

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**PROTEİNÜRİSİ OLAN VE OLMAYAN GEBELERDE BEYİN OMURİLİK SIVISI
PROTEİN DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

DR. ARIF CANER ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**PROTEİNÜRİSİ OLAN VE OLMAYAN GEBELERDE BEYİN OMURİLİK SIVISI
PROTEİN DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

DR. ARIF CANER ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. KAZIM GEZGİNÇ

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde; Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Kazım Gezginç, Prof. Dr. Ali Acar, Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakođlu, Prof. Dr. Hüseyin Görkemli, Doç. Dr. Jule Eriç Horasanlı, Dr. Öğr. Üyesi Emine Türen Demir, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Energin, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Kılıç'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca başta Uzm. Dr. Fatih Akkuş ve Uzm. Dr. Huriye Ezveci olmak üzere yan dal asistanlarımıza, bölümde birlikte görev yaptığım başta eş kıdemlilerim olmak üzere değerli meslektaşlarıma, yardımcı sağlık personeline;

Tanıdığım günden bu yana her zorluğu aşmamda bana destek olan sevgili eşim Dr. Kübra Nur Erdoğan'a, zor zamanlarımda motivasyon kaynağım canım oğlum Arel'e, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman beni destekleyen annem, babam, ağabeyim ve en büyük destekçim canım anneanneme teşekkür ederim.

Dr. Arif Caner ERDOĞAN

Őubat 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEMDE DEĞİŞİKLİKLER.....	2
2.1.1. Anatomik Değişiklikler.....	2
2.1.2. Fizyolojik Değişiklikler.....	2
2.1.3. Proteinüri.....	2
2.2. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI.....	3
2.2.1. Gestasyonel Hipertansiyon.....	3
2.2.2. Kronik Hipertansiyon.....	3
2.2.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi.....	4
2.2.4. Preeklampsi Eklampsi.....	4
A. Tanısı.....	4
B. Sınıflandırılması.....	5
C. Risk Faktörleri.....	6
D. Patogenezi.....	6
E. Fetal Etkiler.....	8

F. Yönetim.....	8
G. Önleme.....	9
H. HELLP.....	9
2.3. Beyin Omurilik Sıvısı.....	9
2.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı Biyokimyasal Birleşenleri.....	10
2.4. Spinal Anestezi.....	10
2.5. Fetal Büyüme Kısıtlılığı.....	12
2.5.1. Etiyoloji.....	12
2.5.2. Sınıflandırılması.....	12
2.5.3. Tanı Kriterleri.....	13
2.5.4. Patofizyolojisi.....	13
2.5.5. Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi.....	14
2.5.6. Tarama.....	14
2.5.7. Öneriler.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4. İSTATİKSEL YÖNTEM.....	18
5. BULGULAR.....	19
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
7. KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR

AC: Karın çevresi

ACOG: Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

AUC: Eğrinin altında kalan alan

BOS: Beyin omurilik sıvısı

Ca: Kalsiyum

Cl: Klor

CPR: Serebroplasental oran

CRL: Baş-popo mesafesi

EFW: Tahmini fetal ağırlık

FL: Femur uzunluğu

HC: Baş çevresi

ISUOG: Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği

K: Potasyum

KB: Kan basıncı

LDH: Laktat dehidrogenaz

Mg: Magnezyum

ml: Mililitre

Na: Sodyum

NEC: Nekrotizan enterokolit

NICU: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü

NMDA: N-metil d-aspartat

NPV: Negatif prediktif değer

NST: Non-stres test

P: Persantil

PIGF: Plasental büyüme faktörü

PPV: Pozitif prediktif değer

ROC: Receiver Operating Characteristic

SD: Standart deviasyon

sEng: Soluble endoglin

sFlt-1: Soluble FMS-like tyrosine kinase-1

UA-PI: Umblikal arter pulsatil index

UtA-PI: Uterin arter pulsatil index

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut kütle indeksi

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: Normal plasenta ve preeklampside implantasyonun şematik gösterimi.	7
Şekil 2: Spinal anestezi uygulandığı bölgeyi gösteren şekil.....	11
Şekil 3: Spot idrarın yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışını öngören analiz.....	32

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Preeklampsi sendromunun ağırlığını gösteren belirteçler.....	5
Tablo 2. Preeklampsi için klinik risk faktörleri.....	6
Tablo 3. Beyin omurilik sıvısı ve plazma arasındaki bileşenlerin karşılaştırılması.....	10
Tablo 4. ISUOG'a göre FGR tanı kriterleri.....	13
Tablo 5. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların sosyodemografik özellikleri.....	19
Tablo 6. Tüm hastaların gebelikteki başvuru nedenleri, klinik özellikleri, ilaç kullanımı ve sezaryen nedenleri.....	20
Tablo 7. Tüm hastaların laboratuvar sonuçları.....	21
Tablo 8. Tüm hastaların yenidoğan sonuçları.....	22
Tablo 9. Proteinüri durumuna göre gebelerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 10. Proteinüri durumuna göre gebelerin klinik özelliklerinin ve tedavi yaklaşımlarının karşılaştırılması.....	24
Tablo 11. Proteinüri durumuna göre gebelerin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 12. Proteinüri durumuna göre gebelerin NST, doğum sonrası klinik sonuçlarının ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 13. BOS protein ve spot idrar değerleri ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki korelasyonlar.....	29
Tablo 14. Fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) tahmini için çoklu regresyon analizi sonuçları.....	30
Tablo 15. Spot idrar değerlerinin yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışını öngörmek için ROC analizi sonuçları.....	31

ÖZET

PROTEİNÜRİSİ OLAN VE OLMAYAN GEBELERDE BEYİN OMURİLİK SIVISI PROTEİN DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. ARİF CANER ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2024

Amaç: Proteinürisi olan ve olmayan gebelerin beyin omurilik sıvısı protein değerinin perinatal sonuçlarla ilişkisinin incelenmesi

Yöntem: Çalışmamız prospektif randomize kontrollü olup Mart 2023-Ekim 2023 ayları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvuran spinal anestezi uygulanarak sezaryen ile doğum yapan dahil olma kriterlerine uygun 31 proteinüri negatif 30 proteinüri pozitif toplamda 61 gebe dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastadan alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri biyokimya laboratuvarında Roche Cobas 8000 Modelinin C 702 serisinde türbidimetrik yöntem kullanılarak çalışıldı. Elde edilen veriler SPSS Statistics 26 programına kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular: Gruplar arasında sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Proteinüri ile BOS protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir ($r=-0,014$, $p=0,912$). Spot idrardaki protein/kreatinin oranının 0.86 kesme noktasında yenidoğan yoğun bakım yatışının, duyarlılık %47.06, özgüllük %93.18, PPV (pozitif prediktif değer) %72.73, NPV (negatif prediktif değer) %82, AUC (eğrinin altındaki alan) 0.715'dir. Spot idrardaki proteinüri saptanan gebelerde FGR (fetal büyüme kısıtlılığı) görülme riski 3.9 kata kadar artmıştır ($p=0,024$), yenidoğan yatışı gerektiren hasta sayısı ile proteinürisi olan gebelerde spot idrardaki protein değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,468$, $p=0,001$). Proteinüri pozitif olan hastaların %23,3'ünde (7 hasta) preeklampsi ($p=0,004$) ve %16,7'sinde (5 hasta) FGR ($p=0,018$) izlenmiştir. Kreatinin ($p=0,035$) ve üre ($p=0,004$) değerleri açısından, proteinüri pozitif olan hastalarda daha yüksek izlenmiştir. Yaş ile Spot idrar protein değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($r=0,224$, $p=0,083$).

Sonuç: Spot idrarda bakılan proteinürinin ile BOS proteini arasında korelasyon yoktur. İdrarda protein değerlendirmesi gebelerde rutin bakılması gerektiği gibi sadece preeklampsi açısından değil fetal sağlık hakkında da bilgi verebilir. Proteinüri tespit edilen gebeler fetal

büyüme kısıtlılığı açısından dikkatlice takip edilmeli ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalı, bu gereksinime göre hazırlıklar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Proteinüri, BOS protein değeri, preeklampsi, FGR, yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

EVALUATION OF CEREBROSPINAL FLUID PROTEIN LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH AND WITHOUT PROTEINURIA

Dr. ARİF CANER ERDOĞAN

DISSERTATION, KONYA, 2021

Objectives: To investigate the association between cerebrospinal fluid (CSF) protein levels and perinatal outcomes in pregnant women with and without proteinuria.

Methods: Our study is a prospective randomised controlled trial. A total of 61 pregnant women, 31 proteinuria-negative and 30 proteinuria-positive, 31 proteinuria-negative and 30 proteinuria-positive, who gave birth by caesarean section with spinal anaesthesia between March 2023 and October 2023 and who applied to Necmettin Erbakan University Obstetrics and Gynaecology Department were included in the study. In our study, cerebrospinal fluid samples obtained from the patients were analysed in the biochemistry laboratory using the turbidimetric method in the C 702 series of the Roche Cobas 8000 model. The data obtained were recorded and analysed using SPSS Statistics 26 software.

Results: No statistically significant difference was found between the groups in terms of socio-demographic characteristics ($p>0.05$). There was no statistically significant correlation between proteinuria and CSF protein levels ($r=-0.014$, $p=0.912$). The sensitivity, specificity, PPV (positive predictive value) 72.73%, NPV (negative predictive value) 82%, AUC (area under the curve) 0.715, sensitivity 47.06%, specificity 93.18%, PPV (positive predictive value) 72.73%, NPV (negative predictive value) 82%, and AUC (area under the curve) 0.715 for neonatal intensive care unit hospitalisation at the cut-off point of 0.86 for spot urine protein/creatinine ratio. The risk of FGR (fetal growth restriction) increased up to 3.9 times in pregnant women with spot urine proteinuria ($p=0.024$). A significant correlation was found between the number of patients requiring neonatal hospitalisation and spot urine protein levels in pregnant women with proteinuria ($r=0.468$, $p=0.001$). Pre-eclampsia was observed in 23.3% (7 patients) and FGR in 16.7% (5 patients) of the patients with positive proteinuria. Higher levels of creatinine and urea were observed in patients with positive proteinuria ($p=0.035$ and $p=0.004$, respectively). There was no significant correlation between age and spot urine protein levels ($r=0.224$, $p=0.083$).

Conclusions: There is no correlation between spot urine proteinuria and CSF protein. Urine protein testing should be performed routinely in pregnant women and can provide information not only about pre-eclampsia but also about fetal health. Pregnant women with proteinuria should be followed closely for fetal growth restriction and should be considered for neonatal intensive care unit requirements.

Key words: Proteinuria, CSF protein level, pre-eclampsia, FGR, neonatal intensive care unit

1. GİRİŞ - AMAÇ

Preeklampsi gebelikte hipertansiyon ve proteinüri veya son organ hasarıyla karakterize, artmış maternal, perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili gebeliğe özgü multisistemik bir sendromdur [1, 2]. Preeklampsi, dünya çapında her yıl 60.000 anne ölümü ve >500.000 erken doğumla sonuçlanır [3]. Gebelik sırasında, proteinüri geleneksel olarak preeklampsinin bir işaretidir, ancak aynı zamanda böbrek hastalığının spesifik olmayan bir göstergesidir ve yüksek plazma protein konsantrasyonu, artan glomerüler geçirgenlik, azalmış tübüler protein geri emilimi ve renal hemodinamik değişikliklerden kaynaklanabilir. Gebelikte izole proteinüri oranının %8'e ulaşabildiği, buna karşılık gebeliklerin %3 ila %8'inde preeklampsinin görüldüğü belirtilmektedir [4, 5].

Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) toplam protein değeri spesifik olmayan bir parametre iken kan-BOS bariyerindeki bozulmayı gösterir [6]. Preeklampside nöbet duyarlılığının altında yatan moleküler mekanizmalar bilinmemektedir [7]. BOS'daki proteinlerin ekspresyonunun değişmesi, santral sinir sistemindeki şiddetli preeklampsinin nörolojik belirtilerine katkıda bulunup kliniği takip ederken bizlere yol gösterebileceğini düşündük.

FGR (fetal büyüme kısıtlılığı) ölü doğum için en büyük risk faktörüdür; genel olarak in utero ex fetüslerin %50'ye kadarının gebelik yaşı nedeniyle küçük olduğu veya büyümenin kısıtlı olduğu gösterilmiştir [8]. FGR'nin antenatal tespiti ölü doğum riskini %40 oranında azalttığı bilinmektedir [9]. Bu durum bizlere taramanın ve tanı koymanın ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada proteinürisi olan ve olmayan gebelerde beyin omurilik sıvısı protein değerinin perinatal sonuçlarla ilişkisini incelemek ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

2.1.1. Anatomik Değişiklikler

Sağlıklı bir gebelikte anatomik değişikliklerin bilinmesi gebelikte ortaya çıkabilecek patolojik durumların yönetimini kolaylaştırır. Böbrek boyutları yaklaşık olarak 1 cm kadar büyür ve ağırlığında artış izlenir, bu artış vasküler ve interstisyel hacimdeki değişimdenir. Nefron sayısında ve glomerüler boyutta değişiklik olmaz iken üreter ve pelvikalisiyel sistemde dilatasyon meydana gelmektedir [10, 11]. Sağ böbrekte daha belirgin olan maternal üreterohidronefroz gebelik sırasında en sık görülen anatomik değişikliklerden biridir [12, 13]. Bu üreter dilatasyonu reversibl olup postpartum 6. hafta civarı normale döner [13]. Gebelik haftası ilerledikçe uterus hacmindeki artışa bağlı olarak mesane kapasitesinde azalma görülür ve bu durum idrar sıklığında artışa neden olur [14].

