

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**11-13+6 Gebelik Haftasında Uterin Arter Doppler İncelemesi ve
Maternal Serumda PIGF, Endoglin, PAPP-A Düzeyi ile Preeklampsi
Öngörüsü**

Dr. Şule YILDIRIM KÖPÜK

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**11-13+6 Gebelik Haftasında Uterin Arter Doppler İncelemesi ve
Maternal Serumda PIGF, Endoglin, PAPP-A Düzeyi ile Preeklampsi
Öngörüsü**

Dr. Şule YILDIRIM KÖPÜK

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Gülseren YÜCESOY

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı: Prof.Dr. İzzet YÜCESOY

KAEK Proje No: 2013/100 Tarih: 26.03.2013

2014

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde katkısı olan öncelikle Perinatoloji kapılarını açan ve ışığı ile yolumu aydınlatan, desteğini esirgemeyen, tez danışmanım hocam Prof.Dr.Gülseren YÜCESOY'a ve Yrd.Doç.Dr.Yiğit ÇAKIROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince sonsuz bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emeği olan Sayın Prof. Dr.İzzet YÜCESOY, Prof.Dr.Aydın ÇORAKÇI, Prof. Dr.Birol VURAL, Doç.Dr.Sabiha Özdemir ÖZKAN, Doç.Dr.Eray ÇALIŞKAN, Yrd.Doç.Dr. Emek DOĞER'e,

Beş yıl boyunca çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize,

Çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Merkez Laboratuvarı personeline,

Benim varoluşuma vesile olan canım aileme, tanıdığım günden itibaren, sabrı ve sevgisiyle hep yanımda olan eşime,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SAYFA

KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Preeklampsi.....	3
2.2. Eklampsi	5
2.3. HELLP Sendromu	6
2.4. Kronik Hipertansiyon	7
2.5. Süperempoze Preeklampsi.....	7
2.6. Gestasyonel Hipertansiyon	8
2.7. İnsidans	8
2.8. Preeklampsi Risk Faktörleri.....	8
2.9. Patofizyoloji.....	9
2.10. Preeklampside Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri	11
2.10.1.Kardiyovasküler Sistem	11
2.10.2.Santral Sinir Sistemi ve Beyin.....	11
2.10.3.Hematopoetik Sistem.....	12
2.10.4.Renal Sistem.....	13
2.10.5.Karaciğer	13
2.10.6.Plasenta	14
2.10.7.Endokrin Sistem	14
2.11. Tanı.....	15

2.11.1. Tanı Testleri	16
2.12. Preeklampsi Önlenmesi	17
2.13. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	19
2.14. Preeklampsinin Klinik Yönetimi.....	20
2.14.1. Hafif Preeklampside Yönetim:	20
2.14.2. Ağır Preeklampsinin Yönetimi.....	20
2.14.3. Ağır Preeklampside Doğumun Yönetimi.....	21
2.14.4. Eklampsi Yönetimi	22
2.15. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar	22
2.16. Preeklampsi ve Anjiyogenik-Antianjiyogenik Faktörler.....	24
2.16.1. PlGF	25
2.16.2. Endoglin	26
2.16.3. PAPP-A	28
2.16.4. Plasental Protein-13	30
2.16.5. ADAM 12.....	30
2.16.6. Serbest β hCG.....	30
2.16.7. İnhibin A ve Aktivin A	30
2.17. Doppler Ultrasonografi.....	31
2.17.1. Doppler Teorisi.....	31
2.17.2. Doppler İndeksleri	32
2.17.3. Uteroplasental Dolaşımın Anatomisi ve Gelişimi	33
2.17.4. İnceleme Tekniği	35
2.17.5. Birinci Trimester Uterin Arter Doppler Taraması	36

2.17.6. İkinci Trimester Uterin Arter Doppler Taraması.....	37
3. MATERYAL VE METHOD.....	39
3.1.1. Verilerin Toplanması	39
3.1.2. İstatiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	63
7. ÖZET.....	64
8. ABSTRACT.....	65
9. KAYNAKLAR	66

KISALTMALAR DİZİNİ

VEGF: Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

PIGF: Plasental Büyüme Faktörü

sEng: Soluble Endoglin

Ang-1: .Angiopoietin-1

sVEGFR-1: VEGF Reseptör 1'in Çözünebilen Formu

Ang-2: Angiopoietin-2

HELLP: H: Hemoliz, EL: Yükselmiş Karaciğer Enzimleri, LP: Düşük

Trombosit Sayısı

İUGK: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı

DM: Diabetes Mellitus

SGA: Gestasyonel Yaşa Göre Küçük

SVO: Serebrovasküler Olay

VEGFR-1: VEGF Reseptör 1

sFlt-1/sVEGFR-1: Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1

VEGFR-2: VEGF Reseptör 2

KDR: Kinaz Bağımlı Reseptör

flk-1: Fetal Karaciğer Kinazı 1

VEGFR-3: VEGF Reseptör 3

IL: İnterlökin

DIC/DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

NO: Nitrik Oksit

PGI₂: Prostatiklin I₂

PI: Pulsatilite İndeksi

TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ark: Arkadaşları

MgSO₄: Magnezyum Sülfat

LDH: Laktat Dehidrogenaz

HPL: Human Plasental Laktojen

ELISA: Enzyme Linked Immun Sorbent Assay

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

Ort: Ortalama

FPR: False Positive Rate (Yalancı Pozitiflik Oranı)

st. Sapma: Standart Sapma

CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)

ROC: Receiver Operating Characteristic

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

IGFBP-4: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-4

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1: Vasküler Ultrasonografide Doppler Etkisinin Şematik Çizimi	32
Şekil 2: Doppler İndeksleri	33
Şekil 3: Birinci Trimesterde (sol) Elde Edilen Uterin Arter Akım Hızı Dalga Formu. Diastolik Çentik Bu Dalga Formunun Özelliğidir.....	36
Şekil 4: Değişkenlerin Gruplar Arası Düzeylerinin Şematik Gösterimi.....	46
Şekil 5: Gruplar Arası PIGF Düzeyinin Şematik Gösterimi.....	47
Şekil 6: Gruplar Arası sEndoglin Düzeyinin Şematik Gösterimi.....	47
Şekil 7: Preeklampsi Tahmini için Uterin Arter Doppler PI İndeksi ROC Eğrisi.....	49



TABLolar DİZİNİ

SAYFA

Tablo 1: Preeklampsi Tamı Kriterleri.....	4
Tablo 2: 2013 ACOG Ağır Preeklampsi Kriterleri	5
Tablo 3: Preeklampsinin Maternal ve Fetal Komplikasyonları	19
Tablo 4: Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	42
Tablo 5: Olguların Doğum Sonuçları	43
Tablo 6: Olguların Ultrasonografik Özellikleri ve Serum Belirteçleri	44
Tablo 7: Değişkenlerin Preeklamptik ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.....	45
Tablo 8: Doğum Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı.	45
Tablo 9: Gruplar Arası Serum Belirteçleri ve Doppler İndekslerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 10: Serum Belirteçleri ve Ut-PI İndekslerinin Hafif Preeklampsi, Ağır Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması.....	48
Table 11: Preeklampsi Öngörüsünde Uterin Arter PI Kestirim Değeri.....	49
Tablo 12: Çoklu Regresyon Analizi ile Oluşturan Değişkenlerin Modele Etkisi	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon, erişkin bireylerin %20-30'unu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Hipertansif hastalıklar gebelikte görülen en sık tıbbi komplikasyon olup, insidansı %5-10 arasındadır. Gelişmiş ülkelerde anne ölümlerinin %16'sından sorumludur (1). Dünyada artmış maternal-fetal morbidite ve mortalite riskinden dolayı özel önem arz eder.

Preeklampsi ise gebeliğin yirminci haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, multisistemik gebelik hastalığıdır. Tüm gebeliklerin %2-3'unu etkileyen obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen maternal-perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (2). Dünya genelinde 8.5 milyon kadın preeklampside etkilenmektedir (3). Normal gebelikte kan basıncı gebeliğin erken dönemlerinden itibaren düşmeye başlar. 16-20. haftaya kadar diastolik kan basıncı ortalama 15-20 mmHg kadar düşüktür. Gebeliğin ikinci yarısında ise artmaya başlar ve termde gebelik öncesi değerlere yükselir.

