebelik haftası	26-30	Sayı	1	5	5	11
		p.derecesi %'si	4,0%	27,8%	11,6%	12,8%
	31-35	Sayı	6	7	10	23
		p.derecesi %'si	24,0%	38,9%	23,3%	26,7%
	36-40	Sayı	18	6	28	52
		p.derecesi %'si	72,0%	33,3%	65,1%	60,5%
Toplam		Sayı	25	18	43	86
		p.derecesi %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$p=0,064$

Eşlik eden hastalıklar yönünden ise preeklampitik hastaların 26' sında (%60,5) kontrol grubunun ise 37 'sinde (%86,0) ek hastalık tesbit edilmedi. Fakat preeklampitiklerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p:0,007$) eşlik eden hastalık (kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, guatr, astım) mevcuttu. Preeklampitik grubun 7' sinden (%16,3) kronik hipertansiyon, 4' ünde (%9,3) gestasyonel diabetes mellitus bulunurken,

2 hastada ise bu iki hastalığın beraberliği ön plandaki hastalıklardı. Kontrol grubunda ise 1' inde (%2,3) kronik hipertansiyon tesbit edilirken, gestasyonel diabetes mellitusu olan 4 (%9,3) hasta mevcut olup ,bu iki hastalığın beraber olduğu kontrol hastası bulunmamaktaydı. Diğer eşlik eden hastalıklar astım, guatr olup sayısal değerleri az olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır. Ağır preeklampatik grubun ise komorbiditesi hafiflerle farklı değildi.

Preeklampatik ve kontrol grubunun arasında, ve preeklampatikleri ağır ve hafif olarak gruplandırdığımızda geçirilmiş abortus öyküsü yönünden fark bulunmamaktaydı.

Preeklampatiklerin değerlendirilen ultrasonografi bulgularına göre 24 (%55,8) hastada ultrasonografi bulguları normal tesbit edilirken, 6'sında (%14,0) oligohidramnios, 7'sinde (%16,3) IUGR ve 3' ünde (%7,0) oligohidramnios ve IUGR birlikteliği mevcut olup, kalan 6 hastada polihidramniyos veya plasental patolojiler eşlik etmekteydi. Kontrol grubunun ise sadece 3'ünde (%7,0) oligohidramnios, 1 hastada oligohidramnios ve IUGR birlikteliği mevcuttu.

Ağır ve hafif olarak preeklampatikler USG bulgularına göre değerlendirildiklerinde; ağırınların 13' üne (%72,2) IUGR ve/veya oligohidramnios, hafiflerin 6'sınının (%24,0) 3'ünde IUGR, 2'sinde oligohidramnios, 1'inde plasenta accreata eşlik etmektedir. Bu da hafif grupla arasında istatistiksel anlam teşkil etmektedir (p=0,002).

Grupların NST' lerindeki reaktivite incelendiğinde ise kontrol grubunun hepsi reaktifken, preeklampatiklerin 7' si (%6,3) patolojik olarak tesbit edildi. 2 tane preeklampatik hasta erken gebelik haftalarından dolayı NST ile değerlendirilemediler, 5 tanesi nonreaktifi.

Gebeler doğum haftalarına göre değerlendirildiklerinde preeklampatik grubun 5' i (%11,6) 26-30. haftalar arasında doğum yaparlarken kontrol grubunda bu haftada doğum izlenmemiştir. Bu erken doğumların hepsi ağır preeklampatik gruba aitti. Preeklampatiklerin 13' ü (%30,2) 31-35. haftalarda doğum yapmışlar, kontrol grubunda ise sadece 1 hasta bu dönemde doğum yapmıştır. Preeklampatiklerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda erken doğum olduğu görüldü (p=0,001).

Çalışmamızdaki hastaların %66,2'sinde, grupların ise kendi içlerinde; preeklampatiklerin 37'sinde (%86,0) kontrol grubunun ise 20' sinde (%46,5) sezeryan doğum şekli olarak seçilmiştir. Kontrol grubunun sezeryanla doğum yapma nedeninin başında geçirilmiş sezeryan, makat geliş ve sefalopelvik uygunsuzluk gelmektedir. Hasta grubunda ise

17 hastada (%39,5) maternal tansiyonda ani yükselme sezeryanın esas endikasyonu olurken, 7 (%16,3) hastada maternal tansiyonda ani yükselme ve oligohidramnios beraberliği başlıca sezeryan endikasyonlarıdır. 5 hasta (%11,6) ise HELLP sendromu nedeni ile sezeryana alınmıştır.

Doğan bebeklerin ortalama vücut ağırlıkları preeklampatik grupta $2391,86 \pm 136$ iken kontrol grubunda $3274,42 \pm 71$ olarak bulundu. İstatistiki olarak aradaki fark anlamlıydı ($p=0,001$).

Yenidoğan cinsiyetleri toplamda 41 tanesi erkek (%47,7), 45 tanesi (%52,3) kız bebek idi.

Preeklampatiklerin 7 (%16,3) tanesinde, kontrol grubun ise 5 (%11,5) tanesinde mekonyum varlığı tesbit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Mekonyum kontrol grubundaki 5 hastada doğum eylemi esnasında akut fetal distress nedeni ile sezeryana alınan bebeklerde tesbit edilmiştir.

Birinci dakikadaki APGAR skorlaması preeklampatik grupta 17 (%39,5) bebekte, kontrol grubunda ise sadece 6 (%14,0) bebekte yedinin altında tesbit edilmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Fakat preeklampatikleri derecesine göre ayırdığımızda istatistiksel olarak anlam bulunmamıştır. Aynı şekilde 5. Dakika APGAR skorlamalarında da hem hasta-kontrol grubu arasındaki hem de ağır ve hafif preeklampatikler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Takip edilen preeklampatik anne bebeklerinin 1 tanesi doppler bakıldıktan 1 gün sonra intra uterin ex olmuş olup, bu bebek dışındaki hasta grubunun bebeklerinin 9 tanesi yenidoğan yoğun bakımında, 5 tanesi yenidoğan servisinde takibe alındı. Yenidoğan yoğun bakıma alınan bebeklerin 7 (%77,7) tanesi ağır preeklampatik anne bebeğiydi. Kontrol grubunda yenidoğan yoğun bakımına alınan bebek bulunmazken, kan şekeri takibi ve yenidoğanın geçici takipnesi nedeni ile sadece 2 (%4,7) tanesi yenidoğan servisinde izlendi.

4.2.Hastaların Doppler Bulguları

Grupların doppler değerleri aritmetik ortalama alındığı zaman preeklampatik ve kontrol grubu arasında UA S/D, UA PI, MCA RI' da istatistiksel fark tesbit edildi (sırayla p

değerleri: $p=0,008$, $p=0,007$, $p=0,006$). UA RI, MCA PI' da ise istatistiksel fark yoktu (sırayla p değerleri $p=0,063$, $p=0,199$).

Preeklampitik ve kontrol grubuna yaklaşık aynı haftalarda doppler bakılmaya çalışıldığı için, preeklampitik grubun doppler hafta ortalaması $34,74 \pm 3,91$ ve kontrol grubunun ise $36,06 \pm 3,55$ olarak bulundu. Fakat ağır preeklampitik grubun tanı anındaki gebelik haftaları erken olduğundan, istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,02$) ağır grubun tanı anındaki gebelik haftaları hafif gruba göre erkendi.

3 ağır preeklampitik anne bebeğinin diyastolik akımları sıfır olarak ölçüldüğü için UA S/D değeri hesaplanamadı.

Preeklampitik grubun UA S/D ortalaması $2,73 \pm 1,13$ iken , bu değer kontrol grubunda $2,23 \pm 0,37$ idi. Preeklampitiklerin ağır grubunda UA S/D ortalaması $3,28 \pm 1,44$ ve hafiflerde ise $2,33 \pm 0,59$ du. Gebelik haftalarına göre UA S/D oranları gruplandırılıp değerlendirildiklerinde, 12 (%14,5) hastanın UA S/D yönünden anormal olduğu, 3 (%3,5) tane hastanın da diyastolik akımın sıfır olması nedeni ile ölçülemediği izlendi (Tablo X).

			Grup		Toplam	
			Preeklampsi	Kontrol		
UA S/D	5-90	Sayı	29	42	71	p=0,001
		Grup %'si	72,5%	97,7%	85,5%	
	>90	Sayı	11	1	12	
		Grup %'si	27,5%	2,3%	14,5%	
Toplam		Sayı	40*	43	83	
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

*3 hasta ölçülemediği için istatistik dışı bırakılmıştır.

Onbir anormal ölçüm preeklampitik gruba aitken, 1 tanesi kontrol grubunda ölçüldü ($p=0,001$). Kontrol grubundaki bu hastada; oligohidramnios mevcutken, UA PI, RI ve MCA/UA PI ve RI değerleri anormal tesbit edilmiştir. Duktus venosus ve MCA bulguları ise

normaldi. Bu bebeğin NST'si reaktifti. Bebek mekonyumlu doğdu, APGAR skorlaması normal değerlerdeydi ve doğum sonu da anne yanında takibe alındı.

Preeklampsi derecesi ile UA S/D bulguları incelendiğinde 11 anormal S/D ölçümünün hepsinin de ağır grupta olduğu izlenmiş olup, anlam arzetmektedir ($p=0,001$).

Gebelik haftalarına göre UA S/D karşılaştırıldığında; ağır grubun 11 doppleri patolojik olanlardan 9'unun (%81,8) 35. ve altındaki haftada olduğu izlenmiştir.