2.1.2. Fizyolojik Değişiklikler

Böbreklerdeki fizyolojik değişiklikler gebeliğin erken döneminde başlar. Gebelik; sistemik volüm artışına, artmış glomerüler filtrasyon hızına ve renal plazma akışına neden olur. Böylece sistemik vasküler direnç düşerek kalp debisinde artış görülür. Gebelikte birlikte değişim gösteren hormon seviyeleri tübüler fonksiyon, su ve elektrolitlerin kullanımı değiştirir. Bu, glomerüler hiperfiltrasyonla birlikte hafif proteinüri, glukozüri ve serum osmolalitesinde azalmaya neden olur [15].

2.1.3. Proteinüri

Gebelik esnasında proteinüri, 24 saatlik idrarda proteinin ≥ 300 mg veya spot idrar protein/kreatinin oranının $\geq 0,3$ olması veya $\geq 1+$ dipstip (diğer testlerin yokluğunda) olarak tanımlanır. Spot idrar protein/kreatinin oranı, proteinürinin niceliksel değerlendirmesini saptamak için kullanılan kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Gebelikte izole proteinüri oranı %8'e ulaşabilirken preeklampsi gebeliklerin %3 ila %8'inde görülür [16-18].

Gebelikte proteinürinin başlangıç zamanı altta yatan nedeni bulmada yol göstericidir. Proteinürinin başlangıcı 20. gebelik haftasından önce ise böbrek hastalığını sonra ise preeklampsi veya altta yatan böbrek hastalığının alevlenmesini düşündürür [19].

Proteinüri; vajinal sekresyonlar, hematüri, bakteriüri, amniyotik sıvı kontaminasyonu, idrar dansitesi, idrar pH'sı ve egzersiz gibi birçok faktörden etkilenebileceğinden bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır [20].

2.2. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

Gebelikteki en sık görülen komplikasyonlardan biri gebeliğin hipertansif hastalıklarıdır [21]. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği Çalışma Grubu (2013) tarafından gebelikte 4 tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır.

- Gestasyonel Hipertansiyon
- Kronik Hipertansiyon
- Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
- Preeklampsi ve Eklampsi Sendromu [18]

2.2.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Başlangıçta normotansif olan gebenin 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla 2 kez kan basıncının 140/90 mmHg'a ulaşan veya daha yüksek kan basıncına sahip fakat proteinürinin saptanmadığı kadınlara bu tanı koyulur. Bu kadınların yaklaşık yarısında preeklampsi gelişir [18, 22, 23]. Gestasyonel hipertansiyon tanısı alan bir gebenin postpartum 12. haftadan sonra kan basıncında yükseklik varsa, kronik hipertansiyon hastası olarak yeniden adlandırılır [23]. Sebebi net olmasa da bu kadınların ileride hipertansiyon hastası olma olasılığı çok yüksektir [24].

Tansiyonun gebeliğin sonuna doğru giderek artması fetüs için tehlikelidir. Çünkü eklampşik nöbetlerin %10'u proteinürisi olmayan gebelerde izlenmektedir. Aşık veya yükselen proteinüri değerlerinde fetal ve maternal mortalite ile morbidite risklerinde artış izlenmektedir [25].

2.2.2. Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi ya da 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg'dan yüksek olması kronik hipertansiyon tanısı koydurur. Kronik hipertansiyonun prevalansı artan obezite ve ileri anne yaşı nedeniyle artmaktadır. Kronik hipertansiyonu olan kadınlar preeklampsi, sezaryen ile doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm dahil olmak üzere çeşitli gebelik komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır [26].

2.2.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Tüm kronik hipertansif hastalıklar süperempoze preeklampsi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Yeni başlangıçlı veya artış gösteren hipertansiyona yeni başlangıçlı proteinüri, trombositopeni, böbrek yetmezliği, karaciğer tutulumu, serebral tutulum, karaciğer ödemi eşlik etmesi ile süperempoze preeklampsi tanısı konulur. Kronik hipertansiyonu olmadan gelişen preeklampsiye göre daha erken başlangıçlıdır ve daha ağır olma eğilimindedir. Sıklıkla fetal büyüme geriliği eşlik etmektedir [18].

2.2.4. Preeklampsi ve Eklampsi Sendromu

Preeklampsi sistemik inflamasyona, endotel disfonksiyonuna ve generalize vazokonstriksiyona bağlı olarak hipertansiyon ve çoklu organ hipoperfüzyonuna neden olan çoklu organ bozukluğu ile karakterize bir klinik sendromdur [27]. Gebelerin %2 ila %8'inde görülür. Preeklampsi ve eklampsi dünyadaki anne ölümlerinin %10 ila %15'inden sorumludur. Risk faktörleri arasında nulliparite, genç anne yaşı, geçirilmiş preeklampsi, ikiz gebelik, kronik hipertansiyon, diyabet ve mol hidatidiform yer alır [28, 29]. Sistemik endotel aktivasyonu vazospazma, direncin artmasına ve hipertansiyona yol açar. Kan akımının azalmasıyla birlikte çoklu organ disfonksiyonuna yol açabilir [18]. Doğum preeklampsinin kesin tedavisidir. Yüksek risk altındaki kadınlarda preeklampsinin önlenmesi için aspirin önerilmektedir [30].

Eklampsi, başka nedensel etiyolojilerin yokluğunda, gebe veya postpartum hastada yeni başlangıçlı tonik-klonik, nöbetler veya açıklanamayan zihinsel durum değişikliği ile tanımlanan hipertansif bir gebelik hastalığıdır. Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji'ne (ACOG) göre eklampsi, gebeliğin 20. haftası ve sonrasında postpartum 6. haftaya kadar ortaya çıkabilir. Vakaların çoğu doğum öncesi dönemde meydana gelir. Hastaların yaklaşık % 25 inde kardiyovasküler sistemi de içeren uzun dönem sekelleri gelişir [31].

A) Tanı

ACOG tarafından 2020'deki 222. sayısında preeklampsinin tanı kriterleri düzenlendi. Preeklampsi demek için gerekli olan proteinüri zorunluluğu kaldırıldı. Tanı kriterleri:

- ❖ Hipertansiyon; 20. haftalık gebelik veya sonrasında yeni başlayan hipertansiyon, en az 4 saat arayla iki kez sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg

- ❖ Proteinüri; zorunlu değil, 24 saatlik idrar sonucu ≥ 300 mg veya spot idrarda protein/kreatinin $\geq 0,3$ veya dipstik idrar testinde +2 (diğer yöntemler mevcut değilse)
- ❖ Hematolojik: Trombositopeni, $< 100.000 \mu\text{L}$
- ❖ Renal yetmezlik: Kreatinin, $\geq 1,1$ mg/dL veya böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması
- ❖ Karaciğer fonksiyonunda bozukluk: ALT/AST, normal konsantrasyonundan iki katına kadar yükselme
- ❖ Nörolojik semptomlar: Baş ağrısı; ilaç tedavisine yanıt vermeyen ve başka bir nedene bağlı olmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı veya görsel semptomlar
- ❖ Diğer: Akciğer ödemi. [32]

B) Sınıflandırılması

Preeklampsi sendromunun kliniğine göre hafif ve ağır olarak sınıflandırılması önerilmemektedir. Şu anda güncel olarak ağır ve ağır olmayan olarak sınıflandırılmaktadır

Anormallikler	Ağır olmayan	Ağır
Diastolik Kan Basıncı	< 110 mmHg	≥ 110 mmHg
Sistolik Kan Basıncı	< 160 mmHg	≥ 160 mmHg
Proteinüri	Var/yok	Var/yok
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozuklukları	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülsiyon (eklampsi)	Yok	Var
Serum kreatinin	Normal	Artmış
Trombositopeni ($<100.000 \mu\text{L}$)	Yok	Var
Serum transaminaz yüksekliği	Çok az	Belirgin
Akciğer ödemi	Yok	Var
Gebelik yaşı	Yok	Var

Tablo 1. Preeklampsi sendromunun ağırlığını gösteren belirteçler [18]

Diğer bir sınıflamada preeklampsinin başlangıç zamanına göre yapılmaktadır. Bu sınıflamada < 34 . hafta öncesine erken başlangıçlı, ≥ 34 . hafta sonrasına geç başlangıçlı olarak adlandırılmaktadır [33]. Etyolojinin araştırılması ve hasta takibi açısından önemli bir sınıflamadır. Erken başlangıçlı preeklampsi genellikle anormal uterin arter doppler, fetal

büyüme kısıtlılığı ve olumsuz maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkilidir. Geç başlangıçlı preeklampsi çoğunlukla normal veya hafif artmış uterin direnç indeksi, düşük oranda fetal etkilenim ve daha az olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir [34].

C) Risk faktörleri

Genç ve nullipar kadınlarda preeklampsi gelişme riski artarken ileri yaşlı gebelerde kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi gelişme riski artmıştır [18].

2019 Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü'ne (NICE) göre daha önceki gebelikte hipertansif hastalık öyküsü veya kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar, diyabet ve kronik hipertansiyon gibi maternal hastalık öyküsü varsa, preeklampsi açısından yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Nullipar kadınlarda; 40 yaş üstüyse, vücut kitle indeksi 35 kg/m^2 'den büyükse ise, ailede preeklampsi öyküsü varsa, çoğul gebelikse veya gebelik aralığı 10 yıldan fazlaysa orta derecede risk olarak sınıflandırılır[35].

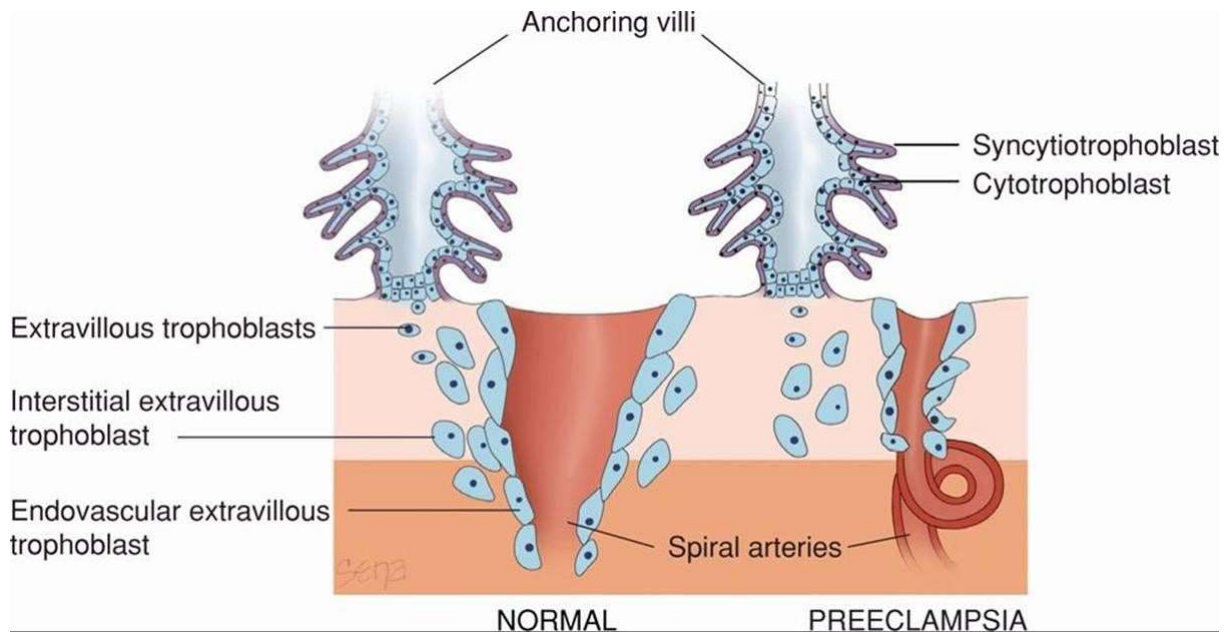
Risk faktörleri
Nulliparite
Yaş > 35
Ölü doğum öyküsü
Kronik böbrek hastalığı
Yardımla üreme teknikleri
Vücut kitle indeksi > 30 kg/m^2
Çoğul gebelik
Dekolman öyküsü
Diyabet
Preeklampsi öyküsü
Kronik hipertansiyon
Sistemik lupus eritematozus
Antifosfolipid antikor pozitifliği

Tablo 2. Preeklampsi için klinik risk faktörleri [36]

D) Patogenez

Preeklampsinin patogenezini karmaşık olmakla birlikte anormal plasentasyon, maternal, paternal (plasental) ve fetal dokular arasındaki immünolojik intoleransı, sistemik endotelial disfonksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir [18].