Preeklampsi iki evrede gerçekleşir. Birinci evre (8-12. gebelik haftası) ekstravillöz trofoblastların spiral arterlerin kas tabakasına yetersiz invazyonu, bozulmuş plasantasyon, ve sonucunda uteroplasental kan akımında azalma ile sonuçlanır. Plasentanın anormal vasküler yapısı sonucu yetersiz perfüzyon, inflamasyon, apoptosis ve yapısal hasarla sonuçlanır (4, 5). Extravillöz trofoblastlar spiral arterlerin desidual parçasını invaze ederek düşük kapasiteli, yüksek dirençli spiral arterleri, yüksek kapasiteli, düşük dirençli damarlara dönüştürür (6). Bu dönüşüm 18-20. gebelik haftasına kadar devam eder. Preeklampsi de ise spiral arterin yeniden şekillenmesi desidualın üst kısmı ile sınırlı olduğundan düşük dirençli arterler oluşamaz ve plasenta perfüzyonu azalarak hipoksik kalır (7). Yüksek dirençli spiral arterler, uterin arter Doppler incelemesi ile 11. gebelik haftasından itibaren saptanabilir (8). Uterin arter Doppler incelemesine maternal öykü ve biyokimyasal serum belirteçleri eklenmesi, plasental ve endotelial disfonksiyon ile kuvvetle ilişkilendirilmiştir (9). Bu belirteçler görece olarak taramanın daha erken yapılabilmesini mümkün kılar ve en önemlisi ilk trimester Doppler sonografisi ile

birlikte kullanıldıklarında daha yüksek belirleyicilik değeri ve daha ileri seviyede tanınal performans sağlar (10).

Yaygın endotel hasarı ve artmış kapiller geçiş patogeneğinde yer alan anjiyogenik faktörlerden VEGF, PlGF ve anti-anjiyogenik proteinlerden sEng ve sFlt-1 sorumlu tutulmaktadır. İskemiye uğramış trofoblastlarda sEng ve sFlt-1 üretimi artar, artan sFlt-1, VEGF ve PlGF'nin vasodilatör etkisini inhibe eder. Bu proteinlerin mutlak değışiklikleri preeklampsinin şiddeti ile koreledir. Doğum sonrası normal seviyelere düşerler (11-16).

PlGF, proanjiyogenik bir proteindir ve erken gestasyonel haftalarda plasental villusların oluşumunu düzenler. Preeklampsi bu proteinin az miktarda üretilmesiyle ilişkilendirilmiştir (17). Bu düzenleyici etki normal plasental kan akımını sağlamak için gereklidir. Preeklampside ise 9-11. gebelik haftasında bulgular başlamadan PlGF serum seviyesinde azalma saptanır (11).

Preeklampitik gebelerin plasentasında bulunan sEndoglin ise diğer anti-anjiyogenik faktördür. Çalışmalarda, ağır preeklampitik gebelerde normal gebelerden dört kat daha fazla bulunmuştur (18).

İmplantasyonda rol alan diğer protein PAPP-A ise ilk trimesterde preeklampitik gebelerde düşük konsantrasyondadır, %10-20 oranında preeklampsi öngörüsü sağlayabilir (19).

Preeklampsiyi öngörme preeklampsiye bağlı komplikasyonların önlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampside etkin önleme, erken tanı ve tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. Preeklampsiyi klinik tablo oluşmadan önce tanıyabilmek, hekime kuşkusuz önemli bir avantaj sağlayacaktır. Yakın takip ve agresif tedaviden yararlanabilecek populasyonu belirlemek için hangi hastaların preeklampsi gelişimi için risk altında olduğunu tahmin etmek morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir (20).

Bu gerçeklikten yola çıkarak çalışmamızda gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftalarında ölçülen maternal serum PlGF, sEndoglin, PAPP-A değeri ve Doppler ultrasonografi ile belirlenen Ut-PI değerlerinin preeklampsi gelişimi ile olası ilişkisini araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon, 4 saat ara ile ölçülen kan basıncının iki kez 140/90 mm Hg ve üzerinde olması durumudur. Proteinüri, yirmidört saatlik idrarda 300 mg ya da daha fazla proteinin olması veya spot idrar örneğinde 30 mg/dl (1+ dipstick) proteinin bulunmasıdır. Spot idrarda ve yirmidört saatlik idrardaki protein ölçümleri arasında farklılıklar olması nedeniyle preeklampsi tanısı konulurken 24 saatlik idrar kullanılması önerilmektedir (21).

Gebelik ile ilişkili hipertansiyon sınıflandırması dört gruba ayrılmıştır (22).

1. Preeklampsi- Eklampsi
2. Kronik Hipertansiyon
3. Kronik Hipertansiyonun Süperempoze Olması
4. Gestasyonel Hipertansiyon

2.1. Preeklampsi

2013 yılında Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti (ACOG); preeklampsi tanısı için proteinüri zorunluluğunu çıkarmış, yeni başlangıçlı hipertansiyon varlığında proteinüri olmadığı halde beş kriterden biri olması halinde preeklampsi tanısı konulabileceği vurgulanmıştır. Yeni tanı kriterleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

Preeklampsi, vazospazm ve endotelial aktivasyona sekonder olarak organ perfüzyonunda azalma ile seyreden gebeliğe spesifik bir sendromdur. Obstetri alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir (23, 24). Perinatal olumsuz sonuçlar; prematür doğum, IUGK, düşük doğum ağırlığı nedeniyle gözlenir (25). Preeklampsiye bağlı maternal morbidite oranı 1.5/100.000 canlı doğumdur. Maternal mortalite serebrovasküler olay, HELLP sendromu, renal ve hepatik yetmezlik gibi preeklampsinin ciddi komplikasyonlarına bağlıdır (26).

Tablo 1: Preeklampsi Tanı Kriterleri

Kan Basıncı

En az 4 saat ara ile ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mm Hg' dan yüksek olması

Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise konfirmasyon gereklidir.

Proteinüri

24 saatlik idrarda bakılan protein miktarı ≥ 300 mg veya protein (mg/dL)/kreatinine (mg/dL) oranı ≥ 0.3 , Spot idrarda +1 protein

Yeni Başlangıçlı Hipertansiyon Varlığında Eğer Proteinüri Eşlik Etmiyorsa;

Trombosit sayısı $< 100.000/\mu\text{L}$

Serum kreatinin > 1.1 mg/dL veya renal hastalık yok ise kreatinin iki katına artması

Transaminaz düzeyinin normal konsantrasyondan en az iki katına yükselmesi

Pulmoner ödem

Serebral vizuel semptomlar

Preeklampsi, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi olarak iki gruba ayrılır. Preeklampsili bir hastada aşağıdaki bulgulardan en az bir tanesinin bulunması hastayı ağır preeklampsi grubuna sokar (27). 2013 yılında ACOG; masif proteinüri (5gr/24 saat) ya da dipstick ile 3-4 pozitif proteinüri ve fetal gelişme geriliğini prognoz ile zayıf ilişkili olmasından dolayı ağır preeklampsi kriterlerinden çıkarmıştır. Oligüri de ağır preeklampsi kriterlerinden çıkarılmıştır (22). Ağır preeklampsinin yeni kriterleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0.1 oranında rastlanmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1/2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1/100-1/1700 olarak bildirilmiştir (28).

Tablo 2: 2013 ACOG Ağır Preeklampsi Kriterleri

MSS İşlev Bozukluğu ;

Yeni başlangıçlı serebral veya vizuel bulgular:

Fotofobi, skotoma, kortikal körlük, retinal vazospasm

Ciddi baş ağrısı (analjeziklere yanıtızsız, sürekli)

Bilinç değişiklikleri

Hepatik İşlev Bozukluğu ;

Tedaviye yanıtızsız sağ üst kadran veya epigastrik bölgede ağrı ve/veya

serum transaminazlarının normalin iki katına yükselmesi

Kan Basıncı Yüksekliği:

En az 4 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 160

mmHg, diastolik kan basıncının ise ≥ 110 mmHg olması

Trombositopeni:

$< 100.000 /\text{mm}^3$

Renal İşlev Bozukluğu:

Serum kreatinin seviyesinde yükselme ($> 1.1 \text{mg/dL}$) veya bilinen renal hastalık

olmaksızın serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına yükselmesi

Pulmoner Ödem

2.2. Eklampsi

Preeklampsi tablosuna tonik (kasılma)-klonik(çirpınma) tarzda konvulziyonlar eklenir ve bu tabloya eklampsi adı verilir. Eklampsideki konvulziyonlar serebral korteks kökenlidir. Yüzden ve üstten başlayarak, bütün çizgili kaslara yayılır. Maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. İntrakranial kanama, pulmoner

ödem, renal, hepatik ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenleridir. Maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi en aza indirebilmek için acil tedavi gerektirir .