UA S/D'si anormal olan; preeklampitik gruptaki 11 hastanın hepsinde UA PI ve UA RI değerleri anormaldi. Buna karşılık UA S/D'si normal olan 3 hastanın UA PI değerleri, 1 hastanın da UA RI değeri anormaldi (Tablo XII-XIII).

			p_derecesi		Toplam	p=0,001
			hafif	ağır		
UA S/D	5-90	Sayı	24	5	29	
		Preeklampsi derecesi %'si	100,0%	31,3%	72,5%	
	>90	Sayı	0	11	11	
		Preeklampsi derecesi %'si	,0%	68,8%	27,5%	
Toplam		Sayı	24	16	40*	
		Preeklampsi derecesi %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

*3 hasta ölçülemediği için istatistik dışı bırakılmıştır.

			UA S/D			Toplam	p=0,001
			5-90	>90	ölçülemiyor		
UA PI	5-90	Sayı	26	0	0	26	
		UA S/D %'si	89,7%	,0%	,0%	60,5%	
	>90	Sayı	3	11	3	17	
		UA S/D %'si	10,3%	100,0%	100,0%	39,5%	
Toplam		Sayı	29	11	3	43	
		UA S/D %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tablo XIII. Preeklampitik grupta UA S/D ve UA RI değerlerinin karşılaştırılması						
			UA S/D			Toplam
			5-90	>90	ölçülemiyor	
UA RI	5-90	Sayı	28	0	0	28
		UA S/D %'si	96,6%	,0%	,0%	65,1%
	>90	Sayı	1	11	3	15
		UA S/D %'si	3,4%	100,0%	100,0%	34,9%
Toplam		Sayı	29	11	3	43
		UA S/D %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,001

Toplamda 5 hastada duktus venosusda 'a' dalgası izlenmedi, 1 hastada da ters 'a' dalgası izlendi. UA S/D ile duktus venosus ölçümleri değerlendirildiğinde; UA S/D'si anormal olan; 4 hastada 'a' dalgası izlenmemiş olup, 1 hastada ise ters 'a' dalgası mevcuttu . 1 hastanın da UA S/D' si diyastolik akımın sıfır olması nedeni ile ölçülememiş olup 'a' dalgası da yoktu (Tablo XIV-XV). Bu hastaların hepsi de preeklampitiklerin ağır kısmında yer almaktaydı. Hem kontrol-preeklampsi , hem de ağır ve hafif olan preeklampsilerin arasında istatistiksel anlam mevcuttu (p=0,001).

Tablo XIV. Preeklampitik grupta duktus venosus ve UA S/D Karşılaştırılması						
			UA S/D			Toplam
			5-90	>90	ölçülemiyor	
Duktus venosus	a dalgası yok	Sayı	0	4	1	5
		UA S/D %'si	,0%	36,4%	33,3%	11,6%
	a dalgası var	Sayı	29	6	2	37
		UA S/D %'si	100,0%	54,5%	66,7%	86,0%
	ters a dalgası var	Sayı	0	1	0	1
		UA S/D %'si	,0%	9,1%	,0%	2,3%
Toplam		Sayı	29	11	3	43
p=0.001		UA S/D %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo XV. Kontrol grubunda duktus venosus ve UA S/D Karşılaştırılması						
			UA S/D		Toplam	p=0,001
			5-90	>90		
Duktus venosus	a dalgası var	Sayı	42	1	43	
		UA S/D %'si	100,0%	100,0%	100,0%	
Toplam		Sayı	42	1	43	
		UA S/D %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

UA S/D'si anormal olan 11 preeklampitik hastanın 9' unun (%81,8) MCA PI-RI değerleri anormaldi. Fakat kontrol grubundaki UA S/D-PI-RI değerleri anormal olan tek hastanın MCA RI ve PI değerleri normaldi ve bu hastanın MCA/UA PI ve MCA/UA RI değerleri anormaldi.

UA PI değerleri ortalaması preeklampitik grupta $0,95 \pm 0,38$, kontrol grubunda $0,77 \pm 0,21$ olarak hesaplandı. Tüm hastalarda UA PI değeri anormal olan 17 (%39,5) preeklampitik, 2 (%4,7) de kontrol hastası olup ve 2 grup arasında anlamlı fark tesbit edildi (Tablo XVI) ($p=0,001$).

Tablo XVI. UA PI ve Grupların karşılaştırılması						
			Grup		Toplam	p=0,001
UA_PI	5-90p	Sayı	26	41	67	
		Grup %'si	60,5%	95,3%	77,9%	
	>90p	Sayı	17	2	19	
		Grup %'si	39,5%	4,7%	22,1%	
Toplam		Sayı	43	43	86	
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

Tüm anormal UA PI'lı preeklampitikler içerisinde ise 13 (%76,5) hasta ağır grupta olup, kalan 4'ü (%23,5) hafif gruptadır. Ağır ve hafif grubun arasında anlamlı fark mevcuttur (Tablo XVII) ($p=0,001$).

Tablo XVII. UA PI ve Preeklampsi derecesi karşılaştırılması					
			p.derecesi		Toplam
			hafif	ağır	
UA PI	5-90	Sayı	21	5	26
		UA PI %'si	80,8%	19,2%	100,0%
	>90	Sayı	4	13	17
		UA PI %'si	23,5%	76,5%	100,0%
Toplam		Sayı	25	18	43
		UA PI %'si	58,1%	41,9%	100,0%

p=0,001

UA PI ve UA RI değerleri preeklampşik grupta değerlendirildiğinde 14 hastada her ikisinde de anormallik mevcuttu. UA PI'sı anormal olan 3 hastada UA RI değerleri normaldi, 1 hasta UA PI anormalken UA RI açısından normaldi. Kontrol grubunda ise hem UA RI'sı hem de UA PI'sı anormal 3 hasta varken, 2 hastada sadece UA PI anormalliği mevcuttu (Tablo XVIII- XIX).

Tablo XVIII. Preeklampşiklerde UA RI ve UA PI karşılaştırılması					
			UA RI		Toplam
			5-90	>90	
UA_PI	5-90	Sayı	25	1	26
		UA PI %'si	96,2%	3,8%	100,0%
	>90	Sayı	3	14	17
		UA PI %'si	17,6%	82,4%	100,0%
Toplam		Sayı	28	15	43
		UA PI %'si	65,1%	34,9%	100,0%

p=0,001

Tablo XIX. Kontrol grubunda UA RI ve UA PI karşılaştırılması						
			UA RI		Toplam	p =0,001
			5-90	>90		
UA PI	5-90	Sayı	38	3	41	
		UA RI %'si	100,0%	60,0%	95,3%	
	>90	Sayı	0	2	2	
		UA RI %'si	,0%	40,0%	4,7%	
Toplam		Sayı	38	5	43	
		UA RI %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

UA RI değerleri ortalaması preeklampitik grupta $0,61\pm 0,24$, kontrol grubunda $0,54\pm 0,88$ olarak hesaplandı. Preeklampitiklerin 15 (%34,9) kontrol grubunun 5' inde (%11,6) UA RI anormal olup, toplam 20 hastada UA RI anormaldi (Tablo XX). İstatistiki anlam mevcuttu ($p=0,011$).

Tablo XX. UA RI ve Grupların karşılaştırılması						
			Grup		Toplam	p=0,011
			Preeklampsi	Kontrol		
UA RI	5-90	Sayı	28	38	66	
		Grup %'si	65,1%	88,4%	76,7%	
	>90	Sayı	15	5	20	
		Grup %'si	34,9%	11,6%	23,3%	
Toplam		Sayı	43	43	86	
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

Ağır ve hafif preeklampitik grup arasında ise anlamlı fark mevcut olup hafif grupta UA RI değeri anormal hasta bulunmamıştır (Tablo XXI) ($p=0,001$).

Tablo XXI.UA RI ve preeklampsi derecelerinin karşılaştırılması						
			p. derecesi		Toplam	
			Hafif	Ağır		
UA RI	5-90	Sayı	24	4	28	P=0.001
		P.derecesi %'si	96,0%	22,2%	65,1%	
	>90	Sayı	1	14	15	
		P.derecesi %'si	4,0%	77,8%	34,9%	
Toplam		Sayı	25	18	43	
		P.derecesi %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

Duktus venosus değerlendirmesinde toplamda 5 (%11,6) hastada 'a' dalgası izlenmemiştir, 1 (%2,3) hastada ters 'a' dalgası mevcuttur (Tablo XXII). Bu hasta grubunun da hepsi preeklampitik gruptadır ve ağır kısmındadır. Bu da kontrol hastaları ile arasında istatistiksel anlam arzeder (p=0,001). UA S/D'si ölçülüp anormal olan ve 'a' dalgası olmayan 4 hastanın aynı zamanda UA S/D-PI-RI, MCA PI-RI, MCA/UA PI-RI değerleri anormalken, 1 tanesinde UA S/D ölçülememiştir. Preeklampitik olup ters 'a' dalgası izlenen fetüste diğer doppler bulguları da patolojik olup 26 haftalık olan bu fetüs intrauterin ex olmuştur.

Tablo XXII. Duktus venosus ve Grup karşılaştırılması						
			Grup		Toplam	
			Preeklampsi	Kontrol		
Duk.venosus	a dalgasi yok	Sayı	5	0	5	p=0,001
		Grup %'si	11,6%	,0%	5,8%	
	a dalgasi var	Sayı	37	43	80	
		Grup %'si	86,0%	100,0%	93,0%	
	ters a dalgasi var	Sayı	1	0	1	
		Grup %'si	2,3%	,0%	1,2%	
Toplam		Sayı	43	43	86	
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

MCA PI değerleri kontrol grubunda $1,37\pm 0,29$,preeklampatik grupta $1,29\pm 0,23$ ortalama değerlere sahipti. Ortalama olarak istatistiksel fark yoktu ($p=0,199$). Bu değerler de haftalarına gore 5-90 persentil içi ve dışı olmak uzere gruplandırıldığında; MCA PI değerleri toplam 24 (%27,9) hastada anormal tesbit edilmiş olup, bunların 19‘u (%44,2) preeklampatikler içerisinde, kalanlar ise kontrol grubunda olup, 2 grup arası fark anlamlıdır (Tablo XXIII) ($p=0,001$).