Spiral arterlerin uygunsuz yeniden yapılanmasından kaynaklı anormal plasentasyona bağlı olarak plasental kan akışına karşı gelişen yüksek direnç ve plasental iskemi ile sonuçlanır. Plasental iskemi Anti-anjiyogenik ve pro-anjiyogenik faktörler arasında bir dengesizliğe yol açarak anti-anjiyogenik proteinlerin (sEng, sFlt-1) üretimini artırır ve pro-anjiyogenik proteinlerin (VEGF, PlGF) üretimini azaltır. Anti-anjiyogenik faktörler baskın olduğu bu durum, tüm maternal organ sistemlerini etkileyen yaygın endotel disfonksiyonuna yol açar [37, 38].



Şekil 1. Normal plasental implantasyonun şematik görüntüsü, çapa villusundan ekstravillöz trofoblastların proliferasyonunu gösterir. Bu trofoblastlar desidua istila ederler ve spiral arteriolün duvarlarına doğru uzanırlar. Böylece spiral arteriolün kas ve endotelinin yerini alarak daha dilate ve düşük dirençli bir damar yapısı oluştururlar. Preeklampside ise spiral arteriyoller duvarın ekstravillöz trofoblastlar tarafından eksik invazyonu nedeniyle hatalı implantasyona yol açar böylelikle yüksek dirençli küçük çaplı bir damar oluşumu olur [18].

Preeklampsinin immün aracılı bir bozukluk olduğu, paternal kaynaklı plasentaya ve fetal antijenlere karşı maternal immün toleransın bozulması veya kaybolması sonucu tetiklendiği düşünülmektedir [39]. Paternal antijen yükünün arttığı durumlardan olan molar gebelik ve trizomi 13'lü (sFlt-1 13. kromozom üzerinde) fetüslerde de preeklampsisi insidansı artmıştır [40].

Hasarlı olmayan endotel antikoagülan özelliğini nitrik oksit salgılayarak gösterir. Hasarlı endotelde nitrik oksit salgısında azalmaya bağlı koagülasyonu destekleyici yönde endotel hücreleri aktive olur ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığı artıran maddeler salgılanır [41].

Kesin patogenezi belirsizliğini korumakla birlikte multifaktöriyeldir.

E) Fetal Etkiler

Preeklampside plasental kan akışına karşı direnç artar ve bu plasentanın hipoperfüzyonuyla sonuçlanır. Bu iskemik süreç fetal hipoksi ve fetal gelişim geriliği, erken doğum, oligohidroamniyoz, plasenta dekolmanı, fetal distres ve in utero ex gibi olumsuz sonuçlara sebep olabilir. Fetal komplikasyonların sıklığı preeklampsinin başlangıç zamanına bağlı olarak farklılık gösterir. Erken başlangıçlı preeklampsi fetüs üzerinde daha olumsuz sonuçlarla ilişkilidir [42, 43].

F) Yönetim

1. Fetal

Preeklampside hem gebe hem de fetüsün durumu göz önünde alınarak ve gebe ile fetüs arasında dikkatli bir denge kurularak yönetilmelidir. Preeklampsinin fetal komplikasyonlarının yönetimi ve önlenmesine yönelik müdahaleler sınırlıdır. Tüm erken doğumların etiolojisinde önemli bir yere sahip olan preeklampside doğum zamanının belirlenmesi, antenatal kortikosteroidlerin ve magnezyum sülfat infüzyonlarının uygulanmasıyla fetal olumsuz sonuçların önlenmesini amaçlamaktadır [44]. Preeklampsili bir gebenin bir hafta içinde erken (26 ile 36. gebelik haftaları arasında) doğum yapacağından şüpheleniliyorsa, antenatal kortikosteroidler önerilmektedir [45].

2. Maternal

Doğum preeklampsi için tek kesin tedavidir. Preeklampsili ve sürekli sistolik kan basıncı >160 mmHg veya sistolik kan basıncı >110 mmHg olan gebelerde antihipertansif önerilmektedir. Magnezyum sülfat tedavisi eklampsi riskini yarı yarıya azaltır [46]. Magnezyum sülfatın etki mekanizması net bir şekilde tanımlanmamıştır. N-metil d-aspartat (NMDA) reseptöründe etkisi ile nöbet eşiğini yükseltme, santral sinir sisteminde kalsiyum blokörü olarak, motor sinir uçlarındaki asetilkolin salınımını azalarak, kan-beyin bariyerinin bozulmasını engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir [47-50]. Sodyum alımındaki kısıtlama intravasküler hacmi azaltacağından tansiyon regülasyonunu sağlamak ve olumsuz sonuçları önlemek için tuz kısıtlaması olmaksızın normal diyet verilir [51]. Fiziksel aktiviteyi

azaltmanın uteroplasental kan akışını iyileştirdiği ve hipertansiyonun alevlenmesini önlediği yönündeki önerilere rağmen, bunun anne ve perinatal sonuçları iyileştirdiğine dair hiçbir kanıt yoktur. Bu nedenle preeklampsili hastalarda mutlak istirahat önerilmemektedir [52].

G) Önleme

Preeklampsiyi önlemek veya ağırlığını değiştirmek için çeşitli yöntemler denenmiştir. Genellikle bunların hiçbiri ikna edici şekilde etkili bulunmamıştır [18].

Sodyum kısıtlı diyet, balık yağı takviyesi, vitamin C ve vitamin E kullanımını preeklampsi üzerine etkisi kanıtlanamamıştır [53-56].

Düzenli egzersiz düşük risk ile ilişkilidir. Özellikle diyet olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri preeklampsiyi azaltabilir [57]. Yatak istirahati preeklampsinin önlenmesi veya tedavinin bir parçası olarak önerilmemektedir [46]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kalsiyumun rolünü araştıran randomize kontrollü bir çalışmada kalsiyum eksikliği olan bir popülasyonda kalsiyum takviyesi ile preeklampside azalma olmadığını, ancak preeklampsinin ciddiyeti ve komplikasyonları anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirdi [58]. Gebelikte sigara kullanımını birçok olumsuz sonuçlara sebep olmasına rağmen preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir [44]. Yüksek riskli grupta yani preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalığı ve otoimmün hastalığı en az biri olanlara 12. İle 28. gebelik haftası arasında düşük doz aspirin (75 ila 150 mg) tedavisi başlanıp doğuma kadar kullanması gerekmektedir [18, 35, 59, 60]. Birden fazla orta risk faktörü olanlara yani, nulliparite, 40 yaş üzeri gebelik, önceki gebelikle arasında 10 yıl olanlar, ilk muayenede VKİ>35 kg/m² olanlar, ailede preeklampsi öyküsü, çoğul gebeliği olanlara da düşük doz aspirin profilaksisi önerilmektedir [35]. Düşük doz aspirin profilaktik tedavisi, 16. gebelik haftasından önce düzenli alındığında preeklampsi riskini yaklaşık %10 oranında azalttığı düşünülmektedir [61].

H) HELLP (Hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük platelet) Sendromu

Gebeliğin en sık komplikasyonu olan preeklampsinin ciddi bir komplikasyonudur. Hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit ile karakterizedir [62].

Preeklampside görülen semptom ve bulgular olabileceği gibi hipertansiyon ve proteinüri görülmeyebilir [63]. Preeklampsinin aksine nulliparite HELLP için risk faktörü değildir [64].

Tanı kriterleri: ACOG'un önerisiyle üç kriteri de sağlamalıdır.

- ❖ LDH > 600 µL
- ❖ AST ve ALT üst sınırının iki katından fazla yükselmesi
- ❖ Trombosit sayısı < 100.000 µL. [32]

2.3. BEYİN OMURİLİK SIVISI

BOS, büyük çoğunluğu ventriküler sistemin koroid pleksusunda üretilen berrak, renksiz bir sıvıdır [65]. Beyin, ventriküller, kranial ve spinal subaraknoid boşluklarda bulunur. Ortalama 150 ml olan BOS hacminin % 85'i subaraknoid boşluklardadır.

BOS'un en önemli fonksiyonu santral sinir sisteminin korunmasıdır [66]. Santral sinir sistemi bozukluğunun niteliği hakkında anında gerekli bilgileri verip tanı ve tedavi basamaklarını planlamada yardımcı olur. BOS'daki protein miktarındaki değişim kan-BOS bariyerindeki bozulmayı gösterdiğini bilmek gerekir [6].

2.3.1. Beyin Omurilik Sıvısının Biyokimyasal Bileşenleri

Beyin omurilik sıvısının %99'u su iken geriye kalan küçük bir kısmını protein, glikoz, iyonlar, vitaminler ve nörotransmitterlerden oluşur. Plazmaya göre sodyum, klor ve magnezyum konsantrasyonları daha yüksekken potasyum, kalsiyum ve protein konsantrasyonları daha düşüktür [65, 67].

Tablo 3. Beyin omurilik sıvısı ve plazma arasındaki bileşenlerin karşılaştırılması [65]

Bileşen	Plazma	Beyin omurilik sıvısı
Na ⁺ (mmol/L)	153	135-150
K ⁺ (mmol/L)	4.7	2.6-3.0
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.3	1.0-1.4
Mg ²⁺ (mmol/L)	0,6	1.2-1.5
Cl ⁻ (mmol/L)	110	115-130
Protein (g/L)	60-80	0,15-0,45
Glikoz (mmol/L)	3,9-5,5	2.8-4.4
pH	7.4	7.3
Osmolalite (mOsm/kg H ₂ O)	290	290

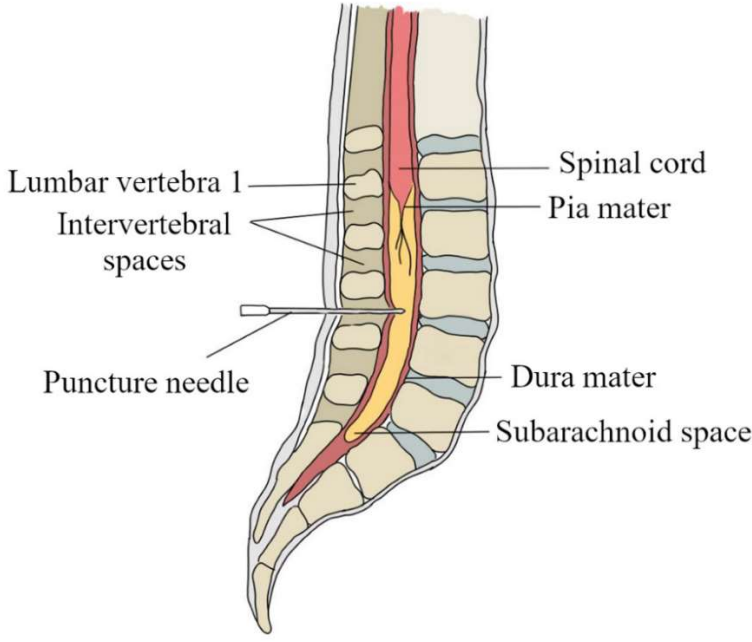
Açıklamaları: Ca^{2+} —kalsiyum iyonları; Cl^{-} —klorür iyonları; H^{+} —hidrojen iyonları; H_2O — hidrojen monoksit, su; K^{+} —potasyum iyonları; Mg^{2+} —magnezyum iyonları; Na^{+} — sodyum iyonları; $pH = -\log^{[H^{+}]}$

2.4. SPİNAL ANESTEZİ

Yetişkin omurgası toplamda 33 vertebradan oluşur. Bunlar; 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbal, 5 sakral ve 4 koksigeal vertebradır [68]. Spinal anestezi için en sık tercih edilen ve güvenilir aralık L_{3-4} ve L_{4-5} dir. Gebeliğin başlamasıyla meydana gelen değişikliklerle birlikte vertebra anatomisinde de değişiklikler izlenir [69]. Gebelikte lomber lordoz artışı ve uterusun büyüüp pelvisin öne doğru rotasyonu nedeniyle kristalar arasındaki çizgi L_4 seviyesinden daha yukarıda L_2-L_3 intervertebral aralığına denk gelir. Özellikle obez gebelerde spinöz çıkıntılar ve krista iliakaların palpasyonu zorlaşmakta, ek olarak bu durumlara ödem eşlik ettiğinde ise imkansız olabilmektedir [70].