2.3. HELLP Sendromu

HELLP sendromu ise hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL) ve düşük trombosit sayısı (LP) ile karakterize, ilk defa Weinstein tarafından tanımlanmış bir sendromdur (29). Tüm gebeliklerde yaklaşık % 0.1-0.8 oranında görülürken, ağır preeklampsi ve eklampitik hastalarının %10-20'sinde gözlenir. Sendroma %15 vakada hipertansiyon eşlik etmeyebilir, bazı vakalarda proteinüri bulunmayabilir. Bu nedenle bazı yazarlar HELLP sendromunun preeklampside bağımsız bir hastalık olduğunu savunmuşlardır (30, 31).

Önceki gebeliğinde ve kızkardeşlerinde HELLP sendromu öyküsü risk faktörleri arasındadır (32). Preeklampsinin aksine nulliparite HELLP sendromu için risk faktörü olmayıp, vakaların yarısından fazlasını multipar hastalar oluşturmaktadır (33). Vakaların yaklaşık %85'inde hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg) ve proteinüri saptanır fakat her iki bulgunun yokluğu tanıyı dışlamamaktadır (34).

Çoğunlukla 28-36. haftada görülür. % 30'u postpartum ilk 48.saatten 7.güne kadar gelişebilir. Komplikasyonlarına baktığımızda Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK), %18,2, ablasyo plasenta %11,4, akut böbrek yetmezliği %15,9, serebral infarkt/kanama %11,4, pulmoner ödem %6, subkapsüler hematoma %1, retina dekolmanı %1 oranında bildirilmiştir (35).

HELLP sendromu tanısında Tennessee Klasifikasyonu ve Mississippi Klasifikasyonu kullanılmaktadır (36).

Tennessee Klasifikasyonu:

Mikroanjiopatik hemolitik anemi

- Anormal periferik kan yayması (şıştosit)
- Artmış bilirubin >1.2 mg/dl
- Azalmış serum haptoglobulin konsantrasyonu (≤ 25 mg/dL)

Artmış Karaciğer Enzimleri

- AST ≥ 70 IU/L (AST hepatoselüler nekrozu ve eritrosit hemolizini yansıtan tek test)

Trombositopeni

- Trombosit sayısı <100.000 hücre/ mm^3

Mississippi Klasifikasyonu

- Artmış LDH konsantrasyonu ve ilerleyen anemi
- LDH seviyesi >600 IU/L , AST >40 IU/L, ALT >40 IU/L
- Trombositopeni;

Class I trombosit sayısı $\leq 50\ 000$ hücre/ mm^3

Class II trombosit sayısı $\leq 100\ 000$ hücre/ mm^3

Class III trombosit sayısı $\leq 150\ 000$ hücre/ mm^3

HELLP sendromu daha sonraki gebeliklerde %2-6 oranında bildirilirken, preeklampsi %20 oranında gelişmektedir. Ayrıca ikinci trimesterde saptanan HELLP sendromlu hastaların bir sonraki gebeliğinde preeklampsi ihtimali %50 oranına çıkmaktadır (37-39).

2.4. Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi sistolik kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg veya 20.gebelik haftasından önce en az iki vizitte tansiyon yüksekliği veya postpartum 12 haftadan uzun süre kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanır.

2.5. Süperempoze Preeklampsi

20. gebelik haftasından itibaren yeni başlangıçlı proteinüri veya kronik hipertansiyon zemininde uç organ hasarı gelişmesi halinde verilen tanıdır. Kronik HT hastaların yaklaşık %25'unda gelişir (40). Kriterleri; erken gebelik döneminde kronik hipertansiyon tanısı almış ama proteinüri saptanmayan hastalarda, 24 saatlik idrarda yeni ortaya çıkmış olan 300 mg ve üzerinde proteinürinin varlığı veya preeklamptik hastalarda olduğu gibi vizuel semptomların görülmesi, epigastrik ağrının ortaya çıkması ve karaciğer enzimlerindeki artış ya da trombositopeni gelişmesi şeklindedir.

2.6. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri olmadan kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde ölçülmesi ile gestasyonel hipertansiyon tanısı konulur. Kesin tanı postpartum 12.haftada önce kan basıncının normale dönmesi ile konulabilir. Gestasyonel hipertansiyonu olan gebeler baş ağrısı, epigastrik ağrı, trombositopeni gibi hastalık sürecinin takibini etkileyen preeklampsi ile ilişkili önemli semptomlar geliştirebilirler.

2.7. İnsidans

Gebelerde hipertansiyon insidansı tüm dünyada farklı toplumlarda farklı oranlarda görülmektedir. Genel insidans %7,5'dir (41). Anne yaş dağılımı, toplumdaki primipar oranı prevalansı etkilemektedir (42). ABD'nde preeklampsi prevalansı %3.4, ilk gebeliklerde bu oran 1,5-2 kat artış göstermektedir (43). Toplum temelli bir çalışmada geç başlangıçlı preeklampsi (≥ 34 hf) prevalansı ve erken başlangıçlı preeklampsi (< 34 hf) sırası ile %2.72, %0.38 olarak bildirilmiştir (44).

Dünyada maternal ölümlerin %10-15'i preeklampsi-eklampsi kaynaklıdır (2). Preeklampsi/eklampsi ABD'de kanama, kardiyovasküler hastalıklar ve tromboemboliden sonra anne ölümleri sıralamasında 4. sırada yer almaktadır (45-47).

2.8. Preeklampsi Risk Faktörleri

1. Nulliparite
2. Anne yaşının 18'in altı ve 40'in üstü olması
3. Önceki gebeliğinde gebeliğe bağlı hipertansif hastalık, preeklampsi, İUGK, ablasyo, fetal ölüm
4. Anne veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü olması
5. Çoğul gebelik, polihidroamniyoz, mol gebeliği, hidrops fetalis varlığı
6. Önceden varolan tıbbi-genetik durumlar

Kronik hipertansiyon, Renal hastalık, Tip I DM, Kollajen Doku Hastalıkları
Trombofililer; Antifosfolipid sendromu, Protein C, S, Antitrombin Eksikliği,

Faktor V Leiden Mutasyonu

7. Obezite

8. Siyah Irk

9. Düşük sosyoekonomik düzey

Preeklampsi geçiren kadının bir sonraki gebeliğinde preeklampsi geçirme olasılığı 7 kat artmıştır (48). Preeklampsi tekrarlama olasılığı şiddeti ile ilgilidir. Önceki gebeliğinde ağır preeklampsi öyküsü olması durumunda, preeklampsi tekrarlama oranı %25-65 bildirilmiştir (49-52). Hafif preeklampsi öyküsü olan hastada bu risk %5-7'lere gerilemiştir (52, 53).

Paternal antijenler ile kısıtlı maruziyete sahip nullipar hastalarda 2.91 kat preeklampsi riskini artırdığı bildirilmiştir (48).

Preeklampsi ve eklampside ailesel yatkınlık da var olabilir. Bu nedenle ailede preeklampsi öyküsü oluşu önemlidir ve riski 2.9 kat artırdığı belirtilmektedir (48). Resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu ya da parsiyel penetrasyon gösteren dominant bir gene bağlı olabileceği gibi multifaktöryel de olabilir (54). Preeklampsiye neden olabileceği belirtilen ancak preeklampsi ile birliktelikleri tam olarak kanıtlanamamış diğer risk faktörleri ise şunlardır: triploidi, erkek fetus, sakrokoksigeal teratom, hipertiroidizm, bariyer kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolları enfeksiyonları, hiperemezis, epilepsi ve migren (55).