			Grup		Toplam	
			Preeklampsi	Kontrol		
MCA PI	5-90	Sayı	24	38	62	p=0,001
		Grup %'si	55,8%	88,4%	72,1%	
	>90	Sayı	19	5	24	
		Grup %'si	44,2%	11,6%	27,9%	
Toplam		Sayı	43	43	86	
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

Preeklampatikleri hafif ve ağır olarak gruplandırdığımızda ise 10 tanesi ağır grupta ,9 tanesi hafif grupta olup, MCA PI'lar açısından istatistiksel olarak anlamsızdır (Tablo XXIV) ($p=0,203$).

Preeklampatik grupta MCA PI ile MCA RI anormalliğinin beraberliği 12 (%63,2) hastada mevcutken,7 (%36,8) hastada MCA PI anormalken MCA RI normaldir. Kontrol grubunda ise sadece 1 (%20) hastada MCA PI ve MCA RI anormalliği mevcut olup, 4 (%80) hastada tek başına MCA PI anormaldir (Tablo XXV).

MCA RI değerlerinin ortalaması preeklampatik grupta $0,70\pm 0,074$, kontrol grubunda $0,74\pm 0,073$ olarak hesaplanmıştır. Yine haftalara gore persentil içi ve dışı olarak sınıflandırıldığında toplam 13 (%15,1) (12' si preeklampatik,1' i kontrol grubunda olmak uzere) hastada anormallik tesbit edilmiştir. İstatistiki olarak anlamlıdır ($p=0,001$).

Tablo XXIV. MCA PI ve Preeklampsi Derecesi Karşılaştırılması					
			p.derecesi		Toplam
			hafif	ağır	
MCA PI	5-90p	Sayı	16	8	24
		P.derecesi %'si	64,0%	44,4%	55,8%
	>90p	Sayı	9	10	19
		P.derecesi %'si	36,0%	55,6%	44,2%
Toplam		Sayı	25	18	43
		P.derecesi %'si	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,203

Tablo XXV. MCA RI ve Grup karşılaştırılması					
			Grup		Toplam
			Preeklampsi	Kontrol	
MCA RI	5-90p	Sayı	31	42	73
		Grup %'si	72,1%	97,7%	84,9%
	>90p	Sayı	12	1	13
		Grup %'si	27,9%	2,3%	15,1%
Toplam		Sayı	43	43	86
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,001

MCA RI değerleri preeklampsi değerlerine göre bakıldığında 12 hastanın 9 (%60) tanesinin ağır kısımda yer aldığı izlenmiştir. Ortalama değerler ve gebelik haftalarına göre dağıtıldıklarında hem kontrolle-preeklampstikler (p=0,001), hem de ağır ve hafif preeklampstiklerin bulguları kendi içlerinde anlamlıdır (Tablo XXVI) (p=0,006).

		p_derecesi		Toplam		
		hafif	ağır			
MCA RI	5-90	Sayı	22	9	31	
		P.derecesi %'si	88,0%	50,0%	72,1%	
	>90	Sayı	3	9	12	
		P.derecesi %'si	12,0%	50,0%	27,9%	
Toplam		Sayı	25	18	43	
		P.derecesi %'si	100,0%	100,0%	100,0%	p=0,006

Serebroplasental dolaşımı yansıtan MCA/UA PI ve RI değerleri de hesaplanmıştır. Bunlar da kendi içlerinde $<1,00$ ve $\geq 1,00$ olmalarına göre anormal ve normal olarak gruplandırılmışlardır.

MCA/UA PI değerleri incelendiğinde 22 hastada (18'i preeklampitik, 4'ü kontrol grubuna ait) anormallik tesbit edilmiştir. Preeklampitik grupta sayının yine fazla olması analize anlam kazandırmıştır (Tablo XXVII)(p=0,001).

		Grup		Toplam		
		Preeklampsi	Kontrol			
MCA/UA PI	$\geq 1,00$	Sayı	25	39	64	
		Grup %'si	58,1%	90,7%	74,4%	
	$<1,00$	Sayı	18	4	22	
		Grup %'si	41,9%	9,3%	25,6%	
Toplam		Sayı	43	43	86	
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%	p=0,001

MCA/UA PI değerleri hastaların preeklampsi derecelerine göre gruplandırıldıklarında 18 hastanın 13'ü (%72,2) ağır gruba dahildir (Tablo XXVIII). P değeri 0,001 ile anlamlıdır.

		p_derecesi			Toplam	
		hafif	ağır			
MCA/UA A PI	≥1.00	Sayı	20	5	25	p=0,001
		P.derecesi %'si	80,0%	27,8%	58,1%	
	<1.00	Sayı	5	13	18	
		P.derecesi %'si	20,0%	72,2%	41,9%	
Toplam		Sayı	25	18	43	
		P.derecesi %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

MCA/UA RI değerleri de toplam 19 hastada anormalken, 16'sı (%84,2) preeklampatik grupta, 3'ü (%15,8) kontrol grubundadır(Tablo XXIX). Bu 16 hastanın da 14 tanesi ağır preeklampsiler arasındadır(Tablo XXX). İstatistiki olarak p değeri 0 ile anlamlıdır.

		Grup			Toplam	
		Preeklampsi	Kontrol			
MCA/UA A RI	≥1.00	Sayı	27	40	67	p=0,001
		Grup %'si	62,8%	93,0%	77,9%	
	<1.00	Sayı	16	3	19	
		Grup %'si	37,2%	7,0%	22,1%	
Toplam		Sayı	43	43	86	
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

Doppler bulguları ile kısa biofizik profil bulgularının karşılaştırılması

Grupların NST' si dopplerlerle karşılaştırıldığında; 10 NST patolojik olup; 7 (%70,0) hastanın NST'si nonreaktifken, 3 (%30,0) hastanın NST'si gebelik haftaları erken ve bebek ağırlıkları düşük olduğu için çekilemedi (Tablo XXXI). NST nonreaktifliğinin hepsi preeklampatik gruptaydı. NST ile preeklampatik grubun doppler bulgularını belirttik.

Tablo XXX. MCA/UA RI ve Preeklampsi derecesi karşılaştırılması						
			p.derecesi		Toplam	p=0,001
			hafif	ağır		
MCA/UA RI	≥1.00	Sayı	23	4	27	
		P.derecesi %'si	92,0%	22,2%	62,8%	
	≥1.00	Sayı	2	14	16	
		P.derecesi %'si	8,0%	77,8%	37,2%	
Toplam		Sayı	25	18	43	
		P.derecesi %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

Preeklampstik grupta NST'si de nonreaktif olan 4 hastanın UA S/D'si anormaldi. NST reaktifliği ile UA S/D'nin normal sınırlarda olması ile arasında anlamlı korelasyon tesbit edilmiştir (p=0,001).

Tablo XXXI. UA S/D ve NST karşılaştırılması							
			NST			Toplam	p=0,001
			nonreaktif	reaktif	çekilemiyor		
UA SD	5-90	Sayı	1	28	0	29	
		NST %'si	14,3%	84,8%	,0%	67,4%	
	>90	Sayı	4	5	2	11	
		NST %'si	57,1%	15,2%	66,7%	25,6%	
	ölçülemiyor	Sayı	2	0	1	3	
		NST %'si	28,6%	,0%	33,3%	7,0%	
Toplam		Sayı	7	33	3	43	
		NST %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

NST nonreaktif olan 5 hastadan; 4 (%80)'ünün UA PI-RI, MCA RI- PI, MCA/UA PI-RI değerleri anormal, 1 (%20) hastanın MCA PI-RI değerleri normal, diğer UA PI-RI, MCA RI, MCA/UA PI-RI değerleri normaldi.

NST nonreaktifliği ile 1. Dak. apgar skoru arasında (p=0,033) ve IUGR arasında (p=0,001) anlamlılık varken, 5. Dak. apgar skoru ve mekonyum arasında ilişki yoktur.

Amnion sıvı indekslerinin gruplar arası doppler değerleri incelendiğinde; toplamda 17 oligohidramnios hastası bulunup, 13 (%76,4) tanesi preeklampitik grupta ,4 (%23,6) tanesi de kontrol grubunda yer almaktadır. Oligohidramniosu olan hastalardan preeklampitik ile kontrol grubu arasında doppler bulguları incelendiğinde (UA S/D-RI-PI, MCA RI-PI, MCA/UA RI-PI ve duktus venosus arasında) anlamlı farklılık tesbit edilmedi.

Doppler bulguları ile yenidoğan bulgularının karşılaştırılması

Toplamda 12 hastada mekonyum vardı. Kontrol grubundaki 5 hastadan sadece 1 tanesinde hem UA S/D anormalliği hem de mekonyum mevcuttu. Preeklampitik grupta UA S/D 'si anormal olan 11 hastanın sadece 2 (%18,2) tanesinde, UA S/D ölçülemeyen 3 hastanın ise sadece 1 (%33,3) tanesinde mekonyum varken, mekonyum varlığı ile UA S/D bulguları arasında anlamlılık tesbit edilmemiştir (Tablo XXXII- XXXIII) (p=0,670). Mekonyum varlığı ile diğer doppler bulguları arasında da anlamlılık tesbit edilememiştir .