Her iki iliak kemiğin en yüksek noktaları boyunca çizilen hayali yatay çizgiye Tuffier çizgisi denir. Bu çizgi L_4 ün gövdesini veya L_4-L_5 intervertebral aralığın denk gelmektedir ve spinal anestezi için uygun intervertebral aralık belirlenmesinde kullanılır. Hastaların cinsiyet, vücut kitle indeksi, yaş gibi birçok faktör bu çizginin yerini değiştirebilir [71-73]. Gebede spinal anesteziyi kolaylaştıran yöntem ise hastanın operasyon masasına yan oturup bacaklarını aşağıya yere doğru sarkıtarak lomber intervertebral aralığın genişlemesini sağlayan lateral eğim tekniğidir [74]. Spinal anestezi subaraknoid aralığa lokal anestezi enjeksiyonu ile yapılır. Spinal anestezi sonucu istenen motor ve duyuşal, istenmeyen sempatik blokaj oluşur [75].

Beyin omurilik sıvısı kimyasal ve fiziksel analizleri genellikle alındıktan sonraki 2 saat içinde gerçekleştirilir [76].



Şekil 2. Spinal anestezi uygulandığı bölgeyi gösteren şekil. Spinal anesteziyi gerçekleştirmek için 3. ve 4. veya 4. ve 5. Lomber vertebralar arasına bir delme iğnesi yerleştirilmelidir. Daha sonra iğne beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşluğa batırılır [65].

2.5. FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI

FGR gebeliklerin %5 ila %10'unu etkileyen bir durumdur. Aynı zamanda perinatal mortalitenin en sık 2. nedenidir [77]. FGR ultrasonografik olarak tahmin edilen ağırlığın veya karın çevresinin (AC) 10. persantilden küçük olması olarak tanımlanır [78]. FGR, önemli kısa ve uzun vadeli komplikasyonlara yol açabilen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen bir fetal patolojidir [79].

2.5.1. Etyoloji

Multifaktöriyel olmakla birlikte üç bölümde incelenebilir. Fetal nedenler, maternal nedenler ve uteroplasental nedenler bazen birden çok neden iç içe olabilir [77].

A. Fetal: %5-10'undan fetal enfeksiyonlar sorumludur. En sık sitomegalovirus ve toksoplazmadır. %5-20'sinde kromozomal bozukluklar görülür. En sık trizomi 13, 18, 21 izlenir. Çoğul gebeliklerin %15-30'unda FGR gelişir. Çoğul gebeliklerde gebeliğin 28-30. haftasına kadar büyüme normal takip edilirken bu haftadan sonra %15-20'lik bir düşüş izlenir. Nadirde olsa metabolizma hastalıkları izlenebilir [77, 79].

B. Maternal: Kronik hastalıklar uteroplasental – fetal kan akışını olumsuz yönde etkileyip FGR'ye neden olabilir. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, diyabet, sistemik lupus eritematozus, böbrek hastalıkları, şiddetli anemi, hiperhomosisteinemi, trombofili FGR ile ilişkilidir [77, 79].

Uyuşturucu kullanımı, karbonmonoksite maruz kalma, sigara kullanımı veya pasif içicilik, ilaç kullanımı (antiepileptik, antineoplastik, bazı antikoagülanlar vb.) FGR'nin önlenabilir etyolojik faktörleri arasındadır. Tüketilen sigara sayısı ile FGR şiddeti arasında doğrudan bir ilişki gösterilmiştir [77, 80].

C. Uteroplasental: Plasental anomaliler (sirkumvallat plasenta, plasental mezenkimal displazi vs.), umbilikal kordon anomalileri (tek arter, kord insersiyonu vs.)[79, 81].

2.5.2. Sınıflandırılması

FGR'nin yönetimi bulguları ve sonuçları açısından birbirinden önemli ölçüde farklılık gösteren 2 farklı fenotipi vardır. Bunlar erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı FGR'dir. %80 geç başlangıçlı FGR görülür [82, 83].

A. Erken başlangıçlı (simetrik) FGR

%20 ila %30'unu oluşturur. 32. haftadan daha önce başlangıçlıdır. Daha şiddetlidir ve geç başlangıçlı FGR'ye göre anormal umbilikal arter Doppleri ile ilişkilidir. Preeklampsi ile daha sık birlikteliği vardır.

B. Geç başlangıçlı (asimetrik) FGR

%70 ila %80'ini oluşturur. 32. gebelik haftasından sonra başlangıçlıdır. Daha hafiftir ve erken başlangıçlı FGR'ye göre preeklampsi ile daha az ilişkili olup normal umbilikal arter Doppler ile ilişkilidir. Büyüme orantısızdır, baş çevresi korunurken karın çevresinde azaldığı izlenir [79, 82, 84].

2.5.3 Tanı Kriterleri

FGR'nin yanlış pozitif ve yanlış negatif tanı olasılığını azaltmak için 2016 yılında yayınlanan International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) derneğine göre, fetal boyutun ölçümleri (EFW ve AC) ile umbilikal, uterin ve orta serebral arterlerdeki anormal Doppler bulgularının bir kombinasyonunu içermektedir [84].

Tablo 4. ISUOG'a göre FGR Tanı Kriterleri [84, 85]

Erken Başlangıçlı (<32 hafta)	Geç Başlangıçlı (>32 hafta)
<ul style="list-style-type: none">➤ AC veya EFW <3p ya da➤ AC veya EFW <10p ve aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi➤ Ut-A PI >95p veya➤ UA PI >95p	<ul style="list-style-type: none">➤ AC veya EFW <3p ya da aşağıdakilerden ikisi➤ AC veya EFW <10p➤ AC/EFW değişiminin büyüme eğrisindeki 2 çeyreği geçmesi➤ CPR<5p veya UA-PI>95p

p, persentil; AC, karın çevresi; EFW, tahmini fetal ağırlık; UA-PI, Umbilikal arter pulsatil index; UtA-PI, Uterin arter pulsatil index; CPR, serebroplasental oran.

2.5.4. Patofizyolojisi

Fetüste vücut yağı ve kas kütlesi azalır, bu da deri altı yağın azalmasına, aynı zamanda vücuttaki protein içeriğinin azalmasına neden olur. Plasental yetmezlik nedeniyle besinlerin anneden fetüse geçişindeki azalma karaciğer ve kaslarda glikojenin daha az depolanmasına neden olur. Fetüs stres altında olmaya devam etmediği sürece, kan akışı daha az hayati organlardan öncelikli organlara yönlendirilir [79].

2.5.5. Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi

A. Öykü: Maternal öykü alınıp risk faktörleri değerlendirilmelidir [79]. Genelde gebelik son adet tarihine göre belirlenir, ancak bu bazı durumlarda güvenilir olmaz. Gebelik haftası ultrasonografi ile teyit edilip belirlenmelidir [86].

B. Fizik muayene: Ulaşım kolaylığı olan fundal yükseklik ölçümü, fetal büyüme kısıtlamasının taranması kullanışlıdır [87]. ACOG her prenatal kontrol öncesi seri fundal ölçüm yapılmasını önermektedir [88].

C. Ultrasonografi: Gebelik yaşının belirlenmesindeki en güvenilir yöntem, 8-14 haftalık dönemde bakılan ultrasonografi ile fetal baş-popo mesafesi (CRL) ölçülmesidir. CRL 84 mm'yi aştığında ve son adet tarihine güven olmaması durumunda FL (femur uzunluğu) ile birlikte veya FL olmadan HC (baş çevresi) kullanılmalıdır [86]. Tahmini fetal ağırlık (EFW), en sık ölçülen parametreler ölçülüp çeşitli formüllerle tahmin edilir. Bu parametreler biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğudur (FL) [86].

D. Doppler Ultrasonografi: İnvaziv olmayan bu yöntem plasental yetmezlik belirtilerinin ve hipoksi sırasında meydana gelen fetal hemodinamik değişikliklerin tespiti için kullanılır. Uterin arterler (maternal dolaşımı), umbilikal arterler (feto-plasental dolaşım) ve diğer fetal damarlar (serebal arter, venöz duktus venozus vs.) kullanılarak analizler yapılabilir. Doppler kullanılarak, perinatal mortaliteyi ve iyatrojenik prematüriteyi ve komplikasyonlarını önemli bir miktarda azalttığı bililmektedir [77].

2.5.6. Tarama

Düşük riskli gebeliklerde üçüncü trimester ultrasonografisi ile rutin tarama önerilmemektedir [88]. ACOG, her antenatal ziyaret sırasında seri fundal yükseklik yapılmasını önermektedir. Fundal yüksekliğin gebelik haftasından 3 cm daha az olması durumunda seri ultrasonografi ile değerlendirilmelidir [79].

Ultrasonografik taramanın, 35+0 ile 36+6 hafta arasında yapılması durumunda 31+0 ile 33+6 hafta arasında yapılmasına göre FGR'yi daha iyi tahmin ettiği gösterilmiştir [89].

2.5.7 Öneriler

Değiştirilebilir risk faktörleri değerlendirilip giderilmelidir, bu risk faktörlerinden biri olan sigara içmek kanıtlanmış bir FGR nedeni olup bırakılması için gerekli yönlendirilmeler yapılmalıdır [79, 90]. Preeklampsi için risk faktörleri olmadığında aspirin önerilmemektedir [91].

3) GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmamızda Mart 2023-Ekim 2023 ayları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvuran spinal anestezi uygulanarak sezaryen ile doğum yapan dahil olma kriterlerine uygun 61 gebe dahil edildi. Çalışmamızda hastadan alınan BOS örnekleri Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 3.3.2023 tarih ve 2023/4229 sayılı kararına uygun olarak toplanmıştır.

Hastalar operasyon öncesi çalışma hakkında sözel bilgilendirildi, imzalı onamları alındı arşivlendi. Hastalardan kan ve idrar tetkikleri istendi. NST (non-stres test) çekirilip vital bulguları kaydedildi. Hastalar ameliyathane masasına alınmadan prenatal anamnezi alınıp kaydedildi. Hastalar ameliyat odasına alındıktan sonra DII ve V5 elektrokardiyografi, pulse oksimetre ve non-invaziv kan basıncı ile standart monitörizasyon uygulandı. Uygun şartlar sağlandıktan sonra hasta oturtulup sırtı açıldı. Spinal anestezi uygulanacak bölge antiseptik solüsyon ile steril edildi. 25 Gauge Quincke uçlu spinal iğne ile subaraknoid boşluğa girildi. Berrak BOS akışı görüldükten sonra aseptik kurallara uyularak uygulanacak lokal anestezi madde miktarından daha az olacak şekilde 1 ml BOS incelenmek üzere Vacusera CAT serum Gel & Clot aktivator 5 cc'lik tüpe steril bir şekilde alındı. Hiç vakit kaybetmeden örnek biyokimya laboratuvarında gönderildi Roche Cobas 8000 Modelinin C 702 serisinde turbidimetrik yöntem kullanılarak çalışıldı. Yeterli duyu ve motor blok oluştuğu görüldükten sonra cerrahiye başlandı. Hasta ameliyat masasından kalkmadan BOS proteini sonucu öğrenildi. Postpartum yenidoğan hekiminden APGAR skoru alındı, hasta postpartum 6. haftasına kadar komplikasyon açısından takip edildi.

Vaka grubuna dahil etme kriterleri: 18 – 40 yaş arasındaki proteinürisi olan gebeler, spinal anestezi yapılacak gebeler,

Vaka grubuna dahil edilmeme kriterleri: 18 – 40 yaş arasında olmayan gebeler, onam vermeyen gebeler, çoğul gebelikler, su gelişi olan gebeler, böbrek hastalığı olan gebeler, hayatı tehdit eden acil endikasyonu ile sezaryene alınan gebeler, spinal anesteziye engel olan durumlar, uzun süreli ilaç kullanım öyküsü olanlar, psikiyatrik tanı veya ilaç kullanımı olanlar

Kontrol grubuna dahil etme kriterleri: 18 – 40 yaş arasındaki proteinürisi olmayan gebeler, ek hastalığı olmayan gebeler, spinal anestezi alacak olan gebeler

Kontrol grubuna dahil etmeme kriterleri: 18 – 40 yaş arasında olmayan gebeler, onam vermeyen gebeler, çoğul gebeler, ek hastalığı olan gebeler, hayatı tehdit eden acil endikasyonu ile sezaryene alınan gebeler, spinal anesteziye engel olan durumlar

4) İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada, SPSS Statistics 26 programı kullanılarak aşağıdaki istatistiksel yöntemler uygulanmıştır. Verilerin normal dağılımının test edilmesi için histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar için, veriler normal dağılıma uyuyorsa independent t testi, uymuyorsa Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki kare testi kullanılmıştır. Spot idrar ve BOS proteininin diğer parametrelerle ilişkisinin araştırılmasında Spearman korelasyon analizi, FGR'yi etkileyen parametrelerin değerlendirilmesinde binary logistik regresyon analizi, BOS proteinin NICU'yu öngörmedeki performansının değerlendirilmesinde ROC analizi kullanılmıştır.

5) BULGULAR

Çalışmamızda Mart 2023-Ekim 2023 ayları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvuran spinal anestezi uygulanarak sezaryen ile doğum yapan dahil olma kriterlerine uygun ve bilgilendirme onam formunu okuyup imzalayan 61 gebe dahil edildi.