2.9. Patofizyoloji

Preeklampsi etiolojisi bilinmemektedir. Muhtemel vazospazm, iskemi ve endotelial disfonksiyon sonucunda organ ve sistemlerde bazı değişiklikler olmaktadır. Normal gebelikte uterin damarlar gebeliğin devamı için uterin kan akımında kantitatif bir artışı sağlamaya yönelik bir takım fizyolojik değişikliklere uğrarlar. Spiral arterlerin hem desidual hem de myometrial kısımları ve radial arterlerin distal kısımları bu fizyolojik değişikliklerden etkilenir. Bu fizyolojik değişim esnasında sitotroblastik hücreler maternal damarların lümenine göç ederler ve uteroplental kapillerler birbirleriyle buluşur. Sitotroblastların istilası damar duvarında dezorganizasyona, muskularis tabakasının kaybolmasına ve lamina elastika internanın ayrılmasına yol açar. Bu süreç iki aşamada gerçekleşir. Birinci

aşama 6-8.gebelik haftasında başlar, yaklaşık 10-12.haftada tamamlanır ve spiral arterlerin desidual segmentlerini kapsar, ikinci aşama ise 12.gebelik haftası civarında başlar, yaklaşık 16-18.hafta civarında tamamlanır ve spiral arterlerin myometrial segmentlerini kapsamaktadır (56). Bunun sonucunda 15-20 mikron olan spiral arterlerin çapları 300-500 mikrona çıkmakta, spiral arterler düşük dirençli, yüksek akımlı damarlara dönüşmektedir (57-59). Preeklampside ise trofoblastik invazyon sadece desidual segmentte meydana gelmektedir. Myometrial damar invazyonunun yetersizliği nedeniyle uteroplental akım, gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki ihtiyacı karşılayamamakta ve komplikasyonlar gelişmektedir (60, 61). Kardiyak atım normal gebeliğin birinci trimesterinde artar ve gebelik öncesi seviyesinin %30-50 daha fazlasına ulaşır. Bu artış preeklampsili hastalarda daha belirgindir. Normal gebelikte vasküler total periferik rezistans %25 azalır, ancak preeklampside vasküler total periferik rezistans artar. Preeklampside anjiyotensin-2, katekolamin, vazopressin gibi basınç yaratan hormonlara artmış vasküler yanıt vardır. Ayrıca preeklampside plasenta, amnion sıvısı ve plazmada IL-2, IL-6, IL-12, TNF alfa seviyeleri artmıştır (62). Normal gebelikte prostosiklin yönünde hassas dengede olacak şekilde prostasiklin ve tromboksan A₂ artar; ancak preeklampside ise, tromboksan A₂' nin prostosikline oranı artmıştır.

Lipid peroksitler ve serbest oksijen radikallerinin preeklampsi patogenezinde yeri konusunda kanıtlar birikmektedir (63, 64). Süperoksit iyonlar, hücre zarının özelliklerini değiştirerek ve zar lipid peroksidasyonuna neden olarak, hücreye sitotoksik etki gösterir. Normotensif gebeliklere göre, preeklampsi olgularında düşük serum antioksidan aktivitesi tespit etmişlerdir (65).

Genetik çelişki teorisine göre, fetusa besin transferini artıran genler seçilmektedir Buna karşın bu olayı dengeleyen maternal genlerde seçilir. Bu genomik imprinting olayı, ani çelişkinin, anne ve baba kaynaklı genler arasında da yaşandığı anlamına gelmektedir. Çelişki teorisi, plasental faktörlerin (fetal genler) anne kan basıncını arttırdığını; fakat anneye ait faktörlerin de kan basıncını düşürdüğünü öne sürer (66). Endotel hücre disfonksiyonu bir fetal hücre kurtulma stratejisi olup plasenta dışı direnci arttırarak uteroplental kan akımını yeterli hale getirmektedir. Nillson ve ark. (67), sundukları bir modelde, preeklampsinin kalıtsal olma özelliğinin %31, gestasyonel hipertansiyonu ise %20 olarak bulmuştur. Bu

genler maternal kardiyovasküler/ hemostatik sistem veya maternal inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Geniş genom bağlantılı çalışmalar en az 3 çeşit preeklampsi lokusu saptamıştır (68). Bu lokuslar değişik topluluklarda birikim göstermektedir ve preeklampsilerin ufak bir yüzdesini açıklayabilmektedir.

2.10. Preeklampside Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri

2.10.1. Kardiyovasküler Sistem

Preeklampsi miyokardiyumu direkt etkilemez fakat preeklampsiye bağlı fizyolojik değişikliklere cevap verir. Hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir (69). Hipovolemi; vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklampitik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon saptanmıştır (70). Preeklampitik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları; vazospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da artacaktır. Preeklampitik gebeler fazla sıvı kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer (1).

2.10.2. Santral Sinir Sistemi ve Beyin

Baş ağrısı, vizuel bulgular ve generalize hiperrefleksi semptomları başlıca belirtilerdir. Baş ağrısı; temporal, frontal, oksipital alanda veya yaygın olabilir (71) . Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden, geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklampitik konvülsiyonlardan sonra ise hastaların %75'inde spesifik olmayan,

geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur (72). Bu hastaların bilgisayarlı tomografi ve MR görüntülerinde ise posterior hemisferde lokal ödem ve kanama/iskemi ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir .

Vizuel semptomlar; bulanık görme, fotopsi ve skotomata retinal arterlerde vazokonstriksiyona ikincil oluşur (73-75). Retinal ven trombozu, retina dekolmanı, optik sinir hasarı ve retinal arter spazmı ve iskemisine bağlı kalıcı körlük gelişebilir (76). Prognoz iyidir ve görme yetisi genellikle bir haftada normale döner (1, 77).

2.10.3. Hematopoetik Sistem

Preeklampside görülen endotel hasarı, mikroanjiyopatik hemolize, trombositopeni, anemi, alyuvarların fragmentasyonuna neden olabilir. En sık trombositopeni görülmektedir. Mikroanjiyopatik endotel hasarı; trombosit aktivasyonu ve fibrin trombus oluşumunu tetikler. Trombosit harcanması trombositopeni ile sonuçlanır.

Protrombin zamanı (PT), aktive protrombin zamanı (aPTT) ve fibrinojen konsantrasyonları değişmez. Von Willebrand faktör aktivitesinin, Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır (78) .

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde DİK görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı uç organ hasarı vardır (79). Preeklampside, DİK oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (80).

Hemolizin oluş mekanizması; vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiyopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsi ve eklampsili hastaların eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde şizositoz ve ekinositoz görülmüştür.

2.10.4. Renal Sistem

Preeklampsiye bağlı endotel hasarından en çok etkilenen organ böbreklerdir. Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artar. Gestasyonel hipertansiyon olan kadınlar, termdeki normal gebe kadınlar ile karşılaştırıldığında renal perfüzyon ortalama %20 azalır ve glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık %32 azalır. Preeklampsi şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalır ve oligüri gelişir. Preeklampside renal biyopside karakteristik glomerüler kapiller endotel şişmesi ile birlikte endotel hücreleri arasında ve altında fibrinojen depolanması gözlenir. Bu lezyonlar Spargo ve ark. (77), tarafından “glomerüler kapiller endoteliozis” olarak adlandırılır.

Proteinüri geç bir bulgu olup, bozulmuş glomeruler bütünlük ve filtre edilen proteinlerin tübüllerde hipofiltrasyonuna bağlı protein kaçağı gelişir (81). Son çalışmalarda podositüri terimi yerini almıştır. Glomerüllerde podosit kaybı sonucunda glomerüler filtrasyon bariyerini hasarlanmakta ve proteinüri ile sonuçlanmaktadır (82, 83).

Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir (84). Glomerüler değişiklikler ancak doğumdan haftalar sonra normale dönebilmektedir.

2.10.5. Karaciğer

Preeklampside ilk etapta etkilenmemiştir. Şiddetli preeklampsili kadınların %10’unda karaciğer tutulumu görülür (85). Periportal, sinusoidal fibrin birikimi ve mikroveziküler yağlanma histolojik değişikliklerdir. Hepatik kan akımında azalma, iskemi ve periportal kanama ile sonuçlanır. Sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı, transaminaz yüksekliği, koagulopati, ağır vakalarda ise subkapsüler hematoma veya hepatik rüptür başlıca klinik bulgularıdır (86, 87).

Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekroz ve nekrotik lezyon ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematoma neden olabilmektedir. Karaciğer

kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki kapsül rüptüre olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir.

2.10.6. Plasenta

Preeklampsi olgularında uteroplazental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler, dilate rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklamptik hastaların uteroplazental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılır. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depozitleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir. Bu bulgular, uterin arterdeki impedans akımını artırır ve pulsatilite indeks artışı ve uterin arterde çentiklenme gözlenir.

2.10.7. Endokrin Sistem

Normal gebelikte renin, anjiyotensin ve aldosteron artarken, preeklamptiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiyotensin ve aldosterona karşı direnç varken preeklamptikler hassastır. Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır (88). Bu olgularda vazodilatatör etkili PGE2 ve PGI2 (prostasiklin) miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili PGF2 miktarı artmıştır (89). Human koryonik gonadotropin (HCG) seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür (90). Daha sonra Said ve ark. (91) araştırmalarında, normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklamptik gebelerde β -hCG değerini daha yüksek bulmuşlardır; hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark bulamamışlardır. Yine preeklampside human plasental laktojen hormon (HPL) konsantrasyonu azalmış, atriyal natriüretik peptid ise yüksek bulunmuştur.