			Grup		Toplam	
			Preeklampsi	Kontrol		
UA SD	5-90	Sayı	4	4	8	p=0,598
		UA_SD %'si	50,0%	50,0%	100,0%	
	>90	Sayı	2	1	3	
		UA_SD %'si	66,7%	33,3%	100,0%	
	ölçülemiyor	Sayı	1	0	1	
		UA_SD %'si	100,0%	,0%	100,0%	
Toplam		Sayı	7	5	12	
		UA_SD %'si	58,3%	41,7%	100,0%	

1. dak. apgar skorlamaları 23 hastada yedinin altında ölçülmüştür. UA S/D ile beraber değerlendirildiğinde preeklampitiklerin UA S/D'si ölçülemeyen 3 hastanın hepsinde ve UA S/D'si anormal 11 hastanın; 8'inde (%72,7) yedinin altında olup; UA S/D ile 1. dak. apgar skorlaması arasında preeklampitik grupta anlamlılık mevcuttur (Tablo XXXIV) (p=0,001).

Tablo XXXIII. Preeklampitik grupta UA SD ve mekonyum ilişkisi							
			UA SD			Toplam	p=0,670
			5-90	>90	ölçülemiyor		
mekonyum	yok	Sayı	25	9	2	36	
		UA_SD %'si	86,2%	81,8%	66,7%	83,7%	
	var	Sayı	4	2	1	7	
		UA_SD %'si	13,8%	18,2%	33,3%	16,3%	
Toplam		Sayı	29	11	3	43	
		UA_SD %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Fakat kontrol grubunda sadece 6 hastada 1. dak. apgarı yedinin altındayken bu hastaların hepsinde de UA S/D normaldi. Kontrol grubu ile 1. dakika apgar skorlaması arasında anlamlı ilişki yoktur. UA RI- PI, MCA/UA PI-RI da 1. dak. apgarla olumlu yönde korelasyon gösterirken, MCA PI-RI ve duktus venosus ölçümleri arasında anlamlı yönde korelasyon tesbit edilmedi.

Tablo XXXIV. Preeklampitik grupta 1. dakika apgar skorlamaları ve UA S/D ilişkisi							
			UA S/D			Toplam	p=0,001
			5-90	>90	ölçülemiyor		
1.dak.apgar	yedinin altı	Sayı	6	8	3	17	
		UA_SD %'si	20,7%	72,7%	100,0%	39,5%	
	yedi ve yedinin üzeri	Sayı	23	3	0	26	
		UA_SD %'si	79,3%	27,3%	,0%	60,5%	
Toplam		Sayı	29	11	3	43	
		UA_SD %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

5. dakika apgar skorlamaları incelendiğinde ise kontrol grubunun hepsinde yedinin üzerinde izlenmiştir. Preeklampitiklerin 7 (%16,3) tanesinde yedinin altında izlenip, bunların; 4' ü (%57,1) UA S/D anormal olanlar arasında olup, 2'si (%28,5) ise UA S/D diyastolik akımın sıfırın altında olması nedeniyle ölçülemeyen grup arasındadır. Preeklampitik grupta 5. dak. apgarın bozukluğu ile UA S/D anormalliği arasında anlamlı ilişki mevcuttur (Tablo

XXXV) ($p=0,002$). 5. dakika apgar değeri yedi ve yedinin üzerine çıktıkça UA S/D değerleri düşmektedir. Diğer doppler değerleri de incelendiği zaman UA RI- PI, MCA/UA PI-RI 5. dak. apgarla olumlu yönde korelasyon gösterirken, MCA PI-RI ve duktus venosus ölçümleri arasında korelasyon tesbit edilmedi.

Tablo XXXV. Preeklampitik grupta 5. dakika apgar skorlamaları ve UA S/D ilişkisi							
			UA S/D			Toplam	
			5-90	>90	ölçülemiyor		
5.dak.apgar	yedinin altı	Sayı	1	4	2	7	$p=0,002$
		UA_SD %'si	3,4%	36,4%	66,7%	16,3%	
	Yedi ve yedinin üzeri	Sayı	28	7	1	36	
		UA_SD %'si	96,6%	63,6%	33,3%	83,7%	
Toplam		Sayı	29	11	3	43	
		UA_SD %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Bebekler doğum sonrasında anne yanında, yenidoğan servisinde, yoğun bakımda takibe alınma durumuna ve ex olarak gruplandı, bu durumların dopplerlerle ilişkileri incelendi. UA S/D açısından; kontrol grubunda 1 hastada UA S/D anormal olup, kontrol grubundaki tüm bebekler anne yanında takip edilmişlerdir. Preeklampitik grupta ise diyastolik akımı sıfır olan 1 bebek intrauterin ex oldu, 9 (%20,9) bebek yoğun bakımda takibe alındı, bu 9 bebeğin 5'inde (%55,5) UA S/D anormal, 2' sinde (%22,2) UA S/D ölçülememişti, 2' sinde (%22,2) UA S/D normaldi. Diğer doppler parametreleri ile hepsi arasında anlamlılık tesbit edimiş olup 5. dak. apgar düzeldikçe doppler değerleri normalleşmektedir (Tablo XXXVI) ($p=0,001$).

Preeklampitik ve kontrol grubu IUGR açısından incelendiğinde; preeklampitiklerin 12 (%27,9) tanesinde, kontrol grubunun 1 (%2,3) tanesi hastada IUGR mevcuttu ve 2 grup arası farklılık anlamlıydı (Tablo XXXVII) ($p=0,001$). IUGR ile UA S/D arasındaki ilişkiye bakıldığında kontrol grubundaki 1 hastada IUGR mevcutken UA S/D normaldi. Fakat preeklampitik 12 IUGR 'li hastanın 6 (%50)'sında UA S/D anormaldi, gruplardaki IUGR varlığı ile UA S/D arasında istatistiksel anlam bulunamamıştır ($p=0,420$). Preeklampitik

gruptaki 7 IUGR'li hastanın UA PI değerleri anormalken, 6 hastanın da UA RI değerleri anormaldir.

			UA_SD			Toplam	
			5-90	>90	ölçülemiyor		
Bebek takibi	anne yanındave serviste	Sayı	27	6	0	33	p=0,001
		UA_SD %'si	93,1%	54,5%	,0%	76,7%	
	yoğunbakım	Sayı	2	5	2	9	
		UA_SD %'si	6,9%	45,5%	66,7%	20,9%	
	Ex	Sayı	0	0	1	1	
		UA_SD %'si	,0%	,0%	33,3%	2,3%	
Toplam		Sayı	29	11	3	43	
		UA_SD %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

			Grup		Toplam	
			Preeklampsi	Kontrol		
UA_S/D	5-90	Sayı	4	1	5	p=0,420
		Grup %'si	33,3%	100,0%	38,5%	
	>90	Sayı	6	0	6	
		Grup %'si	50,0%	,0%	46,2%	
	ölçülemiyor	Sayı	2	0	2	
		Grup %'si	16,7%	,0%	15,4%	
Toplam		Sayı	12	1	13	
		Grup %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

IUGR grubundaki hastaların gruplara göre MCA/UA RI , MCA/UA PI , MCA PI , MCA RI ve duktus venosus değerleri incelendiğinde, 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır .

Doğum endikasyonları incelendiğinde preklamptik grupta sadece 2 hasta fetal distress nedeni ile sezeryan olurken, kontrol grubunda bu sayı 4 olup; kontrol grubundaki hastalar doğum takibi esnasında fetal distrese giren vakalardı. Doğum endikasyonları ile gruplar arasında fetal distress endikasyonuna yönelik ilişki yoktu. Preeklamptik grupta en önde gelen doğuma karar verme nedeni ise 24 (%55,8) vaka ile maternal ani tansiyon yüksekliği olmuştur. Fakat doğum şekilleri incelendiğinde 2 grup arasında farklılık mevcut olup, preklamptiklerin %86,0'ı sezeryanla doğum yaparken, kontrol grubunun % 46,5' i farklı nedenlerle(makat geliş, eski sezeryan öyküsü, sefalopelvik uygunsuzluk....gibi) sezeryanla doğum yapmıştır. Normal doğum preklamptiklerde %14,0, kontrollerde %53,5 'tir. 2 grup arasında anlamlı fark mevcuttur (p=0,001).

5. TARTIŞMA

Doppler ultrasonografi yüksek riskli gebeliklerin takibinde önemli bir araç haline gelmiştir. Elde edilen bilgiler klinisyene preeklampsi, IUGR, Rh-rh uyumsuzluğu, çoğul gebelikler, anamnezde risk faktörleri ile komplike olmuş gebeliklerde hastanın izleminde yardımcı olmaktadır (118).

Preeklampşik gebelerde ise özellikle 3 amaçlı kullanımı olmaktadır; preeklampşik risk grubundaki hastalarda 1. veya 2. trimesterde tarama, preeklampsi tanısı olan gebelerde uteroplasental yataktaki değişiklikleri doğrulama ve fetüs riske girmeden fetal ve fetoplasental damarları değerlendirmek amaçlı kullanılır. Bizim çalışmamızda da son iki amaç için doppler ultrasonografi kullanılmıştır.

Fetomaternal doppler sonografide, fetal ve maternal damarlar incelenerek, normal ve anormal gebelik seyrinin birbirinden ayrılması amacıyla norm eğrileri oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızdaki amaç yüksek riskli olan preeklampşik grup ve normal hasta grubunda ölçümler yaparak, bunları normal risksiz gebelerde oluşturulan persentil aralıkları ile karşılaştırarak, 2 grup arasında farklılık olup olmadığını değerlendirip, dopplerin kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Hastaların perinatal sonuçları mekonyum varlığı, 1. ve 5. dak apgar skorlaması, doğum sonu yenidoğan yoğun bakıma gidişlerine göre değerlendirildi.