Tablo 5. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellik	Ortalama \pm SD	Median (Min - Max)
Yaş	28,1 \pm 5,9	28 (18 - 40)
Gravida	2,57 \pm 1,5	2 (1 - 8)
Parite	1,3 \pm 1,2	1 (0 - 4)
Yaşayan	1,14 \pm 1,06	1(0 - 4)
Gebelik haftası	37,5 \pm 2,2	38,4 (27 - 41)

Tablo 5, çalışmaya dahil olan tüm hastaların sosyodemografik özelliklerini özetlemektedir. Tabloya göre, hastaların ortalama yaşı 28,1 \pm 5,9 ve yaş aralığı 18 ile 40 arasındadır. Hastaların ortalama gebelik sayısı 2,57 \pm 1,5 ve gebelik sayısı aralığı 1 ile 8 arasındadır. Hastaların ortalama parite sayısı 1,3 \pm 1,2 ve parite sayısı aralığı 0 ile 4 arasındadır. Hastaların ortalama yaşayan çocuk sayısı 1,14 \pm 1,06 ve yaşayan çocuk sayısı aralığı 0 ile 4 arasındadır. Hastaların ortalama gebelik haftası 37,5 \pm 2,2 ve gebelik haftası aralığı 27 ile 41 arasındadır.

Tablo 6. Tüm hastaların gebelikteki başvuru nedenleri, klinik özellikleri, ilaç kullanımı ve sezaryen nedenleri

Başvuru nedeni	Sancı	21 (% 34,4)	
	Rutin kontrol	28 (% 45,9)	
	Tansiyon yüksekliği	5 (% 8,2)	
	Kanama	4 (% 6,6)	
	Baş ağrısı	1 (% 1,6)	
	Bebek Hareketlerinde azalma	1 (% 1,6)	
	Su gelişi	1 (% 1,6)	
Kullandığı ilaç	Demir	47 (% 77)	
	Multivitamin	39 (% 63,9)	
	D vitamini	47 (% 77)	
	Levotiroksin sodyum	3 (% 4,9)	
	Omega	5 (% 8,2)	
	Magnezyum	5 (% 8,2)	
	Ecopirin	4 (% 4,4)	
	Levemir - Novarapid	2 (% 3,3)	
Sezaryen Nedeni	Eski sezaryen	31 (% 50,8)	
	Sefalopelvik uyumsuzluk	9 (% 14,8)	
	Preeklampsi	4 (% 6,6)	
	Makat	3 (% 4,9)	
	Geçirilmiş zor doğum	3 (% 4,9)	
	Diğer	11 (% 18)	
Gebelikte özellik	Preeklampsi	7 (% 11,5)	
	Fetal büyüme kısıtlılığı	5 (% 8,2)	
	Oligohidroamniyoz	2 (% 3,3)	
	Diğer	8 (% 13,1)	
Tansiyon/ sistol		114,01 ± 14,4	110 (90 – 160)
Tansiyon/ diastol		73,03 ± 10,7	70 (60 – 110)
Tansiyon ilacı kullanımı- Alfamet		8 (% 13,1)	
Tansiyon ilacı kullanımı- Adalat		1 (% 1,6)	
Tansiyon ilacı kullanımı- Norvasc		1 (% 1,6)	
Prodromal semptom	Baş ağrısı	7 (% 11,5)	
	Bulanık görme	1 (% 1,6)	
Kortikosteroid	Tek doz	3 (% 4,9)	
	Çift doz	14 (% 23)	
Magnezyum	Yükleme	2 (% 3,3)	
	İdame	3 (% 4,9)	

Tablo 6, çalışmaya dahil olan tüm hastaların klinik özelliklerini özetlemektedir. Tabloya göre, hastaların başvuru nedenleri arasında sancı 21 (%34,4), rutin kontrol 28 (%45,9),

tansiyon yüksekliği 5 (%8,2), kanama 4 (%6,6), baş ağrısı 1 (%1,6), bebek hareketlerinde azalma 1 (%1,6) ve su gelişi 1 (%1,6) yer almaktadır. Hastaların kullandıkları ilaçlar arasında demir 47 (%77), multivitamin 39 (%63,9), D vitamini 47 (%77), levotiroksin sodyum 3 (%4,9), omega 5 (%8,2), magnezyum 5 (%8,2), ecopirin 4 (%4,4) ve levemir-novarapid 2 (%3,3) yer almaktadır. Sezaryen nedenleri arasında eski sezaryen 31 (%50,8), sefalopelvik uyumsuzluk 9 (%14,8), preeklampsi 4 (%6,6), makat prezentasyon 3 (%4,9), geçirilmiş zor doğum 3 (%4,9) ve diğer 11 (%18) yer almaktadır. Gebelikte özellikler arasında preeklampsi 7 (%11,5), fetal büyüme kısıtlılığı 5 (%8,2), oligohidroamniyoz 2 (%3,3) ve diğer 8 (%13,1) yer almaktadır. Hastaların tansiyon değerlerinin ortalama sistol değeri $114,01 \pm 14,4$ mmHg ve ortalama diyastol değeri $73,03 \pm 10,7$ mmHg'dir. Hastaların 8 (%13,1)'inde tansiyon ilacı olarak alfamet, 1 (%1,6)'inde adalat, 1 (%1,6)'inde ise norvasc kullanımı mevcuttur. Hastaların 7 (%11,5)'sinde preeklampsi prodromal semptomlarından baş ağrısı mevcutken, 1 (%1,6)'inde ise bulanık görme yer mevcuttu. Hastaların 14 (%23)'üne kortikosteroid tedavisi çift doz, 3 (%4,9)'nde ise tek doz uygulanmıştır. Magnezyum tedavisi 2 (%3,3)'sinde yükleme, 3 (%4,9)'ünde ise idame olarak uygulanmıştır.

Tablo 7. Tüm hastaların laboratuvar sonuçları

BOS protein değeri		$15,09 \pm 6,2$	14,3 (4 – 32,1)
Hemoglobin		$12,12 \pm 1,4$	12,4 (9,4 – 15,2)
Platelet ($\times 10^3$)		$242,39 \pm 125,8$	233 (112- 1102)
Alanin aminotransferaz (ALT)		$17,88 \pm 6,1$	16 (8 - 34)
Aspartat transferaz (AST)		$11,85 \pm 5,8$	10 (5 -38)
Laktat dehidrogenaz (LDH)		$235,96 \pm 69,2$	224 (107- 553)
Albumin		$35,11 \pm 3,3$	35,4 (24,3 – 44,5)
Üre		$17,10 \pm 9,3$	14,9 (7,7 – 60,4)
Kreatinin		$0,55 \pm 0,1$	0,5 (0,3 – 1,02)
Ürik asit		$4,8 \pm 1,7$	4,4 (2,3 – 13,4)
INR		$0,98 \pm 0,06$	0,9 (0,8 – 1,1)
Tam idrar tetkikinde	Lökosit	28 (% 45,9)	
	Eritrosit	7 (% 11,5)	
	Protein	12 (% 19,7)	
	Glukoz	1(% 1,6)	

Tablo 7, BOS protein değerinin $15,09 \pm 6,2$ (aralık: 4 – 32,1) olduğunu göstermiştir. Hemogloblin seviyesi $12,12 \pm 1,4$ (aralık: 9,4 – 15,2) ve platelet sayısı $242,39 \pm 125,8 \times 10^3$ (aralık: 112- 1102 $\times 10^3$) olarak bulunmuştur. Alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi $17,88 \pm 6,1$ (aralık: 8 - 34), aspartat transferaz (AST) seviyesi $11,85 \pm 5,8$ (aralık: 5 -38) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi $235,96 \pm 69,2$ (aralık: 107- 553) olarak ölçölmüştür. Albumin seviyesi $35,11 \pm 3,3$ (aralık: 24,3 – 44,5), üre seviyesi $17,10 \pm 9,3$ (aralık: 7,7 – 60,4), kreatinin seviyesi $0,55 \pm 0,1$ (aralık: 0,3 – 1,02) ve ürik asit seviyesi $4,8 \pm 1,7$ (aralık: 2,3 – 13,4) olarak belirlenmiştir. INR değeri ise $0,98 \pm 0,06$ (aralık: 0,8 – 1,1) olarak bulunmuştur. Tam idrar tetkikinde lökosit oranı %45,9 (28), eritrosit oranı %11,5 (7), protein oranı %19,7 (12) ve glukoz oranı %1,6 (1) olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 8. Tüm hastaların yenidoğan sonuçları

Non- stres test	Kategori 1	57 (% 93,4)	
	Kategori 2	4 (% 6,6)	
Yenidoğan yatışı		17 (% 27,9)	
Yenidoğan yatış endikasyonu	Solunum sıkıntısı	11 (% 18)	
	Beslenememe	6 (%9,8)	
	Prematürite, NEC, sepsis	1(% 1,6)	
APGAR	1.Dakika	$6,01 \pm 0,9$	6 (4 - 8)
	5. dakika	$7,06 \pm 0,8$	7 (5 – 9)
	10.dakika	$8,13 \pm 0,8$	8 (6 – 10)

Tablo 8 tüm hastaların yenidoğan sonuçlarını içermektedir. Non-stres test sonuçlarına göre, hastaların %93,4'ü (57 hasta) kategori 1 NST'ye ve %6,6'sı (4 hasta) kategori 2 NST'ye sahiptir. Yenidoğan yatışı gerektiren hasta sayısı 17 (%27,9) olarak bulunmuştur. Yenidoğan yatış endikasyonları arasında solunum sıkıntısı %18, (11 hasta), beslenememe %9,8, (6 hasta) ve prematürite, NEC, sepsis %1,6, (1 hasta) yer almaktadır. APGAR skorlarına bakıldığında, 1. dakikada ortalama skor $6,01 \pm 0,9$ (aralık: 4 - 8), 5. dakikada ortalama skor $7,06 \pm 0,8$ (aralık: 5 – 9) ve 10. dakikada ortalama skor $8,13 \pm 0,8$ (aralık: 6 – 10) olarak belirlenmiştir.

Tablo 9. Proteinüri Durumuna Göre Gebelerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırması

Özellik	Proteinüri negatif(n=31)	Proteinüri pozitif(n=30)	p-değeri
Yaş	26,77 ± 5,69	29,50 ± 5,98	0,073
Gravida	2 (1 – 5)	2 (1 – 8)	0.824
Parite	1 (0 – 4)	1 (0 – 4)	0.946
Yaşayan	1 (0 – 4)	1 (0 – 4)	0.501
Gebelik haftası	37,87 ± 2,09	36,97 ± 2,31	0.115
Şikayet ile başvurma oranı	13 (%41,9)	20 (%66,7)	0,053

Tablo 9’da, proteinüri negatif ve pozitif olan hastalar arasında sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırmalar sunmaktadır. İlk olarak, yaş açısından bakıldığında, proteinüri negatif olan hastaların yaş ortalaması $26,77 \pm 5,69$ iken, proteinüri pozitif olan hastaların yaş ortalaması $29,50 \pm 5,98$ ’dir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,073$). Gravida ve parite açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Proteinüri negatif ve pozitif olan hastaların gravida medyanları sırasıyla 2 (aralık: 1 – 5) ve 2 (aralık: 1 – 8) iken, parite medyanları her iki grupta da 1 (aralık: 0 – 4) olarak bulunmuştur (gravida için $p=0,824$, parite için $p=0,946$). Ayrıca, yaşayan çocuk sayısı açısından da her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,501$). Gebelik haftası açısından, proteinüri negatif olan hastaların ortalama gebelik haftası $37,87 \pm 2,09$ iken, proteinüri pozitif olan hastaların ortalama gebelik haftası $36,97 \pm 2,31$ ’dir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,115$). Şikayet ile başvurma oranlarına bakıldığında, proteinüri negatif olan hastaların %41,9’u (13 hasta) ve proteinüri pozitif olan hastaların %66,7’si (20 hasta) şikayetleri nedeniyle başvurmuştur. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,053$).