2.11. Tanı

Kan basıncı; ırk, obezite, sigara içimi, postür, anksiyete ve dinlenme durumları ile yakın ilişkilidir (92). Kan basıncının en doğru şekilde ölçümü hasta sol yana yatmış pozisyonda iken, her iki koldan ölçülen basıncın ortalaması ile sağlanır. Diastolik kan basıncı için sesin kaybolduğu basınç (korotkoff faz-V) dikkate alınmalıdır (93). Daha önceleri sistolik kan basıncının 30 mmHg, diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde artış göstermesi preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi; ancak Levine ve ark.(94) bu değerlerin sonuçlar üzerine etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir.

Proteinüri, glomerüler endotelial disfonksiyon nedeniyle oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen proteinüri düzeyi ve 24 saatlik idrardaki proteinüri düzeyi arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Bu yüzden proteinüri tayini için ana belirleyici test 24 saatlik idrar protein ölçümü olmalıdır (40). %10 oranında erken başlangıçlı preeklampsi (34.gebelik haftasından önce) ve %5 oranında doğumu takip eden ilk 48 saatte içinde preeklampsi gelişebilmektedir (95-97). Erken başlangıçlı preeklampside proteinüri minimaldir. Fakat hastalık ilerledikçe proteinürinin artması fetal morbidite ve mortalitenin de artacağına en güvenilir kanıttır.

Daha önceden tanı kriterleri olarak belirlenen ödem, birçok normal gebe kadında görülebildiği için tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır (98). Bu nedenle 12 saat istirahat sonrası yüzde ve tüm vücutta mevcut olan genel bir ödem ancak patolojik olarak kabul edilmektedir. Artmış derin tendon refleksi bir eklampsi atağının habercisi olabileceği gibi normal gebelerde de bulunabilir. Yine, hiperrefleksi olmadan nöbet de gözlenebilir.

Retinal arterlerin spazmı hastaların %85'inde görülür. Segmental arteriolar spazm ya da jeneralize bir darlık şeklinde kendini gösterir. Oksipital korteks ve retina damarlarında vazospazm, iskemi veya kanama nedeniyle bulanık görme, çift görme, körlük gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Serebral perfüzyonda azalma nedeniyle baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, uyuklama, bilinçte değişiklikler meydana gelebilir ve bunlar yaklaşan bir eklampstik krizin habercisi olabilir. Ödem ve kanamaya bağlı olarak Glisson kapsülündeki gerilme bulantı, kusma, epigastrik ağrı

ve hematemezise neden olabilir. Ciddi preeklampside hepatik rüptür görülebilir. Renal arter vazospazmına bağlı olarak oligüri, anüri, hematüri meydana gelebilir. Renal fonksiyonları değerlendirmek için kreatin klirensi bakılması glomeruler filtrasyon hakkında iyi fikir verir. Preeklampsinin şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalır. Yine serum ürik asit, serum kreatin ve kan üre nitrojen (BUN) seviyeleri preeklampsiyi göstermede önemli testlerdir. Karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmede serum ALT, AST, LDH kullanılabilir. Preeklampsinin şiddetindeki artışla birlikte hemokonsantrasyon ve hipoalbuminemi gelişir. Serum fibrinojen seviyesi, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı genellikle normaldir. Fibrinojen yıkım ürünleri artmıştır. Trombositopeni mevcuttur. Özellikle <100.000/mm³ platelet değerlerinde HELLP sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. İntravasküler hemoliz ve bunun sonucu olarak artmış bilirubin, LDH, ALT değerleri de yine HELLP sendromu açısından anlamlıdır.

Preeklampsi multisistemik bir hastalık olduğundan semptom ve bulguları pek çok hastalıkla benzerlik göstermektedir ve ayırıcı tanıya dikkat etmek gerekmektedir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, hepatit, pyelonefrit, safra kesesi hastalığı gibi pek çok hastalık preeklampsi ile benzerlik gösterir.

2.11.1. Tanı Testleri

Preeklampsi taramasında ve risk altındakilerin tespiti için bugüne kadar çeşitli testler önerilmiştir. Değişik testler için biriken veri sonucu ve testler arasındaki uyumsuzluk nedeni ile klinik testlerden hiçbiri klinik pratikte tarama testi olarak yeterli güvenilirlikte değildir.

Yan çevirme testi (rollover testi), anjiyotensin-2 testi, serum ürik asit düzeyi, üriner kallikrein/kreatinin oranı, plazma fibronektin, homosistein seviyesi, ikinci trimester serum biyokimyası down sendromu tarama markerleri, Doppler çalışmaları gibi birçok klinik ve laboratuvar parametreleri preeklampsiyi önceden tahmin etmede kullanılmıştır. Ancak preeklampsi için şu ana kadar kullanılmış testlerden hiçbiri güvenilir ve maliyet yararlı değildir (99, 100).

Provokatif biofizik testler, vasküler değişikliklere bozulmuş yanıt temeline dayanır. Anjiotensin II challenge test, roll- over testi, isometrik egzersiz testleri pahalı, güvenilirliği zayıf ve zaman kaybettirici testlerdir (101-103).

Serum ürik asit preeklampitik hastalarda seviyesi yükselmesine rağmen sistematik derlemelerde preeklampsi öngürüsünde güvenilir olmadığı kanıtlanmıştır (104). Benzer olarak komplikasyonları öngörmede de kullanılabilir değildir (105).

Diğer belirteçlerden asimetric dimetilarginin ve plasental protein 13 plasentaya spesifik olup, implantasyonda ve plasental gelişimde rol alırlar (106, 107).

Gebelikte anjiotensin 2 reseptörlerinde olması gereken fizyolojik azalmanın preeklamptiklerde saptanmaması, vazopressine artmış bir platelet kalsiyum cevabının oluşu, CD 63 gibi çeşitli platelet yüzey antijenlerinin ekspresyonunda artış çeşitli çalışmalarda kullanılabilereği belirtilen testlerdir (108). Fakat yeteri kadar kullanışlı değildir. Gebeliğin 13 ve 20.haftalar arasında azalmış üriner kallekrein/kreatinin oranının preeklampsi için prediktif olduğu ifade edilmiştir (109). 200'ün altındaki üriner kallekrein/kreatinin değerlerinde pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer %99 olarak belirtilmiştir. Diğer bazı yayınlarda ise idrar albümin/kreatinin ve kalsiyum/kreatinin oranlarının tarama testi olarak kullanılabilereği ifade edilmiştir (109).

Son zamanlarda Doppler ölçümlerinin preeklampsinin varlığını ve şiddetini göstermede etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Detaylı bilgi ilerleyen bölümlerde verilecektir.

2.12. Preeklampsi Önlenmesi

Preeklampside, maternal- fetal mortalite oranında artış ve tedavinin mümkün olmayışı çalışmacıları bu hastalığın önlenmesi için araştırma yapmaya sevketmiştir. Hastalığın etiolojisi tam olarak aydınlatılamadığı için bu girişimler teorik olarak ortaya atılan anormallikleri önlemeye yönelik olmuştur. Farmakolojik araştırmalardan en yaygın olanı profilaktik düşük doz aspirin verilmesidir. Aspirin etkisine ait ileri sürülen mekanizma preeklampsi etiolojisinde suçlanan PGI₂/ TXA₂ dengesinin yeniden sağlanmasına yöneliktir. Düşük dozda kullanılan aspirin trombositlerdeki siklooksijenaz enzimine irreversibl bağlanır ve böylece TXA₂ sentezini inhibe eder. Riskli gruplarla yapılan randomize kontrollu çalışmalarda

aspirin 60 mg/gün, 75 mg/gün ve 100 mg/gün dozlarında verilmiş. Bu çalışmalarda dozlar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak tamamında aspirin kullanan grupta preeklampsi insidansı daha az bulunmuştur (110, 111). Bununla birlikte aspirin kullananlarda maternal kanama komplikasyonlarının daha sık görüldüğü akılda tutulmalıdır. 2010 yılında yayınlanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NICE) rehberinde yüksek riskli gebeliklere, 12.gebelik haftasından doğuma kadar 75 mg aspirin başlanmasını önerilmektedir (112).