Literatürde preeklampsilerde fetal arter ve venlerde doppler çalışmaları incelenmiş olup, kontrol grupları ile ve perinatal sonuçlarla karşılaştırılması yapılarak, dopplerin perinatal prognoz üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Dopplerde sıklıkla kullanılan umbilikal arter doppleri uteroplasental dolaşımın yansması olarak kabul edilir. Umbilikal arter dopplerinde diyastolik akımın; sıfır olması veya tersine dönmesi, doppler oranlarının artışı patolojik olup, preeklampsinin şiddeti ile paralellik gösterir (131). Bizim çalışmamızda umbilikal arter S/D oranları tüm gebelerde % 17,4 patolojik olup, %16,2' si preeklampşik grupta yer almaktaydı. Kontrol grubunda tek hastaya ait anormallik mevcuttu. Bu bebek de mekonyumlu olarak doğup, intrauterin strese olabileceğini desteklemekteydi.

Preeklampsi bir plasental yetmezlik tablosu olduğundan özellikle erken gelişimli olanlarda umbilikal arterde doppler bulguları farklılık arzettiği bilinmektedir. Preeklampsi ne

kadar erken başlangıçlı ise dopplerin etkilenmesi o kadar fazla olmaktadır (148). Bizim çalışmamızda da dopplerleri patolojik olanlar preeklampitiklerin, ağır preeklampsi tanısı olanlar olup, haftaları değerlendirildiğinde % 66,6' sının 35. gebelik haftasından erken olduğunu gördük.

UA' de diyastolik akımın sıfır olduğu 3 hasta bulunup, bunların gebelik haftaları 31.,28.,26. haftalara aitti. Çalışmamızda UA S/D' si anormal olan 11 hastanın hepsinde UA PI ve UA RI değerleri de patolojiktir. Perinatal sonuçlar değerlendirildiğinde UA dopplerlerinin bozukluğu ile 1.ve 5. dak. apgarın yedinin altında olması ile birlikteliği fazla olup, yenidoğan yoğun bakımda takip oranı, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğumlar daha fazla izlenmiştir. Fakat mekonyum, IUGR varlığı, fetal distrese bağlı sezeryan oranları açısından ilişki tesbit edilmemiştir.

Rocca ve ark. 113 preeklampitik gebede üçüncü trimester başından doğuma kadar UA S/D' de haftalık doppler incelemesi yapmışlar, 31 hastada patoloji tesbit etmişler ve bu dopplerlerinde patoloji olanlarla olmayanları karşılaştırmışlar. Sonuç olarak doppleri anormal olanlarda perinatal sonuçları daha bozuk değerlendirmişlerdir (149).

Hüseyinoğlu ve ark. gebeliğin son 5 günü içinde UA S/D ölçümü yaparak, UA S/D oranı yüksek olan 15'i preeklampitik olan 62 hasta ile antepartum risk faktörlerini karşılaştırmışlar. UA'de bulunan artmış S/D oranı ile preeklampsi beraberliğinin fetal iyilik halini değerlendirmede anlamlı olduğu, S/D yükseklik nedeninin preeklampsi olduğu sonucuna varmışlardır (150). Bizim çalışmamızda da UA S/D anormalliği yüksek oranda preeklampitik gruptaydı.

Yoon ve ark.'larının yaptığı (151) 72 tane preeklampitik gebeyi içeren çalışmada, preeklampsi şiddeti ile UA anormal dalga formlarının bozukluk derecesinin arttığı, ters perinatal sonuçlarla uyumluluk gösterdiği şeklindedir. Ters perinatal sonuçları; fetal distrese bağlı sezeryan, preterm doğum, düşük apgar skoru ve perinatal ölümle değerlendirmişler ve patolojik UA doppler bulgularının bu parametrelerle uyumlu olduğunu vurgulamışlardır.

Arauz ve ark.'larının. 27-33 haftalar arasında, 43 ağır preeklampitik gebede yaptıkları umbilikal arter PI değerlendirilmesinde, 22 tanesinde anormal UA PI değerlerini izlemişler, 7 vakada UA diyastolik akım izlenmemişler ve 2 vakada da UA ters akımı izlemişlerdir.

Patolojik bulgularını neonatal sonuçlarla değerlendirdiklerinde; düşük doğum ağırlığının, düşük 5. dak. apgar skorunun, yenidoğan yoğun bakımda takibin ve neonatal morbiditenin daha fazla olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu da bizim çalışmamızdaki verilerle uyumluluk göstermektedir (152).

Sezik ve ark.'ları ise 270 preeklampitik gebe üzerinde yaptıkları çalışmada ise UA dopplerinde diyastolik akım yokluğu ve ters akım varlığı ile perinatal sonuçları değerlendirmişler, bizim çalışmamızla uyumlu olarak düşük 1. ve 5. dakika apgar skoru ile ilişki tesbit etmişlerdir. Bir de bizim çalışmamızda değerlendirmeye katmadığımız neonatal hipoglisemi ve polisiteminin de UA AEDV ve REDF 'nin ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (153).

Özeren ve ark. 125 normal, 62 preeklampitik gebede UA S/D, UA PI, MCA PI ve MCA PI/UA PI değerlerini karşılaştırmışlar. Kontrol grubu ile IUGR' si olmayan preeklampitiklerin UA PI' si arasında fark bulamamışlar. Fakat IUGR' si olan preeklampitiklerde UA PI değerlerinin artmış olduğunu tesbit etmişler. Bizim çalışmamızda ise kontrolle preeklampitikler arasında UA PI açısından fark tesbit edilmiş olup, IUGR'leri olanlarda doppler değerleri arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi 2 grup arasında MCA RI ve MCA PI/UA PI değerleri arasında fark bulmuşlar. Bizim çalışmamızda ise 2 grup arasında MCA PI değerleri arasında fark tesbit edilmemiştir. Perinatal sonuçları değerlendirmede UA S/D'nin diğer dopplerlere göre perinatal sonuçları öngörmeye daha yüksek sensitiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır (154).

Aali ve ark. 25 preeklampitik, 75 kontrol grubu arasında UA PI ve RI değerlerinin aritmetik oranlarını karşılaştırmışlar, preeklampitik grupta belirgin yüksek oran bulmuşlar. Bu bulgu da bizim çalışmamızla korele olup, bizim preeklampitik grubumuzda da UA PI değerlerinin ortalaması preeklampitik grupta daha yüksekti (155).

Turan ve ark. da preeklampsisi olup IUGR eşlik eden hastalarda UA doppler ölçümünde özellikle seri ölçümlerin anlamlı olup, MCA ve duktus venosus bulgularındaki anormalliklerin akut oksijen yoksunluğunu yansıttığını vurgulamışlardır (156).

Geerts ve ark. 113 ağır preeklampitik gebe üzerinde haftada 2-3 defa olmak üzere seri UA PI, MCA PI, ve duktus venosus değerlendirmesi yapmışlar. Duktus venosus ölçümlerinin fetal kötü prognozu belirlemede anlamlı doppler parametresi olduğu, fakat MCA/UA PI oranı ve duktus venosus bulgusunun kombine edilmesinin pozitif prediktif değeri arttırdığını göstermişlerdir (157). Bizim çalışmada da duktus venosusu bozuk olan gebelerin perinatal sonuçları kötüydü.

Ebrashy ve ark. (138) 50 preeklampitik, 30 kontrol grubunu içeren çalışmalarında MCA ve UA RI değerlerini oranlamışlar ve bunun fetal asidemi, düşük 5. dakika apgar skoru ile arasındaki bağlantıyı incelemişlerdir. Kontrol ile preeklampitik grup arasında MCA RI ve UA RI arasında anlamlı bir fark tesbit edememişlerdir. Bizim vakalarımızda ise bu iki parametrede de kontrol ve preeklampitik grup arasında istatistiksel fark mevcuttu. Çalışmalarında IUGR'nin eşlik ettiği grupta diyastolik akımın azalmasına bağlı olarak MCA/UA RI artmış olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise IUGR ile dopplerler arasında korelasyon yoktu. Aynı çalışmanın yenidoğan sonuçlarında; yenidoğan yoğun bakıma gidiş, neonatal asidemi($ph < 7.2$) ve 5. dak. APGAR skorunun altının altında olması parametre olarak alınmıştır. Preeklampitik gebelerin kötü neonatal sonuçları ve MCA/UA RI < 1.0 arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise preeklampitiklerle kontrol grubu arasındaki MCA/UA RI < 1.0 oranı ,1. ve 5. dak. apgar skorları ve yoğun bakımda takibi bu çalışmayla uyumludur.

Simanaviciute ve ark. da 2006 yılında MCA/UA ile MCA/uterin arter PI değerlerini 231 kontrol grubu ile 115 preeklampitik grup arasında ve perinatal sonuçları ile ilişkilerini karşılaştırmışlar. Ve MCA'nın uterin arter ve umbilikal arter arasındaki oranların benzer perinatal sonuçları gösterdiğini vurgulamışlardır (158).

Jurisic ve ark. 400 komplikasyonsuz gebeyi değerlendirmişler, 70 gebede preklampsi gelişmiş ve bu preklampsi gelişenlerle gelişmeyenlerin MCA/UA PI değerlerini karşılaştırmışlar. Preeklamptiklerde fetal asidoz ve fetal distressin , MCA/UA PI değerlerinin düşük olması ile bağlantılı olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise fetal distress ile düşük MCA/UA PI değerleri arasında korelasyon bulunmazken, 1. ve 5. dak. apgar

skorlamaları arasında kontrol grubuna göre preeklamptiklerde bu çalışmayı destekler şekildedir (159).