Tablo 10. Proteinüri Durumuna Göre Gebelerin Klinik Özelliklerinin ve Tedavi Yaklaşımlarının Karşılaştırılması

Özellik		Protenüri negatif(n=31)	Protenüri pozitif(n=30)	p-değeri
Kullandığı ilaç	Demir	27 (%87)	28 (%93,3)	0,414
	Multivitamin	23 (% 74,1)	23 (%76,7)	0,877
	D vitamini	25 (%80,6)	27 (%90,0)	0,305
	Levotiroksin sodyum	3 (%9,7)	0 (%0,0)	0,081
	Omega	2 (%6,5)	3 (%10,0)	0,614
	Magnezyum	0 (%0,0)	3 (%10)	0,070
	Ecopirin	0 (%0,0)	2 (% 6,7)	0,144
	Levemir - Novarapid	0 (%0,0)	2 (%6,7)	0,144
Sezaryen Nedeni	Eski sezaryen	15(%48,4) ^a	16 (%53,3) ^a	0,59
	Sefalopelvik uyumsuzluk	3 (%9,7) ^a	6 (%20,0) ^a	
	Preeklampsi	0 (%0,0) ^a	4 (%13,4) ^b	
	Makat	3 (%9,7) ^a	0 (%0,0) ^a	
	Geçirilmiş zor doğum	2 (%6,5) ^a	1 (%3,3) ^a	
	Diğer	8 (%25,8) ^a	3 (%10,0) ^a	
Gebelikte özellik	Preeklampsi	0 (%0,0)	7 (%23,3)	0,004
	Fetal büyüme kısıtlılığı	0 (%0,0)	5 (%16,7)	0,018
	Oligohidroamniyoz	0 (%0,0)	2 (%6,7)	0,144
	Diğer	4 (%12,9)	4 (%13,3)	0,960
Tansiyon/ sistol		108,71± 9,22	119,50± 16,78	0,003
Tansiyon/ diastol		70,00± 7,75	76,17± 12,50	0,025
Tansiyon ilacı kullanımı- Alfamet		1 (%3,2)	7 (%23,3)	0,020
Tansiyon ilacı kullanımı- Adalat		0 (%0,0)	1 (%3,3)	0,305
Tansiyon ilacı kullanımı- Norvasc		0 (%0,0)	1 (%3,3)	0,305
Prodromal semptom	Baş ağrısı	0 (%0,0)	7 (%23,3)	0,004
	Bulanık görme	0 (%0,0)	1 (%3,3)	0,305
Kortikosteroid kullanımı		5 (%16,0)	12 (%40,0)	0,120
Kortikosteroid	Tek doz	0 (%0,0)	3 (%10,0)	0,071
	Çift doz	5 (%16,1)	9 (%30,0)	0,198
Magnezyum tedavisi		0 (%0,0)	3 (%10,0)	0,071

Tablo 10'da proteinüri negatif ve pozitif olan hastalar arasında klinik ve obstetrik özellikler açısından karşılaştırmalar sunmaktadır. İlk olarak, kullandıkları ilaçlar açısından, proteinüri negatif olan hastaların %87'si (27 hasta) demir, %74,1'i (23 hasta) multivitamin, %80,6'sı (25 hasta) D vitamini, %9,7'si (3 hasta) levotiroksin sodyum ve %6,5'i (2 hasta) omega kullanmıştır. Proteinüri pozitif olan hastaların %93,3'ü (28 hasta) demir, %76,7'si (23 hasta) multivitamin, %90,0'sı (27 hasta) D vitamini, %10'u (3 hasta) magnezyum, %6,7'si (2 hasta) ecopirin ve %6,7'si (2 hasta) levemir - novarapid kullanmıştır. Bu farklar, demir (p=0,414), multivitamin (p=0,877), D vitamini (p=305), levotiroksin sodyum (p=0,081), omega (p=0,614), magnezyum (p=0,070) , ecopirin (p=0,144), levemir-novarapid (p=0,144) kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamsızdır.

Sezaryen nedenleri açısından, proteinüri negatif olan hastaların %48,4'ü (15 hasta) eski sezaryen, %9,7'si (3 hasta) sefalopelvik uyumsuzluk, makat prezentasyon %9,7'i (3 hasta), %6,5'i (2 hasta) geçirilmiş zor doğum ve %25,8'i (8 hasta) diğer nedenlerle sezaryen olmuştur. Proteinüri pozitif olan hastaların %53,3'ü (16 hasta) eski sezaryen, %20,0'sı (6 hasta) sefalopelvik uyumsuzluk, %13,4'ü (4 hasta) preeklampsi, %3,3 (1 hasta) geçirilmiş zor doğum ve %10,0'ı (3 hasta) diğer nedenlerle sezaryen olmuştur. Ancak, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,59).

Gebelikte özellikler açısından, proteinüri negatif olan hastaların %12,9'unda (4 hasta) diğer özellikler bulunurken, proteinüri pozitif olan hastaların %23,3'ünde (7 hasta) preeklampsi, %16,7'sinde (5 hasta) fetal büyüme kısıtlılığı, %6,7'sinde (2 hasta) oligohidroamniyoz ve %13,3'ünde (4 hasta) diğer özellikler bulunmuştur. Bu farklar, preeklampsi (p=0,004) ve fetal büyüme kısıtlılığı (p=0,018) açısından istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tansiyon değerleri açısından, proteinüri negatif olan hastaların sistolik tansiyon ortalaması $108,71 \pm 9,22$, diastolik tansiyon ortalaması $70,00 \pm 7,75$ iken, proteinüri pozitif olan hastaların sistolik tansiyon ortalaması $119,50 \pm 16,78$, diastolik tansiyon ortalaması $76,17 \pm 12,50$ 'dir. Bu farklar, hem sistolik (p=0,003) hem de diastolik (p=0,025) tansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlıdır. Tansiyon ilacı kullanımını açısından, proteinüri negatif olan hastaların %3,2'si (1 hasta) alfamet kullanırken, proteinüri pozitif olan hastaların %23,3'ü (7 hasta) alfamet, %3,3'ü (1 hasta) adalat ve %3,3'ü (1 hasta) norvasc kullanmıştır. Bu fark, alfamet kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,020).

Prodromal semptomlar açısından, proteinüri pozitif olan hastaların %23,3'ü (7 hasta) baş ağrısı ve %3,3'ü (1 hasta) bulanık görme şikayetiyle başvurmuştur. Protein negatif grupta prodromal semptomlara rastlanmamıştır. Bu fark, baş ağrısı açısından istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004).

Kortikosteroid kullanımı açısından, proteinüri negatif olan hastaların %16,1'i (5 hasta) kortikosteroidi çift doz kullanırken tek doz kullanılan hasta olmamıştır. Proteinüri pozitif olan hastaların %40,0'ı (12 hasta) kortikosteroid kullanmıştır. Bunlardan %30 (9 hasta) çift doz kullanmışken, %10 (3 hasta) tek doz steroid kullanmıştır. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,120).

Magnezyum tedavisi açısından, proteinüri negatif olan hastaların hiçbiri (%0,0) magnezyum tedavisi almamışken, proteinüri pozitif olan hastaların %10,0'u (3 hasta) magnezyum tedavisi almıştır. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,071).

Tablo 11. Proteinüri Durumuna Göre Gebelerin Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Özellik	Protenüri negatif(n=31)	Protenüri pozitif(n=30)	p-değeri
BOS protein değeri	14,18± 5,18	16,05± 7,08	0,242
İdrarda protein/kreatinin oranı	0,16 (0,11 – 0,28)	0,56 (0,31 – 4,50)	0,001
Hemoglobin	12,18± 1,52	12,06± 1,39	0,748
Platelet (bin)	228,19± 53,49	257,07± 171,40	0,375
Alanin aminotransferaz (ALT)	17,97± 5,73	17,80± 6,59	0,916
Aspartat transferaz (AST)	11,77± 4,26	11,93± 7,29	0,917
Laktat dehidrogenaz (LDH)	219,29± 55,29	253,20± 78,47	0,055
Albumin	35,70± 2,30	34,52± 4,08	0,166
Üre	13,78± 4,17	20,55± 11,86	0,004
Kreatinin	0,52± 0,09	0,59± 0,17	0,035
Ürik asit	4,44± 1,80	5,20± 1,71	0,095

Tablo 11'de proteinüri negatif ve pozitif olan hastalar arasında belirli özellikler açısından karşılaştırmalar sunmaktadır. İlk olarak, BOS protein değeri açısından bakıldığında, proteinüri

negatif olan hastaların BOS protein değeri $14,18 \pm 5,18$ iken, proteinüri pozitif olan hastaların BOS protein değeri $16,05 \pm 7,08$ 'dir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,242$).

İdrarda protein/kreatinin oranı açısından, proteinüri negatif olan hastaların oranı 0,16 (aralık: 0,11 – 0,28) iken, proteinüri pozitif olan hastaların oranı 0,56 (aralık: 0,31 – 4,50)'dir. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$).

Hemoglobin, platelet, ALT, AST, LDH, albumin, ürik asit değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Üre değerleri açısından, proteinüri negatif olan hastaların üre değeri $13,78 \pm 4,17$ iken, proteinüri pozitif olan hastaların üre değeri $20,55 \pm 11,86$ 'dır. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$). Kreatinin değerleri açısından, proteinüri negatif olan hastaların kreatinin değeri $0,52 \pm 0,09$ iken, proteinüri pozitif olan hastaların kreatinin değeri $0,59 \pm 0,17$ 'dir. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,035$).

Tablo 12. Proteinüri Durumuna Göre Gebelerin NST, Doğum Sonrası Klinik Sonuçlarının ve Yenidoğan Sonuçlarının Karşılaştırılması

Özellik		Protenüri negatif(n=31)	Protenüri pozitif(n=30)	p-değeri
Apgar	1.Dakika	6 (4 – 8)	6 (4 – 8)	0,727
	5. dakika	7 (5 – 9)	7 (5 – 9)	0,904
	10.dakika	8 (6 – 10)	8 (6 – 9)	0,305
Non- stres test	Kategori 1	29 (%96,8)	28 (%90,0)	0,285
	Kategori 2	1 (%3,2)	3 (%10,0)	
Postpartum komplikasyon	Atoni	4 (%12,9)	0 (%0,0)	0,111
	Dekolman	0 (%0,0)	1 (%3,3)	
	Hellp	0 (%0,0)	1 (%3,3)	
Yenidoğan yatışı		5 (%16,1)	12 (%40,0)	0,038
Yenidoğan yatış endikasyonu	Solunum sıkıntısı	4 (%12,9)	7 (%23,3)	0,289
	Beslenememe	1 (%3,2)	5 (%16,7)	0,078
	Prematürite, NEC, sepsis	0 (%0,0)	1 (%3,3)	0,305

Tablo 12’de, proteinüri negatif ve pozitif olan hastalar arasında belirli doğum sonrası parametreler açısından karşılaştırmalar sunmaktadır. Apgar skorları açısından, proteinüri negatif olan hastaların 1. dakika, 5. dakika ve 10. dakika Apgar skorları sırasıyla 6 (aralık: 4 – 8), 7 (aralık: 5 – 9) ve 8 (aralık: 6 – 10) iken, proteinüri pozitif olan hastaların 1. dakika, 5. dakika ve 10. dakika Apgar skorları sırasıyla 6 (aralık: 4 – 8), 7 (aralık: 5 – 9) ve 8 (aralık: 6 – 9)’dir. Ancak, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (1. dakika için $p=0,727$, 5. dakika için $p=0,904$ ve 10. dakika için $p=0,305$).

Non-stres test sonuçlarına bakıldığında, proteinüri negatif olan hastaların %96,8’i (29 hasta) Kategori 1 ve %3,2’si (1 hasta) Kategori 2 iken, proteinüri pozitif olan hastaların %90,0’ı (28 hasta) Kategori 1 ve %10,0’ı (3 hasta) Kategori 2’dir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,285$).

Postpartum komplikasyonlar açısından, proteinüri negatif olan hastaların %12,9’u (4 hasta) atoni yaşarken, proteinüri pozitif olan hastaların hiçbirinde (%0,0) atoni bulunmamıştır. Proteinüri pozitif olan hastaların %3,3’ü (1 hasta) dekolman ve %3,3’ü (1 hasta) HELLP yaşamıştır. Ancak, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,111$).

Yenidoğan yatışı gerektiren hasta sayısı açısından, proteinüri negatif olan hastaların %16,1’i (5 hasta) ve proteinüri pozitif olan hastaların %40,0’ı (12 hasta) yenidoğan yatışı gerektirmiştir. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,038$).

Yenidoğan yatış endikasyonları arasında solunum sıkıntısı, beslenememe ve prematürite, NEC, sepsis bulunmaktadır. Proteinüri negatif olan hastaların %12,9’u (4 hasta) solunum sıkıntısı ve %3,2’si (1 hasta) beslenememe nedeniyle yenidoğan yatışı gerektirmiştir. Proteinüri pozitif olan hastaların %23,3’ü (7 hasta) solunum sıkıntısı, %16,7’si (5 hasta) beslenememe ve %3,3’ü (1 hasta) prematürite, NEC, sepsis nedeniyle yenidoğan yatışı gerektirmiştir. Ancak, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (solunum sıkıntısı için $p=0,289$, beslenememe için $p=0,078$ ve prematürite, NEC, sepsis için $p=0,305$).