Diğer farmakolojik yöntem preeklampside endotel hasarından sorumlu serbest radikal artışı ve preeklampside antioksidan vitamin seviyelerinin düşük olması temeline dayanarak vitamin C ve E preparatları kullanılabilir. 283 olguluk randomize kontrollü çalışmada vitamin C ve E preparatı alan grupta preeklampsi insidansı daha az bulunmuştur fakat bu konuda geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır (65).

Epidemiolojik çalışmalar, kalsiyum alımı ile anne kan basıncı, preeklampsi ve eklampsi insidansı arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (113). Kalsiyumun kan basıncı düşürücü etkisinin, plazma renin ve paratiroid hormonda olan değişiklikler sonucu olduğu düşünülmektedir. Gebelik sırasında kalsiyum desteğinin anjiyotensinojene karşı damar duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (114). Cochrane derlemesinde, kalsiyum alımının hipertansiyonu azalttığı belirtilmiştir. Özellikle, düşük kalsiyum alımı olan ve yüksek risk taşıyan olgularda azalmış preeklampsi insidansı saptanmıştır. Fakat bu azalma ölü doğum veya neonatal ölüm hızına yansımamıştır (115). Sonuç olarak günümüzde düşük kalsiyum alımı olan kadınlarda preeklampsi önleme açısından yararı net değildir (116) .

Preeklampsi belirti ve bulguları açısından her prenatal vizitte hasta değerlendirilmelidir. Spesifik olmamasına rağmen kan basıncı yüksekliği genellikle ilk belirti olup, bir üç gün arasında hasta yeniden değerlendirilmelidir. Hastalara preeklampsi belirtilerine karşı eğitim verilmelidir. Konsepsiyon öncesi preeklampsi riski yüksek hastalar değerlendirilmeli. Obez bir kadına kilo vermesi önerilmelidir.

2.13. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir (Tablo 3). Preeklampitiklerde %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklamptiklerde ise %13-37.9 arasında değişmektedir (1). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın eklampside bu oran %0.7-17.5 arasında değişmektedir (1). Preeklampside fetal morbiditede artışa rağmen tansiyondaki yükseklik ile perinatal sonuç arasında doğru orantı yoktur. İUGK sıklığı, erken ortaya çıkan preeklampside artmaktadır. Antihipertansif kullanımında ise perfüzyon basıncındaki düşme nedeniyle fetusa yetersiz kan akımı riski söz konusudur. Preeklampsi aynı zamanda prematüriteye ve ablasyo plasentaya da yol açar. Kontrol altına alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır.

Tablo 3: Preeklampsinin Maternal ve Fetal Komplikasyonları

MATERNAL	FETAL
Serebral kanama	Fetal asfiksi
Kortikal körlük	Perinatal ölüm
Retinal ayrılma	İatrojenik prematürite
Hepatik rüptür	Oligohidramnios
DİK (%10)	RDS
Pulmoner Ödem	Nekrotizan enterokolit
Ablatio plasenta (%1-4)	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	İUGK
Akut renal kortikal veya tubuler nekroz	

2.14. Preeklampsinin Klinik Yönetimi

Preeklampsi tanısı konur konmaz kesin tedavi doğumdur. Tedavinin ana amacı öncelikle annenin güvenliği daha sonra; yoğun ve uzun neonatal bakım gerektirmeyen yenidoğanın doğumunu sağlamaktır. Fakat bazı olgularda böyle yaklaşım fetusun yararına olmayabilir. Sonuç olarak hemen doğum veya konservatif yaklaşım arasında karar vermek aşağıdakilerden bir veya bir kaçına bağlıdır; hastalığın ağırlık derecesi , maternal ve fetal durum, fetal gebelik yaşı, doğum eyleminin varlığı, Bishop skoru ve annenin istekleri şeklindedir (117).

2.14.1. Hafif Preeklampside Yönetim:

Bu grupta altta yatan patoloji hafiftir. Annenin hayatı ciddi tehlikede değildir. Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır. 37 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir. Gebeliğin 40 haftayı aşmasına izin verilmemelidir. 37 haftadan küçük gebeliklerde ise gebeliğin miada ulaştırılması gerekir. Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Takipte yatak istirahati ve hastanede takibin yararı gösterilememiştir. Antihipertansif tedaviye gerek yoktur. Antenatal takipte: evde hergün kan basıncı ölçümü, haftada 2 kez dipstik ile idrarda proteinüri takibi, kan basıncı ve eklampsi belirtileri açısından değerlendirilmelidir. Haftada bir kez, kanda ürik asit, AST, ALT, bilirübin ve tam kan sayımı, fetusun gelişimi, amnion sıvı miktarı ve fetal iyilik hali yakından takip edilmelidir. Haftada en az bir kez NST veya biyofizik profili yapılmalıdır. En az üç haftada bir fetal büyüme değerlendirilmelidir. Fetal endikasyon doğarsa doğum gerçekleştirilmelidir. Doğumdan 6 hafta sonra kan basıncı normale dönmüyorsa, hipertansiyon etyolojisi açısından araştırılmalıdır.

2.14.2. Ağır Preeklampsinin Yönetimi

Ağır preeklampsinin klinik seyri; maternal ve fetal durumda giderek bozulma ile karakterizedir. Eğer hastalık 34. gebelik haftasından sonra gelişir ise doğum hemen gerçekleştirilmelidir. Maternal ya da fetal distres söz konusu olursa doğum eylemi bu haftadan önce gerçekleştirilmelidir. Gelişen eklampsi varlığında, çoklu

organ işlev bozukluğu, şiddetli İUGK (<5 persentil), ablasyo plasenta şüphesi veya güven vermeyen nonstres test varlığında acil doğum düşünölmelidir (118).

Hasta hospitalize edilir edilmez magnezyum sulfat tedavisine başlanmalıdır. Sistolik kan basıncı 140-155 mmHg, diastolik kan basıncı 90-105 mmHg aralığında tutulmalıdır. Bu hastalar relatif olarak hipovolemik olmaları nedeni ile diastolik basıncın 90 mmHg' nın altına inmesi halinde uterin perfuzyon bozulabilir. Bu nedenle antihipertansif tedavi yanında hidrasyon da uygulanmalıdır.

Laboratuvar değeriendirme; trombosit sayımı, karaciğer enzimleri ve serum kreatinin ölçümünü içermelidir.

Fetal değeriendirme; sürekli fetal kalp monitorizasyonu, ultrasonografi ile biyofizik profil, fetal büyüme ve amniotik sıvının değeriendirilmesi ile olur.

Maksimum IV labetolol (220 mg) ve oral nifedipin (50 mg) dozlarına dirençli şiddetli hipertansiyon veya magnezyum sulfat tedavisi altında inatçı serebral belirtileri olan olgularda, gebelik haftasına bakılmaksızın 24-48 st içinde doğum gerçekleştirilmelidir. Ayrıca trombositopeni (<100.000/mm³) veya artmış karaciğer enzimleri, yanında epigastrik ağrı ve hassasiyet olan veya serum kreatinin değeri >2.0 mg/dl üstü olgular da 48 saat içinde doğurtulmalıdır. 24-34.gebelik haftasındaki olgulara steroid verilir ve 48 saat içinde doğurtulur. 24. gebelik haftası altı olgulara sonlandırma önerilmektedir (77).

2.14.3. Ağır Preeklampside Doğumun Yönetimi

Spontan doğum eyleminde olan tüm olgulara; uterin kontraksiyon ve fetal kalp hızı izlemi yapılmalıdır. Doğum eylemi tam olarak başlamamışsa fetal distres ya da fetal malprezantasyon yoksa doğum indüksiyonunda intravenöz oksitosin kullanılmalıdır. Bu yaklaşım serviksi uygun tüm vakalarda ve gebelik yaşı 30 haftadan büyük tüm gebelerde kullanılabilir. Serviksi uygun olmayan vakalar ve gestasyon yaşı 30 haftadan küçük tüm ağır preeklampsi ve eklampsilerde seçilecek doğum şekli elektif sezaryendir. Seçenek olarak gerekli olursa bu kadınlar PGE₂ jel indüksiyonu sonrası oksitosin infüzyonu yapılabilir.