Preeklampsi primigravid hastalığı olarak bilinir (20,35). Fakat bizim çalışmamızda preeklamptiklerin %30,2'si primipardı. Hastalar daha çok dış merkezden sevkli gelen, multiparlar olup, eşlik eden hastalıkları olan hastalardı.

Trombofili de abortusa eşlik eden bir faktördür. Trombofili ve preeklampsi ilişkisini açıklayan ilk derlemelerde (80,81) kontrol olgularına göre preeklampsi riski yüksek bulunurken, bazı çalışmalar bunu desteklememektedir (82). Lin ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları metaanalizde trombofilisi (faktör V Leiden, metilen tetrahidrofolat redüktaz 677 C, protrombin 20210 G-A) mevcut olan preeklampsili 7,522 hastada değerlendirilmiştir. Faktör V leiden mutasyonu ile preeklampsi arasında ilişki tesbit etmişlerdir (80). Kupfermine'in (2003) yaptığı bir derlemede ise preeklampsinin hiperkoagülasyonla seyreden bir rahatsızlık olduğunu, özellikle ağır ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile trombofili beraberliği anlatılmıştır (81). Morrison ve ark. ise trombofili ile preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonu olan gebeleri değerlendirmişler. 404 tane preeklampsisi, 303 tane gestasyonel hipertansiyonu olan gebe ve 164 tane de kontrol grubu olarak sağlıklı gebeyi faktör V Leiden, metilen tetrahidrofolat redüktaz 677 C, protrombin 20210 G-A, plazminojen aktivatör inhibitör-1 açısından karşılaştırmışlar. Fakat trombofili ile preeklampsi açısından ilişki tesbit edememişlerdir (82). Bizim çalışmamızda ise öyküsünde abortus hikayesi ile preeklampitik ve kontrol grubu arasında istatissel olarak fark bulunmamaktaydı. Fakat çalışmamıza abortusu olanlarda trombofili parametreleri eklenirse trombofili, abortus ve preeklampsi arası ilişki açısından daha açıklayıcı sonuçlar alınabilirdi.

Sibai ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada 763 kronik hipertansiyonlu gebenin 193 'ünde preeklampsi gelişmiştir. Bu gebelerde kronik hipertansiyonun preeklampsi ile beraber bulunması ters perinatal sonuçları desteklemektedir (24). Çalışmamızdaki gebelerin komorbiditelerine bakıldığında preeklampitik gebelerde %16,3 kronik hipertansiyon , kontrol grubunda ise bu oran %2,3 olarak bulunmuştu ve iki grup arası fark anlamlıydı (p=0,007). Fakat bu çalışmadan farklı olarak kronik hipertansiyonun eşlik ettiği preeklamptiklerde perinatal sonuçlar arasında ilişki anlamlı değildir.

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde kullanılan NST ile preeklampsinin perinatal sonuçları da literatürde değerlendirilmiştir.

Ivanov ve ark.'ları 544 preeklampitik gebede NST, umblikal ve uterin arter RI değerleri ile perinatal sonuçları değerlendirmişler. 89 gebede NST nonreaktifliği tesbit etmişler. NST nonreaktifliği

ile doppler değerleri ve 5. Dak. apgar skorunun bozuk olması arasında korelasyon tesbit etmişlerdir. Dopplerin NST' den üstün olmadığını savunmuşlardır (160). Bizim çalışmamızda da NST' nin patolojikliği 7 hasta ile preeklamptik grupta olmakla birlikte, NST nonreaktifliğine dopplerlerin patolojikliği ve 1. Dak. apgarın yedinin altında olması bu çalışmayla uyumlu iken, NST nonreaktifliği ile 5. Dakika apgar skoru, mekonyum varlığı arasında ilişki yoktu.

Romero ve ark.'ları 147 tanesi hafif, 103 tanesi ağır olmak üzere toplam 250 preeklamptik gebede NST ile perinatal sonuçları (mekonyum varlığı, IUGR, perinatal ölüm,5. dak. apgar skoru) karşılaştırmışlardır. NST' nin antepartum bakımında önemli olduğunu fakat perinatal sonuçları değerlendirmede sensitivitesinin düşük olduğu sonucuna varmışlardır (161).

6. ÖZET

Preeklampsi gebeliğın son yarısı boyunca maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olan, hipertansiyon, proteinüri, yaygın olarak da ödemin eşlik ettiği bir problemdir.

Uteroplasental ve fetal dolaşımı saptamak için birçok invazif yöntem kullanılmıştır. Doppler görüntüleme ölçümleri ise maternal ve fetal sirkülasyonu değerlendirmede yeni noninvazif uygulamalardır. Uterin arterler, umbilikal damarlar, fetal arterler ve venlerde akım araştırması ile preeklampşik grupla sağlıklı gebeler arasındaki farklılıkların tesbiti ile renkli doppler ultrasonografi yaygın kullanılır hale getirmiştir. Özellikle yüksek riskli gebelerde kullanımı, obstetrik sonuçları iyileştirmeyi ve perinatal morbiditeyi azaltmayı vaat etmektedir (94).

Uterin arterler ve umbilikal arterler plasenta için, venöz dopplerler detaylı kardiyovasküler durum ve solunum sistemi durumunun değerlendirilmesi için gerekli komponentlerdir (85). Middle serebral arter (MCA) sistemik arteryel özellikleri göstermek, gerekli durumlarda beyin koruyucu etkiyi anlamak için kullanılır. Serebroplasental oran (MCA/UA oranları) ise esasen doğuma yakın gebeliklerde UA ölçümleri normal değerlendirilenlerde kötü perinatal sonuçları tahmin ederek, bunları iyileştirmek amacıyla kullanılır. Duktus venosus doppleri ise kardiyak fonksiyonları yansıtan, dopplerde en son bozulan parametredir.

Klinik, prospektif ve gözlemsel olarak dizayn edilen bu çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen, ilk defa gebeliğın 20. haftasından sonra tansiyon yüksekliği oluşan ve öncesinde proteinürisi olmayıp, tansiyon yüksekliği sonrası proteinüri saptanarak preeklampsi tanısı alan hastalarla, preeklampşiklerin yaş ve gebelik haftalarına uygun olarak oluşturulan tansiyon ölçümleri normal olan ve proteinürisi olmayan gebeler dahil edildi. Fetal anomalisi, multipl gebeliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Fetüslerden umbilikal arter (ölçümü amnion sıvısı içerisinde fetüs ve plasentadan uzak bir segmentten), orta serebral arter (mezensefalon düzeyinden geçen transvers düzlemde Willis poligonu bulunarak), duktus venosus dopplerleri (karaciğer içinden umbilikal ven takip edilerek VCI'ya dökülmeden önce, fetal sonlunun olmadığı bir anda) hesaplandı. UA ve

MCA PI ve RI değerleri oranlanarak, serebroplasental durum değerlendirildi. Bulunan diğer doppler bulguları; gebelik haftalarında olması gereken persentillere göre; duktus venosus ise 'a' dalga durumuna göre değerlendirildi. Toplanan tüm veriler SPSS 18.0 programına yüklendi, uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Kontrol ve preeklampitikler arasındaki doppler değerleri karşılaştırıldı. Bu testlerde 'p' değerinin 0.05 değerinin altında olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya 43 kontrol, 43 preeklampitik hasta olmak üzere, toplam 86 gebe alındı. Kontrol grubunun yaş ortalamaları $28.48 \pm 6,18$, preeklampitik grubun ise $30,27 \pm 6,90$ idi. Gebelik haftaları ortalaması kontrol grubunda $36,02 \pm 3,58$, preeklampitik grupta $34,86 \pm 3,73$ olarak hesaplandı. Doppler bulguları karşılaştırıldığında, preeklampitik grupta doppler bulgularının patolojikliği ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu görüldü (her biri için $p < 0,05$). Aynı zamanda çalışmamızda preeklampsi şiddeti ile doppler bulguları karşılaştırıldığında, preeklampsi şiddeti arttıa doppler bulgularında anormallik tesbit etme oranı yükselmekteydi. Bununla birlikte doppler bulgusu anormal olan hastalarda postnatal fetal sonuçlar değerlendirildiğinde; mekonyum, 1. ve 5. dakika apgar skorlarında düşüklük ve bebeklerin yenidoğan yoğun bakımda takibini tesbit etme açısından, doppler anormalliğinin spesifitesi düşüktü.

Çalışmamız bize dopplerin daha çok preeklampsi şiddeti ile uyumlu olduğunu, fakat postnatal öngörüde yetersiz kaldığını göstermektedir. Bunu da çalışmamızdaki preeklampitik gebelerin fetal durum bozukluğu oluşmadan veya artmadan, preeklampitik gebeliklerin daha çok maternal nedenlerden ötürü sonlandırıldığı sonucuna götürmektedir. Postnatal fetal sonucu ngrmek için dopplere başka parametreleri eklemek gerektiğini dşnmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, doppler ultrasonografi

6. ABSTRACT

Preeclampsia is a problem that is associated with hypertension, proteinuria, and diffused oedema that causes maternal-fetal morbidity and mortality during the second half of pregnancy.

Many invasive methods are used to determine the uteroplacental and fetal circulation. Doppler imaging is a new non-invasive application for the evaluation of maternal and fetal circulation. Color Doppler ultrasound has become widely used for the evaluation of blood flow in uterine arteries, umbilical vessels, fetal arteries and veins to determine the differences between healthy pregnant and preeclamptic women. It is especially promising in improving obstetric and perinatal morbidity in high-risk pregnant women (175).