Tablo 13. BOS Protein ve Spot İdrar Değerleri ile Klinik ve Laboratuvar Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

		Bos protein	Spot
Spot	r	-0,014	1
	p	0,912	
Yaş	r	0,261	0,224
	p	0,042	0,083
Gebelik Haftası	r	0,105	-0,354
	p	0,423	0,005
Gravida	r	0,058	0,078
	p	0,659	0,549
Parite	r	0,122	0,019
	p	0,347	0,887
Sistol kan basıncı	r	0,007	0,493
	p	0,957	0,001
Diastol kan basıncı	r	-0,003	0,466
	p	0,979	0,001
Preeklampsi	r	0,168	0,678
	p	0,196	0,001
FGR	r	0,154	0,531
	p	0,235	0,001
Üre	r	-0,072	0,726
	p	0,584	0,001
Kreatinin	r	-0,105	0,534
	p	0,423	0,001
Yenidoğan yatışı	r	0,029	0,468
	p	0,823	0,001

Tablo 13’de Bos proteini ve spot idrardaki proteini belirli laboratuvar parametreleri ve klinik özellikler açısından korelasyon analizi verilmiştir. BOS protein ile spot protein arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. ($r=-0,014$, $p=0,912$). Yaş ile BOS protein arasında zayıf pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanırken ($r=0,261$, $p=0,042$), Yaş ile Spot idrar protein değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($r=0,224$, $p=0,083$). Gebelik haftası

ile Spot idrar değerleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0,354$, $p=0,005$). Gravida ve parite değerleri ile BOS protein ve Spot idrar değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Sistolik ve diastolik kan basıncı ile Spot idrar değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (sistolik kan basıncı için $r=0,493$, $p=0,001$; diastolik kan basıncı için $r=0,466$, $p=0,001$). Preeklampsi ve FGR durumu ile Spot idrar değerleri arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (preeklampsi için $r=0,678$, $p=0,001$; FGR için $r=0,531$, $p=0,001$). Üre ve kreatinin değerleri ile Spot idrar değerleri arasında anlamlı orta yüksek güçte pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (üre için $r=0,726$, $p=0,001$; kreatinin için $r=0,534$, $p=0,001$). Yenidoğan yatışı gerektiren hasta sayısı ile Spot idrardaki protein değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,468$, $p=0,001$).

Tablo 14. Fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) tahmini için çoklu regresyon analizi sonuçları

FGR tahmini için regresyon analizi tablosu				
		B	Exp(B)	Sig.
Değişkenler	Yaş	1,107	,122	0,407
	Preeklampsi	6,572	2,444	0,441
	Spot idrardaki protein	3,936	,609	0,024
	Gebelik haftası	,809	,260	0,414
	Gravida	1,577	,794	0,566
	Parita	,453	1,214	0,514
	Multivitamin kullanımı	1,061	1,791	0,974
	Constant	,371	9,409	0,916

Tablo 14 FGR tahmini için yapılan bir regresyon analizini göstermektedir. Her bir değişkenin FGR üzerindeki etkisini ölçmek için kullanılan B katsayıları, Exp(B) (odds oranları) ve p değerleri verilmiştir. Yaşın B katsayısı 1,107 ve p değeri 0,407'dir. Bu, yaşın FGR üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterir. Preeklampsinin B katsayısı 6,572 ve p değeri 0,441'dir. Bu, preeklampsi durumunun FGR üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterir.

Spot idrardaki proteinin B katsayısı 3,936 ve p değeri 0,024'tür. Bu, Spot idrardaki proteinin FGR üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu gösterir.

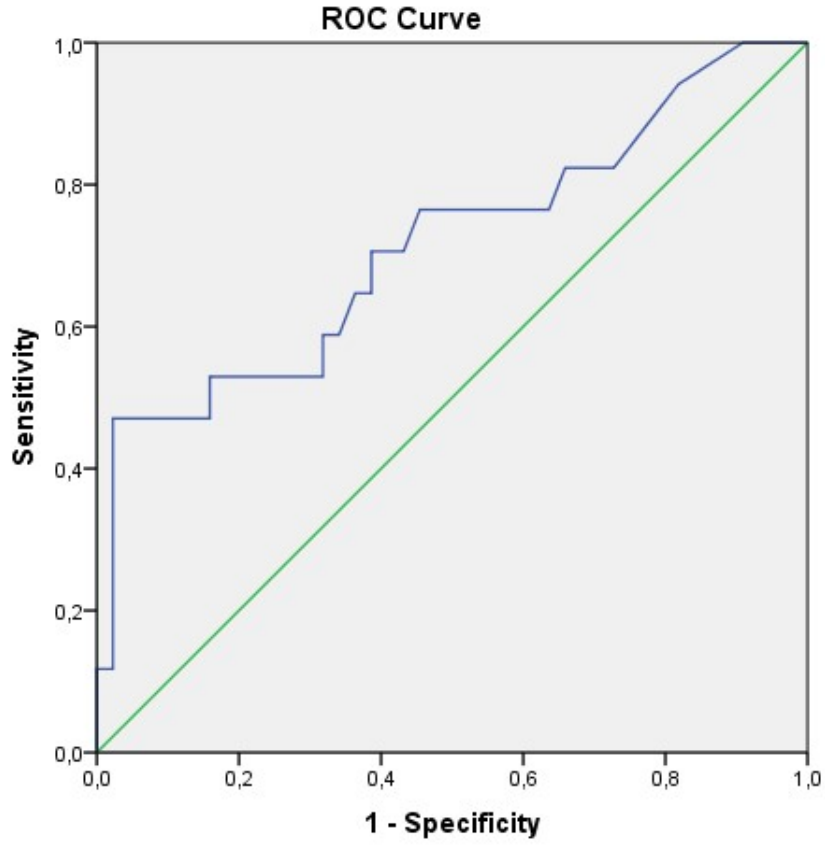
Gebelik Haftasının B katsayısı 0,809 ve p değeri 0,414'tür. Bu, gebelik haftasının FGR üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterir. Gravidanın B katsayısı 1,577 ve p değeri 0,566'dır. Bu, gravidanın FGR üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterir. Paritenin B katsayısı 0,453 ve p değeri 0,514'tür. Bu, paritenin FGR üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterir. Multivitamin kullanımının B katsayısı 1,061 ve p değeri 0,974'tür. Bu, multivitaminin FGR üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterir. Sonuç olarak, bu modelde sadece Spot idrardaki proteinin FGR üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmuştur.

Tablo 15. Spot idrar değerlerinin yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışımı öngörmek için ROC analizi sonuçları

Cutpoint (Spot idrar)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index	AUC
0.86	47.06%	93.18%	72.73%	82%	0.402	0.715
0.91	47.06%	95.45%	80%	82.35%	0.425	0.715
1.26	47.06%	97.73%	88.89%	82.69%	0.448	0.715

Tablo 15 ROC (Receiver Operating Characteristic) analizini göstermektedir. AUC, ROC eğrisinin altında kalan alanı ifade eder ve bu değer 0,715 (%95 Güven Aralığı: 0,557 - 0,872)'tir. Modelin p değeri 0,010'dir, bu da genellikle null hipotezinin reddedilmesi anlamına gelir. Yani, modelin performansı rastgele tahminden anlamlı olarak daha iyidir.

Örneğin, 0.86 kesme noktasında, duyarlılık %47.06, özgüllük %93.18, PPV %72.73, NPV %82, Youden indeksi 0.402, AUC 0.715'dir. Benzer şekilde, 0.91 kesme noktasında, duyarlılık %47.06, özgüllük %95.45, PPV %80, NPV %82.35, Youden indeksi 0.425, AUC 0.715'dir. Son olarak, 1.26 kesme noktasında, duyarlılık %47.06, özgüllük %97.73, PPV %88.89, NPV %82.69, Youden indeksi 0.448, AUC 0.715'dir.



Şekil 3. Spot idrarın yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışını öngören analiz

6) TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatür incelemesi, BOS protein seviyelerinin preeklampsi, eklampsi veya proteinüri ile ilişkisini araştıran çalışmaların sayısının sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, yaş ortalamaları ve sosyodemografik yapıları birbirine yakın olan toplam 61 gebe kadını dahil ederek, çalışmamızın güvenilirliğini artırmayı hedefledik. Ancak, acil durumlarda genel anestezi uygulanan hastalardan BOS örneği alınamaması, çalışmamızın sınırlılıklarından biridir.

Çalışmamızda, proteinüri pozitif olan ve proteinürisi olmayan gebe kadınlar arasında BOS protein değerleri açısından anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir.

Özkara ve meslektaşları, 2018 yılında gerçekleştirdikleri ve yaş aralığı 16-42 olan 100 preeklampsi tanılı hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmayı yayımlamışlardır. Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyan hastalar ile proteinüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuşlardır [92]. Van der Tuuk K ve arkadaşlarının 2014 yılında 1153 gebede yaptıkları çok merkezli derlemede antepartum dönemde proteinürisi olan gebelerin kötü neonatal sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir [93]. Çalışmamızda proteinüri durumu olan hastaları incelediğimizde, bu hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacının daha yüksek olduğunu belirledik. Bu bulgular, klinisyenlerin hasta yönetimindeki öngörülerini geliştirebilir. Spot idrar protein/kreatinin oranının kolaylıkla belirlenebilmesi, gebelerin doğuma alınmadan önce yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyup duymayacağını belirlenmesinde önemli bir araç olabilir. Bu, acil durumlar dışında hasta sevkinin planlanması açısından değerli bir bilgi sağlar.

Aynaoglu ve meslektaşları, 2022 yılında gerçekleştirdikleri retrospektif kohort çalışmalarında 1379 hastayı dahil etmişlerdir. Bu çalışmada, 24 saatlik idrarda ölçülen protein miktarları ile APGAR skorları arasında bir karşılaştırma yapmışlar ve proteinüri miktarının artışı ile APGAR skorlarının düşüşü arasında bir ilişki bulmuşlardır [94]. Ancak, kendi çalışmamızda, protein miktarı ile APGAR skorları arasında istatistiksel bir ilişki bulamadık. Bu durum, proteinüriyi belirlemek için kullandığımız spot idrarda protein/kreatinin yönteminin bir sonucu olabilir. Ayrıca, örneklem sayımızın nispeten küçük olması, bu tür bir ilişkinin belirlenmesini engellemiş olabilir.

Proteinürinin varlığını ispatlamak için 24 saatlik toplanan idrarda protein seviyesine bakmak altın standarttır. İdrarda protein/kreatinin oranının belirlenmesi, son zamanlarda literatüre giren bir yöntemdir. Bu yöntem, pratiklik açısından önemli bir avantaj sağlar çünkü

hızlı ve kolay bir şekilde uygulanabilir. Ancak, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların oluşabilme riski vardır [95, 96]. Çalışmamızda, proteinüri varlığını belirlemek amacıyla, pratik bir yaklaşım olarak hastalarımızın spot idrar örneklerinde protein/kreatinin oranını ölçümlemeyi tercih ettik.

Bramham ve meslektaşları, 2013 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada, 776 hastayı incelemişler ve proteinüri durumu olan gebelerde FGR durumunun daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir [97]. Dong ve meslektaşları, 2017 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada, 239 preeklampsi tanılı hastanın verilerini retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Bu analizde, 24 saatlik idrarda protein miktarı 5 g/L üzeri olan hastalar dışında, proteinüri miktarı ile FGR arasında bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir [98]. Çalışmamızda, literatürle paralel bir şekilde, spot idrarda protein/kreatinin oranının artışının, FGR riskini 3.9 kata kadar çıkardığını gözlemledik. Diğer gebelik komplikasyonlarının dışlandığı durumlarda, gebelerde FGR izlenmesi, olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. FGR tespit edilen hastalar ile büyüme persantili normal olan hastalar karşılaştırıldığında, fetal ölüm riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir [99]. Mortalite riskinin yanı sıra, morbidite riski de artmaktadır. FGR tanısı konulan bebeklerde, kaba motor yeteneklerde ve minör nörolojik fonksiyonlarda bozukluklar daha sık görülmektedir [100]. Kırsal ve tıbbi bakım hizmetlerine ulaşımın kısıtlı olduğu yerlerde, merkezi yerlerde gerçekleştirilen ileri düzey obstetrik ultrasonografiye erişim zorlukları nedeniyle, FGR tespiti yapılamayabilir ve bu durum kötü neonatal sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, spot idrarda protein/kreatinin değerinin önemi göz ardı edilmemelidir.

Ekiz ve arkadaşlarının 2015 yılında 157 hastayı dahil ettikleri retrospektif çalışmada proteinürisi olan hastaların %33 ünde preeklampsi geliştiğini göstermişlerdir [101]. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, proteinürisi olan 30 hastadan 7'sinde preeklampsi geliştiğini ve bu oranın %23 olduğunu tespit ettik. 20 haftadan büyük gebelik süresine sahip proteinürisi olan gebelerde, dışlanması gereken en önemli durum preeklampsi olmakla birlikte, gestasyonel izole proteinüri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Cimpa ve arkadaşlarının 2018 yılında 13 hasta ve 14 kontrol hastasından spinal anestezi sırasında almış oldukları BOS örneklerini SOMAscan ile analiz ettikleri çalışmada preeklampsi gebelerde bazı proteinlerin değiştiğini bulmuşlardır [7]. Çalışmamızda, klinik uygulamada kullanımı artırmak amacıyla, sonuçlarına daha kolay ulaşılabilecek olan BOS protein değerlerini inceledik. Kontrol grubumuzda yer alan 31 proteinürisi olmayan normotansif gebe ile proteinüri durumu olan ve 7'sine preeklampsi tanısı konulan 30 gebe arasında, BOS protein değerleri açısından yapılan karşılaştırmada, preeklampsi ile istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını tespit ettik. Çalışmamızda, çoğu merkezde uygulanabilir bir yöntem kullanmış olsak da, protein elektroforezi gibi daha ileri yöntemler de kullanılarak, preeklampsinin nörolojik belirtilerini öngörmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmek gerekir.