2.14.4. Eklampsi Yönetimi

Eklampsi, gebeliğin yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Hastanın nöbet anında kendine zarar vermesini önleyici tedbirler alınmalı ve solunum yolu açık tutulmalıdır. Bu amaçla nöbet sırasında dilini ısırması için "airway", tahta spatül veya sert kauçuk dişler arasına yerleştirilir. Kafa travmalarını önleyici tedbirler alınır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanır. Tükürük ve kusmukların havayollarına aspirasyonunu önlemek için yana yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve kanlı salgılar temizlenir, gerekirse nazotrakeal sonda ile aspirasyon yapılır. Hastanın damar yolu açık olmalı ve kalıcı idrar sondası takılmalıdır.

Konvulsiyonların durdurulması ve tekrarının önlenmesi, ilk tercih ilaç MgSO₄'dır. Eklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Fetusun gelişimi için gebeliğin uzatılmasında yarar yoktur. Ancak öncelikle gebenin genel durumunun düzeltilmesi gerekir. Konvulsiyonlar ve hipertansiyon kontrol altına alınmalı, hipoksi düzeltilmelidir.

Vaginal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda genellikle sezeryan uygulanmaktadır. Doğum sonrası da en az 24 saat yoğun takip devam etmelidir. Eklampside tercih edilecek anestezi epidural anestezi olmalıdır ve bu konuda deneyimli anestezistlerce uygulanmalıdır.

2.15. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar

Antihipertansif tedavide amaç, kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 130-150 mmHg' nın, diastolik 80-100 mmHg) tutulmasıdır. Fakat aynı zamanda maternal ve fetal risk ve faydaları göz önünde bulundurulmalıdır. Kan basıncı yüksekliği yanında etiolojik faktörlerde tedaviye başlamadan önce hekimin dikkatini çekmelidir. Örneğin; kronik hipertansif gebe; yüksek kan basıncını, normotansif olup preeklampsi gelişen gebeye göre tolere edebilir. Böyle bir gebeye, normotansif gebe ile aynı şekilde yaklaşırsa bu tedavi daha zararlı olacaktır. Aynı zamanda preeklampşik gebede doğum planlandı ise antihipertansif tedaviye başlamak yerine magnezyum sulfat ve anestezik ajanlar kan basıncını düşüreceğinden ek tedaviye gerek yoktur.

Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek husus, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplasental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselme (diastolik >120 mmHg), intraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına neden olabilir. Bu aşamada uygulanan tedavi akut antihipertansif tedavi olmalıdır.

Günümüzde hafif (sistolik 140-150 mmHg, diastolik 90-100 mmHg) ve orta (sistolik 150-159 mmHg, diastolik 100-109 mmHg) hipertansiyon tedavisi net değildir. Bazı yayınlarda kan basıncını agresif şekilde düşürmenin fetal büyümeyi etkilediği ve ilaçların potansiyel yan etkilerine fetusun maruz kaldığını desteklemektedir. 2002’de yayınlanan meta analizde; ortalama arteriyel basınç 10 mmHg düşmesi, doğum tartısında 176 gr azalmayı beraberinde getirmiştir (119). Diğer bir meta analiz sonucuna göre; beta blokerlar ağır preeklampside metildopadan daha etkili saptanırken, hafif ve orta şiddetli hipertansiyonda ilaç tedavisi açıklığa kavuşmamıştır (120). Tüm antihipertansif ilaçlar plasentadan geçmektedir. Bir ilacın diğer ilaca üstünlüğünü kanıtlayan geniş, iyi tasarlanmış randomize çalışmalar yoktur.

Metildopa en sık kullanılan güvenli bir ilaçtır. Hafif preeklampside etkindir. Etkisi 3-6 saatte ortaya çıkar. Birçok gebede hedef kan basıncı sağlanamazken, aynı zamanda sedatif etkisinden yakınılmaktadır. Alpha ve beta adrenerjik reseptörleri bloke eden labetolol aynı zamanda uteroplasental kan akımını diğer beta blokerlara göre korur. Metildopadan daha kısa sürede etkisi ortaya çıkar (2-3 saatte). Alternatif beta blokerlardan Pindolol ve uzun etkili metoprolol mevcuttur (121).

Diğer antihipertansiflerden kalsiyum kanal blokerinden uzun etkili nifedipin (30-90 mg/gün, max dozu 120mg/gün) kullanılabilir (122). Hidralazin ise ağır preeklampside akut tedavide IV kullanımı ile etkili bir ilaçtır. Thiazide diüretikleri ise preeklampsiye bağlı pulmoner ödem gelişmesi durumunda kullanılabilir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiotensin II reseptör blokeri (ARBs) ve renin inhibitörleri gebelikte kontrendikedir. Gebeliğin ikinci yarısında kullanımında fetal renal anomali, ilk trimesterde ise fetal kardiyak anomali saptanmıştır. Nitroprusside fetal siyanid zehirlenmesine neden olabilir. Ağır preeklampside acil tansiyon kontrolünde kısa süreli kullanılabilir (123).

2.15.1. Antikonvulsif İlaçlar:

Magnezyum sulfat ($MgSO_4$) konvulsiyon profilaksisinde plasebo ve diğer ilaçlara (fenitoin) kıyasla daha etkindir. Periferik nöromusküler blok ve santral antikonvulsif etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Nöromusküler plakta asetilkolin salınımını engeller veya kalsiyum yerine geçerek membran potansiyelini etkiler ve bu yolla terapötik etkisini oluşturur. $MgSO_4$ 'ın önerilen tedavi edici düzeyi 4.3-8.4 mg/dl'dir. Terapötik düzeylerde endotel hücrelerinde prostosiklin yapımını artırır ve kalsiyuma karşı antagonistik etkiye sahiptir. İntravenöz bolus şeklinde uygulandığında geçici hafif bir antihipertansif etkisi vardır. Ayrıca uteroplasental arterlerde vazodilatatör etkisinin olduğu da bildirilmiştir.

$MgSO_4$ tedavisi, IV ve IM yolla uygulanabilir. Pritchard, Zuspan ve Sibai rejimi olarak üç farklı yol ile uygulanabilir. En sık kullanılan Sibai rejimi olup, yükleme dozu 4-6 gr IV (20 dk), idame dozu 1-2 gr IV/saat şeklindedir (124).

2.16. Preeklampsi ve Anjiyogenik-Antianjiyogenik Faktörler

Preeklampside, yetersiz uteroplasental gelişim sonucu oluşan hipoksik ortam, plasentadan maternal sistemik endotelyal disfonksiyona neden olan bazı anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin salınımını tetiklemektedir (11, 125).

VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) ve PlGF (plasental büyüme faktörü) dimerik glikoprotein yapılı yaklaşık 40 kD ağırlığında anjiyogenik moleküllerdir. VEGF ailesi üyeleri (VEGF-a, VEGF-b, VEGF-c, VEGF-d, PlGF) vücutta vaskülogenez, anjiyogenez ve kemotaksis gibi fizyolojik ve kanser, neovasküler hastalıklar ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi patolojik olaylarda rol alırlar. VEGF ailesi bu etkilerini üç adet reseptör üzerinden yürütürler VEGFR-1 (flt-1 veya fms benzeri tirozin kinaz), VEGFR-2 (KDR veya kinaz bağımlı reseptör) ve VEGFR-3. Bu reseptörler üç bölümden oluşur; tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içi bölüm, transmembranik bölüm ve immünoglobulin benzeri yapıda olan, ligand bağlayan hücre dışı bölüm (56, 126, 127). VEGFR-1'in hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerinin kontrolü ile doku mimarisinin belirlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. VEGFR-2; endotel hücrelerinde mitoz ve permeabilite artışına aracılık

eder. VEGFR-3 ise lenfanjiyogenezde rol alır. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 üzerinden etki gösterirken PIGF sadece VEGFR-1'e bağlanır (56).

2.16.1. PIGF

VEGF ailesinin polipeptid yapılı, VEGF ile benzer aminoasit homolojisine sahip potent etkili anjiyogenik moleküldür. PIGF-1 ve PIGF-2 olmak üzere iki izoformu mevcuttur (17, 128). VEGF aksine PIGF sadece plasentada sınırlıdır. PIGF in vivo anjiyogenez, in vitro endotel hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonundan sorumludur. PIGF, VEGF ailesinin diğer üyesi endotel hücrelerinde eksprese edilen sFlt-1 (VEGFR-1) reseptörüne bağlanır (129, 130). Sadece VEGFR-1'e bağlandığından endotel hücreleri üzerinde, VEGF gibi mitojenik ve permeabilite artırıcı etkisi yoktur. sFlt-1, VEGFR-1'in transmembran ve sitoplazmik etki alanı eksikliğinde sekrete edilen çözünebilir formda bir reseptördür ve VEGFR-1 benzeri bir yapıdadır (99, 131). sFlt-1, VEGFR-1'in kompetatif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. sFlt-1, VEGF, PIGF ve VEGF ailesinin diğer üyeleri için reseptör bağlanma noktası gibi davranır ve bu moleküllerin biyolojik aktivitelerini yapmalarına engel olur (58, 131). Preeklampatik hastalarda sFlt-1'in maternal plazmada ve amniyotik sıvıda seviyesinin yükseldiği ve plasental mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (58, 131, 132). sFlt-1'in maternal sirkülasyonda artması VEGF ve PIGF'nin azalmış seviyeleriyle sonuçlanır, bu da preeklampsideki antianjiyogenik duruma katkıda bulunur (131, 132).