Uterine arteries and umbilical arteries (UA) and detailed venous Doppler of the placenta are necessary components to assess the status of cardiovascular and respiratory status (120). Middle cerebral artery (MCA) shows the systemic arterial properties, and when necessary it is used to understand the brain sparing effect. Cerebroplacental ratio (MCA / UA ratio) close to the delivery is used for estimating poor perinatal results to improve outcomes of pregnancies being considered by the normal measurements of UA. Ductus venosus Doppler reflects the cardiac function and it is the last deteriorating Doppler parameter.

This study was designed as clinical, prospective and observational study. Patients followed up in Selcuk University Meram Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology who were diagnosed as preeclampsia because they had hypertension for the first time after 20th week of pregnancy and proteinuria that developed after hypertension and it was not present before and normal patients who had blood pressure in accordance to the gestational weeks were included in the measurements. Patients with fetal anomaly, multiple pregnancy, metabolic disease were not included in the study.

Umbilical artery of the fetus (measurement inside amniotic fluid in a segment away from the fetus and placenta), middle cerebral artery (in a transverse plane at the level of mesencephalon with finding Circle of Willis), ductus venosus doppler (following the umbilical vein through the liver before emptying into IVC in the absence of fetal respiration) were measured. Cerebroplacental situation was evaluated by rating UA and MCA PI and RI values.

Other Doppler findings S / D, PI and RI were evaluated according to percentile of gestational weeks in the norm curves; ductus venosus was assessed according to the state of 'a' wave. All collected data were loaded to SPSS 18.0 program; the appropriate statistical methods were used in analysis. Doppler values were compared between the control and preeclamptic patients. In these tests the 'p' value of less than 0.05 was considered statistically significant.

A toplam of 86 pregnant women: 43 controls, 43 preeclamptic patients were included in the study. The mean age of the control group was 28.48 ± 6.18 , and that of preeclamptic group was 30.27 ± 6.90 . The mean gestational ages were 36.02 ± 3.58 and 34.86 ± 3.73 in the control group and preeclamptic group respectively. In comparison of pathologic Doppler findings, significant difference was found between two groups (for each $p < 0.05$). At the same time when we compared Doppler findings with the severity of preeclampsia, with increasing severity of preeclampsia the rate of abnormal Doppler findings were increased. However, the specificity of Doppler abnormality in determining postnatal fetal outcome: presence of meconium, 1st and 5th minute Apgar scores, neonatal intensive care unit admission was low.

Our study shows that Doppler is more consistent with the severity of preeclampsia but it is insufficient for postnatal predictions. Our study finds that preeclamptic pregnancies are terminated for more maternal reasons before deterioration of fetal condition. We think that other parameters should be added to fetal doppler to predict the Postnatalresult suggest.

Key words: preeclampsia, Doppler ultrasound

7. KAYNAKLAR

1. Scott R. Hypertensive disorders of pregnancy. Danforth Obstetrics and Gynecology, 9th edition, 2003, 257-71.
2. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:1359.
3. Duvekot J and Peeters L. Renal hemodynamics and volume hemostasis in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1994a; 49: 830-9.
4. Carbillon L, Uzan M and Uzan S. Pregnancy ,vasculer tone and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. Obstet Gynecol Surv 2000; 55: 574-81.
5. Prichard JA, Adams RH. Erythrocyte production and destruction during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1960; 79: 750-7.
6. Kısınisci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgen T, Önderoğlu LS (eds). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Günes Kitabevi, Ankara 1966; pp: 239-52.
7. Brown MA, Wang J, Worth JA. The renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia. Clin and Exper Hypertension 1997; 19: 713-26.
8. Mabie W, DiSessa T, Crocker L, Sibai B and Arheart K. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 849-56.
9. Clapp J and Capeless E. Cardiovasculer function before, during and after the first and subsequent pregnancies. Am J Cardiol 1997; 80: 1469-73.
10. Duvekot J, Cheriex E, Pieters F, Menheere P and Peeters L. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vasculer tone. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1382-92.
11. Duvekot J, Peeters L. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1994b; 49: 1-14.
12. Poppas A, Shroff S, Korcarz C, Hibbard J, Berger D, Lindheimer M and Lang R. Serial assesment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Circulation 1997; 95: 2407-15.

13. Ayala D, Hermida R, Mojon A, Fernandez J, Silva I, Uciade R and Iglesias M. Blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 1997; 30: 611-8.
14. Thadhani R, Ecker J, Kettyle E, Sandler L and Frigoletto F. Pulse pressure and risk of preeclampsia :a prospective study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 515-20.
15. Schannwell C, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R and Strauer B. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology* 2002; 97: 73-8.
16. Moran A, Colan S, Mauer M and Geva T. Adaptive mechanisms of left ventricular diastolic function to the physiologic load in pregnancy. *Clin Cardiol* 2002; 25: 124-31.
17. Ommen S and Nishimura R. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by doppler echocardiography: update. *Heart* 2003; 89: 18-23.
18. Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn W and Wilansky S. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999; 99: 511-7.
19. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(1): 1-22.
20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(1):181-92.
21. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics.* 21th Edition Connecticut, The McGraw-Hill 2001; p:567-609.
22. Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(5):979-83.
23. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in woman with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1410-6.
24. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Eng J Med* 1998; 339:667.

25. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(2):307-12.
26. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(1):159-67.
27. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004; 111(10): 1046-50.
28. Kupferminc M, Silver R, Russel T, AddLer L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175: 1013-7.
29. Geijin HP, Dekker GA. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1992; 4: 10-28.
30. Reubinoff BE, Schenker JG. Hellp syndrome: A syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 1991;360:95-102.
31. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, et al. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1174-7.
32. Zwart JJ, Richters, A, Ory, F, et al. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112:820-7.
33. Baha M, Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1520-6.
34. Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, et al. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 89:561-8.
35. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005; 365(9461):785-99.
36. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2004; 92:708-12.
37. Kaufmann P, Black S, Huppertz B: Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69(1):1-7.

38. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):572-9.
39. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14:508-23.
40. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51:970.
41. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151:1809.
42. Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103:292
43. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:422.
44. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152.
45. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356:1260.
46. Myatt L, Cui X: Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122(4):369-82
47. Wang X, Athayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1445.
48. Yinon Y, Nevo O, Xu J, et al. Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels: hypoxic regulation via transforming growth factor-beta 3. *Am J Pathol* 2008; 172:77.
49. Bardeguet AD, McNerney R, Frieri M, Verma UL, Tejani N. Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T-lymphocyte subpopulations during early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991; 77(6):859-62.

50. Croy BA, He H, Esadeg S, Wei Q, McCartney D et al. Uterine natural killer cells; insight into their cellular and molecular biology from mouse modeling. *Reproduction* 2003; 126: 149-60.
51. Van der Meer A, Lukassen HG, Van Lierop MJ et al. Membrane-bound HLA-G activates proliferation and interferon-gamma production by uterine natural killer cells. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 189-95.
52. Dekker GA, Van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1992;4(1):10-27.
53. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, et al. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* 2008; 214:328.
54. Dechend R, Müller DN, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies, hypertension, and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24:571.
55. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. 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:365.
56. Dekker G and Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209-15.
57. Reimer T, Koczan D, Gerber B, Richter D, Thiesen HJ, Friese K. Microarray analysis of differentially expressed genes in placental tissue of pre-eclampsia: up-regulation of obesity-related genes. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8(7):674-80.
58. Laivuori H, Lahermo P and Ollikainen V et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 168-77.
59. Magee LA, Duley L Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002863
60. Holmes VA, McCance DR. Could antioxidant supplementation prevent pre-eclampsia? *Proc Nutr Soc.* 2005; 64(4):491-501.

61. Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker CD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(3):349-53.
62. Hofmeyr GJ, Roodt A, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia--a systematic review. . *S Afr Med J.* 2003; 93(3):224-8.
63. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997, 10;337(2):69-76.
64. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1991;4(8):700-8.
65. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7627):974.
66. Lefevre G, Berkane N, Uzan S, Etienne J. Preeclampsie et radcaux libres oxygenes. *Ann Biol clin* 1997;55:443-50.
67. Kharb S. Vitamin E and C in preeclampsia. *Europ J Obstet Reprod Biol* 2000;93:37-9.
68. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001, 20; 357(9251): 209-15. (Review)
69. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S et al.. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 422-6.
70. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 181-92.
71. O'Brien TE, Ray JG and Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia. *Epy idemyology.* 2003; 14: 368-74.

72. Von Dadelszen P and Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81: 642-8.
73. Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-control study of the risk factors for eclampsia. *Am J Epidemiol.* 1995, 15;142(4):437-41.
74. Einarsson JI, Sangi-Hayhpeykar H and Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1241-43.
75. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002; 359: 673-74.
76. Saftlas AF, Levine RJ and Klebanoff MA et al. Abortion, changed paternity and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1108-14.
77. Esplin MS, Fausett MB. and Fraser A. et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001; 344: 867-72.
78. Jivraj S, Anstie B, Cheong YC, Fairlie FM, Laird SM and Li TC. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 102.
79. Bogges KA, Lief S, Martha AP, Moss K, Beck J and Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 227-31.
80. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):182-92.
81. Kupfermanc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 14;1:111. Review.
82. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost.* 2002; 87(5):779-85. Review.
83. Henriksen T. Hypertension in pregnancy and preeclampsia--diagnosis and treatment. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:86-91. Review.

84. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1117.
85. Dekker GA, Makovitz JW, Wallenburg HC . Prediction of pregnancy-induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:817.
86. Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia.II.clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990;59:153.
87. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(8):628-32.
88. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijarvi H, van der Post JA, et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:519.
- 89.Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi(abstract)* 2001; 36(12):734-7.
90. Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20(1):79-87
91. Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66(3):245-50.
92. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4):915-20
93. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(8):675-80

94. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2):267-74
95. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(6):540-3.
96. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S Role of leptin in pregnancy—a review. *Placenta* 2002; 23 Suppl A:S80-6
97. Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 19(3):160-5.
98. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preclampsia. *British Journal of Obstet and Gynecol.* 2000;107:935-938
99. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):168-80.
100. Buhimschi CS, Baumbusch MA, Dulay AT, Lee S, Wehrum M, Zhao G, Bahtiyar MO, Pettker CM, Ali UA, Funai EF, Buhimschi IA. The role of urinary soluble endoglin in the diagnosis of pre-eclampsia: comparison with soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio. *BJOG.* 2010;117(3):321-30.
101. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992-1005.
102. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271(1):46-52.

103. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG*. 2000; 107(2):196-208. Review.
104. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(6):701-11.
105. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):429-36.
106. Gardner MO, Monga M. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecol Clinics of North America*. 2004 ;31(2) : 223-41.
107. Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG*. 2007;114(8):933-43.
108. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization Calcium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia Trial Group. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):639-49
109. Coomarasamy A, Papaianou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in woman with abnormal uterine artery Doppler: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 861-6.
110. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):58-64.
111. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, Sara De Carolis , Giancarlo P, Alessandro C. . Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy*. 2006;25(2):115-27.

112. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br j Obstet Gynecol* 1998; 105:1177-84.
113. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound :a new method. *Br Med J* 1977;2:1450-1.
114. Campell S, Diaz –Recasens J, Griffin DR, et al. New Doppler Techniqe for assesing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-7.
115. Hershkovitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 10:101(1):15-8.
116. Zhu J, Lin J, Zhu Z, Shou W, Bi D, Shi L. Effects of diagnostic levels of color Doppler ultrasound energy on the cell cycle of newborn rats *Ultrasound Med.* 1999; 18(4):257-60.
117. Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology* (3rd ed). W.B. Saunders Company, 1994.
118. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br j Obstet Gynaecol* 1993;100:989-94
119. Stuart B, Drum J., Fitzgeral DE.: Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:780–785
120. Harman CR, Baschat AA. Arterial and venous Dopplers in IUGR. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 931-46.
121. Oosterhof H, Wichers G, Fidler V, Aarnoudse JG. Blood viscosity and uterine artery flow velocity waveforms in pregnancy: a longitudinal study. *Placenta* 1993; 14: 555-61.
122. Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing : which n doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 147-157.
123. Mires GJ, Christie D, Leslie j. Are notched uterine arterial waveforms of prognostic value for hypertensive and growth disorders of pregnancy? *Fetal Diagn Ther* 1995;10: 111-8.

124. Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V, Puech F, Lequien P, Breart G, Uzan S, Quandalle F, Delcourt YM, Malek YM. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine More-Enfant study (Part 2). *BJOG*. 2003;110(5):485-91.
125. Ertan AK, Tanriverdi HA, Schmidt W, Kurjak A, Chervenak FA, editors. *Doppler Sonography in Obstetrics*. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1.Ed. New Delhi, India; 2003;32, p.395-421
126. Huneke B, Holst A, Schroder HJ, Carstensen MH.(Normal values for relative Doppler indices.A/B ratio,resistance index and pulsatility index of the uterine artery and umbilical artery in normal pregnancy.A longitudinal study).*Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995;55:616-22.
127. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S.Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(1):115-20.
128. Wollmann HA._ntrauterine growth restriction:definition and etiology.*Horm Res* 1998;49:1-6.
129. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicoladies KH.Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability,biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies.*Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:742-5.
130. Neilson j. , Alfirevic Z.Doppler ultrasound for fetal assessmant in high risk pregnancies.Systemic review with meta-analysis *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20;(1): CD000073.
131. Turhan E.Umbilikal Arter Dopplerinde Diyastol Sonu Akım Kaybı Veya Ters Akım Saptanan İntrauterine Gelisme Geriligi Olguları ile Akım Kaybı Olmayan Olmayan Olguların Perinatal Sonuçlarının Karsılastrılması.Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2007:42-50.
132. Barchat AA, Gembruch U, Harman CR.The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens.*Ultrasound Obstet Gynacol* 2001;18:571-7.
133. Baschat AA, Harman CR. Antenatal assessment of the growth restricted fetus. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 2001; 13: 161-8.
134. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004; 111:1031-41.

135. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu JJ, et al. Subclinical myocardial injury in small-for-gestational-age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 385-90.
136. Sau A, El-Matary A, Newton L, Wickramarachchi DC. Management of red cell alloimmunized pregnancies using conventional methods compared with that of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(4):475-8.
137. Piazzze JJ, Anceschi MM, Picone G, Cerekja A, La Torre R, Cosmi EV. Association between maternal-fetal Doppler velocimetry and fetal lung maturity. *J Perinat Med.* 2003;31(6):484-8.
138. Ebrashy A, Azmy O, Ibrahim M, Waly M, Edris A. Middle cerebral/umbilical artery resistance index ratio as sensitive parameter for fetal well-being and neonatal outcome in patients with preeclampsia: case-control study. *Croat Med J.* 2005;46(5):821-5.
139. Berger, R., Jensen, A., Krieglstein, J., ve Steigelmann, J.P., "Cerebral energy metabolism in fetal guinea pigs during moderate maternal hypoxemia at 0.75 of gestation", *J Dev Physiol* 1993; 19:193-6.
140. Kiserud, T., Rasmussen, S., ve Skulstad, S., "Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus", *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:147-53 .
141. Bellotti, M., Pennati, G., De Gasperi, C., Battaglia, F.C., ve Ferrazzi, E., "Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H 1256-63 .
142. Kiserud, T., Rasmussen, S., ve Skulstad, S., "Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus", *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:147-53 .
143. Kiserud, T., Eik-Nes, S.H., Blaas, H.G., ve Hellevik, L.R., "Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins", *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2:389-96
144. Kiserud T., Eik-Nes S.H., Blaas H.G., ve Hellevik L.R., "Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus", *Lancet* 1991; 338:1412-4 .
145. Matias, A., Hugon I., Areias J.C., Montenegro N., ve Nicolaides K.H., "Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks", *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:307-10 .

146. Welch KK., ve Malone FD., "Nuchal translucency-based screening", Clin Obstet Gynecol 2003; 46:909-22.
147. Maiz N., Valencia C., Kagan K.O., Wright, D., ve Nicolaidis, K.H., "Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation", Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33:512-7.
148. Kofinas AD, Penry M, Nelson LH, Meis PJ, Swain M. Uterine and umbilical artery flow velocity waveform analysis in pregnancies complicated by chronic hypertension or preeclampsia. South Med J. 1990;83(2):150-5.
149. Rocca MM, Said MS, Khamis MY, Ghanem IA, Karkour TA. The value of Doppler study of the umbilical artery in predicting perinatal outcome in pre-eclamptic patients. J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995). 1995; 21(5):427-31.
150. Hüseyinoğlu N, Çalışkan E ve ark. Umbilikal arter S/D oranı yüksekliğinin intrapartum ve postpartum fetal sonuçları tahmin etmedeki yeri. Türkiye klinikleri J Gynecol Obst 2005,15:180-6.).
151. Yoon BH, Lee CM, Kim SW. An abnormal umbilical artery waveform: a strong and independent predictor of adverse perinatal outcome in patients with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171(3): 713-21.
152. Arauz JF, León JC, Velásquez PR, Jiménez GA, Pérez CJ. Umbilical artery Doppler velocimetry and adverse perinatal outcome in severe pre-eclampsia. Ginecol Obstet Mex. 2008; 76(8):440-9.
153. Sezik M, Tuncay G, Yapar EG. Prediction of adverse neonatal outcomes in preeclampsia by absent or reversed end-diastolic flow velocity in the umbilical artery. Gynecol Obstet Invest. 2004;57(2):109-13.
154. Özeren M, Dinç H, Ekmen U, Senekayli C, Aydemir V. .Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 82(1):11-6
155. Aali BS, Narooi S, Mojtabaean B, Nakhaee N. Screening utility of umbilical artery Doppler indices in patients with preeclampsia Iranian Journal of Reproductive Medicine. 2010; 8(4): 167-72

156. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(2):160-7.
157. Geerts L, Odendaal HJ. Severe early onset pre-eclampsia: prognostic value of ultrasound and Doppler assessment. *J Perinatol.* 2007; 27(6):335-42.
158. Simanaviciute D, Gudmundsson S. Fetal middle cerebral to uterine artery pulsatility index ratios in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):794-801
159. Jurisić A, Jurisić Z, Pazin V, Vasiljević M, Janković-Raznatović S, Dragojević-Dikić S. Fetal cerebral-umbilical Doppler ratio in prediction of fetal distress in patients with preeclampsia. *Vojnosanit Pregl.* 2010; 67(6):487-92.
160. Ivanov S, Sigridov I, Mikhova M. Cardiotocographic monitoring (non stress test) in pregnancies, complicated by preeclampsia. *Akush Ginekol (Sofia).* 2006;45(3):3-8.
161. Romero Arauz JF, Lara González AL, Ramos León JC, Izquierdo Puente JC. Usefulness of stress-free test in preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex.* 2001; 69(6):213-7.

8. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, huzurlu bir eğitim ve çalışma ortamı sunan başta saygıdeğer hocam sayın Prof.Dr. Ali Acar, ve onun nezdinde tüm değerli hocalarıma, bana çalışmamda desteği olan doktor ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma, tüm hayatım boyunca bugünlere gelmemde maddi-manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen sevgili annem Makbule ve babam İsmet Tolu' ya, hayatıma girdiği andan itibaren her türlü desteğiyle moral ve motivasyonumu artıran değerli eşim Dr.Mevlüt Hakan Göktepe ve kızım Zehra'ya sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halime GÖKTEPE