Mi Jung Kim ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmada preeklampsi tanısı alan 233 hastanın klinik kayıtlarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Yaş ile proteinüri arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır. Yani hasta yaşı azaldıkça proteinüri miktarının arttığını gözlemlemişlerdir. Masif proteinürili hastalarda kreatinin değerinin arttığını bulmuşlardır. [102]. Çalışmamızda, yaş ile proteinüri miktarı arasında herhangi bir korelasyon gözlemedik. Bu durum, hasta popülasyonumuzun özgün yapısından kaynaklanabilir. Özellikle, çalışmamızda izole proteinürisi olan hastaları dışlamamış olmamız, bu sonuca etki etmiş olabilir. Ayrıca, proteinürisi olan hastaların kreatinin ve üre değerlerinin yüksek olduğunu tespit ettik. Bu, böbrekteki endotel hasarına bağlı olarak proteinürisi olan hastalarda görülen bir durum olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, spot idrarda ölçülen proteinüri ile BOS protein değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığını tespit ettik. İdrarda protein değerlendirmesi, gebelerde rutin olarak yapılmalıdır. Bu, sadece preeklampsi riskini belirlemek için değil, aynı zamanda fetal sağlık durumu hakkında da önemli bilgiler sağlar. Proteinüri tespit edilen gebeler, fetal büyüme kısıtlılığı açısından dikkatlice izlenmelidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalı ve bu gereksinime göre gerekli hazırlıklar yapılmalıdır.

7) KAYNAKLAR

1. Burwick RM, Togioka BM, Speranza RJ, Gaffney JE, Roberts VHJ, Frias AE, et al. Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;221(3):269.e1-.e8.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9741):631-44.
3. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2020;25(5):101123.
4. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Heron J, Fraser A, Nelson SM, Tilling K. Relationships of Risk Factors for Pre-Eclampsia with Patterns of Occurrence of Isolated Gestational Proteinuria during Normal Term Pregnancy. *PLOS ONE*. 2011;6(7):e22115.
5. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(4):391-403.
6. Hepnar D, Adam P, Žáková H, Krušina M, Kalvach P, Kasík J, et al. Recommendations for cerebrospinal fluid analysis. *Folia microbiologica*. 2019;64(3):443-52.
7. Ciampa E, Li Y, Dillon S, Lecarpentier E, Sorabella L, Libermann TA, et al. Cerebrospinal Fluid Protein Changes in Preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2018;72(1):219-26.
8. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;331(7525):1113-7.
9. Ego A, Monier I, Skaare K, Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(5):613-20.
10. Schulman A, Herlinger H. Urinary tract dilatation in pregnancy. *The British journal of radiology*. 1975;48(572):638-45.
11. Bailey RaGR, Kidney length and ureteric dilatation in the puerperium. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1971. 78(1): p. 55-61.
12. Ciciu E, Paşatu-Cornea AM, Petcu LC, Tuţă LA. Early diagnosis and management of maternal ureterohydronephrosis during pregnancy. *Experimental and therapeutic medicine*. 2022;23(1):27.
13. Fried AM, Woodring JH, Thompson DJ. Hydronephrosis of pregnancy: a prospective sequential study of the course of dilatation. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1983;2(6):255-9.

14. Helli A, Dolapçioğlu K, Çekiç Ç. Gebelikte üriner sistemde meydana gelen anatomik ve fizyolojik değişiklikler. *Türk Üroloji Seminerleri*. 2011;2(13):121-3.
15. Beers K, Patel N. Kidney Physiology in Pregnancy. *Advances in chronic kidney disease*. 2020;27(6):449-54.
16. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022;226(2s):S819-s34.
17. Kamińska J, Dymicka-Piekarska V, Tomaszewska J, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020;57(5):345-64.
18. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrics*, 25e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
19. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022;226(2, Supplement):S819-S34.
20. Haynes J, Haynes R. Proteinuria. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7536):284.
21. Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)*. 2023;381:e071653.
22. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Current hypertension reports*. 2020;22(9):66.
23. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiology clinics*. 2021;39(1):77-90.
24. Booker WA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Clinics in perinatology*. 2020;47(4):817-33.
25. Chesley LC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1985;65(3):423-5.
26. Guedes-Martins L. Chronic Hypertension and Pregnancy. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;956:395-407.
27. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022;226(2s):S954-s62.
28. Smith MA. Preeclampsia. *Primary care*. 1993;20(3):655-64.
29. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology*. 2009;33(3):130-7.
30. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature reviews Nephrology*. 2019;15(5):275-89.

31. Boushra M, Natesan SM, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Eclampsia. *The American journal of emergency medicine*. 2022;58:223-8.
32. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e60.
33. Tranquilli AL. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2013;3(2):58-9.
34. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2008;52(5):873-80.
35. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133) [(accessed on 3 October 2019)] 2019 [updated accessed on 3 October 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
36. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i1753.
37. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular journal of Africa*. 2016;27(2):71-8.
38. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
39. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annual review of immunology*. 2013;31:387-411.
40. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(1):239-45.
41. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 1990;323(7):478-80.
42. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(6):1590-5; discussion 5-7.
43. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;290(1):53-7.
44. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(10).

45. Preterm Labour and Birth (NG25) [(accessed on 3 October 2019)] 2015 [updated accessed on 3 October 2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
46. Berzan E, Doyle R, Brown CM. Treatment of preeclampsia: current approach and future perspectives. *Current hypertension reports*. 2014;16(9):473.
47. Chiarello DI, Marín R, Proverbio F, Coronado P, Toledo F, Salsoso R, et al. Mechanisms of the effect of magnesium salts in preeclampsia. *Placenta*. 2018;69:134-9.
48. Cotton DB, Hallak M, Janusz C, Irtenkauf SM, Berman RF. Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(3 Pt 1):974-8.
49. Hallak M. Effect of parenteral magnesium sulfate administration on excitatory amino acid receptors in the rat brain. *Magnesium research*. 1998;11(2):117-31.
50. León J, Acurio J, Bergman L, López J, Karin Wikström A, Torres-Vergara P, et al. Disruption of the Blood-Brain Barrier by Extracellular Vesicles From Preeclampsia Plasma and Hypoxic Placentae: Attenuation by Magnesium Sulfate. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2021;78(5):1423-33.
51. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa S, Oliveira LG, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2019;41(5):318-32.
52. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005;2005(4):Cd003514.
53. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *The New England journal of medicine*. 2010;362(14):1282-91.
54. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(9):Cd004072.
55. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(6):1378-84.
56. Perry A, Stephanou A, Rayman MP. Dietary factors that affect the risk of pre-eclampsia. *BMJ nutrition, prevention & health*. 2022;5(1):118-33.
57. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e2088.
58. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(3):639-49.

59. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(10):695-703.
60. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2021;326(12):1192-206.
61. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9575):1791-8.
62. Adorno M, Maher-Griffiths C, Grush Abadie HR. HELLP Syndrome. *Critical care nursing clinics of North America*. 2022;34(3):277-88.
63. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):311-6.
64. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(2):460-4.
65. Czarniak N, Kamińska J, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM. Cerebrospinal Fluid-Basic Concepts Review. *Biomedicines*. 2023;11(5).
66. Bergsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurgery clinics of North America*. 2001;12(4):631-8, vii.
67. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2011;128(6):309-16.
68. Z. K. Santral bloklar. *Klinik Anestezi 2 Baskı*. İstanbul: Logos Yayıncılık 1997. p. 477-89.
69. Çalışır F, Bilal B, Öksüz G, Arslan M, Gişi G, Yavuz C, et al. The Effect of Operating Table Tilt on Ultrasonographic Ligamentum Flavum Measurements and Block Success Prior to Spinal Anesthesia in Pregnant Patients. *JARSS*. 2023;31(1):71-7.
70. Yıldız S, Balaban O, Sahin B, Solak M, Toker K. Gebede lomber ultrasonografi eşliğinde subaraknoid blok. *Anestezi Dergisi*. 2011;19:224-7.
71. Kim H, Won D, Chang JE, Lee JM, Ryu JH, Min SW, et al. Ultrasound assessment of the anatomic landmarks for spinal anesthesia in elderly patients with hip fracture: A prospective observational study. *Medicine*. 2019;98(27):e16388.
72. Lin N, Li Y, Bebawy JF, Dong J, Hua L. Abdominal circumference but not the degree of lumbar flexion affects the accuracy of lumbar interspace identification by Tuffier's line palpation method: an observational study. *BMC anesthesiology*. 2015;15:9.

73. Adibelli ZH, tekgül zt, Özkanli MY, Duran Yilmaz F, Horosanli Özalp B, Esen Ö. Krista iliakalar arası çizginin (tuffier çizgisi) ileri yaş hastalarda radyolojik olarak değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*. 2015;43(3):149-53.
74. Jones AR, Carle C, Columb M. Effect of table tilt on ligamentum flavum length measured using ultrasonography in pregnant women*. *Anaesthesia*. 2013;68(1):27-30.
75. DL. B. Rejyonel Anestezi Atlası: Güneş Tıp Kitapevi; 2008. p. 367- 407.
76. Smith SV, Forman DT. Laboratory analysis of cerebrospinal fluid. *Clinical laboratory science : journal of the American Society for Medical Technology*. 1994;7(1):32-8.
77. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;295(5):1061-77.
78. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;223(4):B2-b17.
79. Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Rita Verma declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
80. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *American journal of public health*. 1994;84(7):1127-31.
81. BUKOWSKI R. Stillbirth and Fetal Growth Restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010;53(3):673-80.
82. Leal CRV, Rezende KP, Macedo E, Rezende GC, Corrêa Júnior MD. Comparison between Protocols for Management of Fetal Growth Restriction. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2023;45(2):96-103.
83. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;56(2):298-312.
84. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.

85. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(3):333-9.
86. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(6):715-23.
87. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009;23(6):809-18.
88. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(2s):S855-s68.
89. Ciobanu A, Khan N, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaidis KH. Routine ultrasound at 32 vs 36 weeks' gestation: prediction of small-for-gestational-age neonates. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(6):761-8.
90. Suzuki K, Sato M, Zheng W, Shinohara R, Yokomichi H, Yamagata Z. Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth. *Journal of epidemiology*. 2014;24(1):60-6.
91. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e44-e52.
92. Özkara A, Kaya AE, Başbuğ A, Ökten SB, Doğan O, Çağlar M, et al. Proteinuria in preeclampsia: is it important? *Ginekologia polska*. 2018;89(5):256-61.
93. van der Tuuk K, Holswilder-Olde Scholtenhuis MA, Koopmans CM, van den Akker ES, Pernet PJ, Ribbert LS, et al. Prediction of neonatal outcome in women with gestational hypertension or mild preeclampsia after 36 weeks of gestation. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(7):783-9.
94. Aynaoğlu Yıldız G, Topdağı Yılmaz EP. The association between protein levels in 24-hour urine samples and maternal and neonatal outcomes of pregnant women with preeclampsia. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2022;23(3):190-8.
95. Demirci O, Kumru P, Arınkan A, Ardiç C, Arısoy R, Tozkır E, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. *Balkan medical journal*. 2015;32(1):51-5.

96. Nischintha S, Pallavee P, Ghose S. Correlation between 24-h urine protein, spot urine protein/creatinine ratio, and serum uric acid and their association with fetomaternal outcomes in preeclamptic women. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2014;5(2):255-60.
97. Bramham K, Poli-de-Figueiredo CE, Seed PT, Briley AL, Poston L, Shennan AH, et al. Association of proteinuria threshold in pre-eclampsia with maternal and perinatal outcomes: a nested case control cohort of high risk women. *PLoS One*. 2013;8(10):e76083.
98. Dong X, Gou W, Li C, Wu M, Han Z, Li X, et al. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy hypertension*. 2017;8:60-4.
99. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(5):733-9.e1.
100. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(2):162-8.
101. Ekiz A, Kaya B, Polat I, Avci ME, Ozkose B, Kicik Caliskan R, et al. The outcome of pregnancy with new onset proteinuria without hypertension: retrospective observational study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(11):1765-9.
102. Kim MJ, Kim YN, Jung EJ, Jang HR, Byun JM, Jeong DH, et al. Is massive proteinuria associated with maternal and fetal morbidities in preeclampsia? *Obstetrics & gynecology science*. 2017;60(3):260-5.