PIGF kan seviyeleri normalde ilk iki trimestir boyunca artar, pik seviyesine 29-32.gebelik haftalarında ulaşır ve sonrasında terme doğru azalır (126). Preeklampatik hastalarda PIGF'nin doğum sonrası kan seviyeleri ile doğum öncesi kan seviyeleri benzerdir, bu durum plasentadan üretilen PIGF'nin gebelikte sFlt-1 ile nötralizasyonuna bağlanmıştır (133). sFlt-1 seviyeleri ise sağlıklı gebelerde ve preeklampatiklerde doğum sonrası ilk hafta boyunca düşer (134, 135).

Yetersiz implantasyon sonucunda iskemik hale gelen plasentadan anti-anjiyogenik faktörlerden sFlt-1 ve sEng salınarak proanjiyogenik faktorlerin (PIGF, VEGF) etkisini antagonize ederler ve maternal kandaki anjiyogenik faktorlerin konsantrasyonları azalır. İlk trimestirde PIGF 9.gebelik haftasından itibaren ölçülebilirken, VEGF ölçülemeyecek kadar azdır (136, 137). Normal seyirli bir

gebelikte PIGF konsantrasyonu sürekli artış gösterirken, aksine preeklampsi gelişen olgularda bu artış azalmış veya gebelik süresince azalma eğilimindedir (11, 136, 138, 139).

Tidwell ve ark.(140), PIGF düzeylerini 5-15, 16-20, 26-30. gebelik haftalarında ölçmüşler. PIGF düzeylerinin 1.trimesterden 3. trimestere doğru yükseldiğini göstermişlerdir ancak, preeklampsili olgularda PIGF düzeyleri benzer gebelik haftalarındaki sağlıklı gebelerden daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar erken gebelik haftalarındaki düşük PIGF düzeylerini preeklampsi öngörüsü açısından anlamlı bulmuşlardır.

PIGF küçük molekül olduğundan glomerullardan serbestçe geçebilir. Preeklampitik olguların spot idrar örneklerinde PIGF düşük konsantrasyonda saptanmıştır (141).

2.16.2. Endoglin

CD105 olarak da bilinen Endoglin, TGF- β süperfamilyasının 180 kDa'luk homodimerik bir ko-reseptördür. Bu büyük tip I integral membran glikoproteininin hematopoez, kardiyovasküler gelişim ve anjiogenezde rolleri olduğu düşünülmektedir. Endoglin, disülfidbağlı ekstrasellüler bir bölüme ve temel olarak fosforillenmiş bir sitoplazmik kuyruğa sahiptir (142). Endoglin-S formu, 14 aminoasitlik bir sitoplazmik bölgesi olan 600 aminoasitten oluşuyorken, endoglin-L formu 47 aminoasitlik bir sitoplazmik kısmı olan 633 aminoasitten oluşmaktadır. Her ne kadar farklı rollerinin açıklanmasına ihtiyaç olsa da her bir izoform TGF- β ile ilişkilidir. Endoglin, yüksek oranda vasküler endotelial hücrelerde, kondrositlerde ve term plasentanın sinsityotrofoblastlarında eksprese edilmektedir (143). Aynı zamanda monositlerde, eritroid prekürsörlerde ve hematopoietik kök hücrelerde de bulunmuştur (144). Her ne kadar fonksiyonunun anlaşılması zor olsa da endoglinin dolaşan solübl formunun düzeyleri aterosklerozlu hastalar ile meme, kolorektal ve myeloid malignansileri kapsayan belirli kanserlerde yükselmiştir (145, 146).

Endoglin, uzun dönem yeniden oluşan hematopoietik kök hücrelerini belirlemek için bir marker olarak kullanılmıştır (147). İlaveten endoglin geni -/- olan farelerde embriyonik kök hücrelerinin myelopoietik ve eritropoietik dizilerinin de in vitro diferansiyasyonu zarar görmüştür (148). İn utero 10–11. günlerde ölen farelerde,

ekstraembriyonik yolk salk damarlarının maturasyon yetersizliği ve endotelial bütünlüğün kaybı ve hemorajiye ilerleyen zayıflamış embriyonik damar yatağının sergilenmesiyle karakterizedir (149, 150). Endoglin geni -/- farelerde aynı zamanda, kapak ve septum oluşumunda defektler, nekroz ve büyümüş kalpten oluşan anormal kardiyak gelişimde rol oynayabilir (150).

İnsanlarda, Endoglin genindeki mutasyonlar, müköz membranlar ve gastrointestinal traktın kanama telenjektazileri ile beyin, akciğerler ve karaciğer gibi organ sistemlerinde arteriovenöz malformasyonlarla karakterize otozomal dominant bir bozukluk olan herediter hemorajik telenjektazi tip 1'den (HHT1) sorumludur (151). Ayrıca birkaç çalışma, bazı kanser tiplerinde anjiogenezle ilişkili artmış endotelial endoglin ekspresyonunun olduğunu göstermiştir (152). Kanser dokularının damar yatağında endoglinin lokalizasyonu aynı zamanda onu tümör ilişkili anti-anjiogenik terapi için potansiyel bir hedef yapmaktadır (153, 154).

Endotelial hücre ve plasental sinsityotrofoblast hücre yüzeyinden yoğun miktarda salınan soluble TGF- β reseptörü (sEng), preklamptik bireylerde artmıştır, hastalığın şiddeti ile korelidir ve doğumdan sonra düşmektedir. TGF-beta1 ve TGF-beta3'ün intraselüler sinyal mediyatörleri ve bunlara bağlı transkripsiyonel molekülleri üzerindeki etkilerini modüle eder (155). Endoglin invitro olarak kapiller formasyonu inhibe eder, invivo ise vasküler permabilite artışını ve hipertansiyonu indükler (156). Ayrıca endoglinin endotelial NO sinyallerini inhibe ettiği ileri sürülmektedir (23). Bunun etkileri gebe ratlarda HELLP sendromunu da içeren şiddetli preklampsi sendromlarına ve fetal büyüme geriliğine öncülük etmektedir. sEng, TGF- β 1'in reseptörüne bağlanmasını bozmaktadır. Bu da, sEng'in vasküleritedeki TGF- β 1 reseptörünün disregülasyonuna öncülük ettiğini göstermektedir. Bu, vazodilatasyon ve endotelial nitrik oksit sentaz enzimi (eNOs) aktivasyonu üzerine de etkileri olan sinyalizasyonu azaltmaktadır (15).

Stepan ve ark., (157) intrauterin gelişme kısıtlılığı olan ama maternal semptomları olmayan gebeliklerde de dolaşımda artmış sEng konsantrasyonları saptamışlar ve preklampsi ile karşılaştırıldığında daha az gündeme getirilse de sEng'nin plasental patolojilerin farklı klinik görünümünde de yer alabileceğini ifade etmişlerdir. Bu yükseliş, preklampsinin klinik bulgularının ortaya çıkışından

2–3 ay önce başlar ve artan seviyeleri doğum sonrası plasenta çıkımından sonra sEng düzeyinin düştüğü kanıtlanmıştır (15).

Gilbert ve ark. (158), uterin perfüzyon azalması sonucu plasental iskemi oluşan ratlarda serum ve plasental sEng düzeylerini incelemişlerdir. Bu olgularda kontrol grubuna göre serum ve plasental sEng düzeyinin artmış olduğunu rapor etmişlerdir.

Gu ve ark. (159), yaptıkları çalışmada, preeklampitik gebelerden elde edilen trofoblastların normal gebelerdekine göre anlamlı miktarda daha yüksek sEng ve sFlt-1 ürettiğini (% 20’lik oksijenli ortamda), bunun yanında % 2 oksijenli ortamda preeklampitik trofoblastlarda sEng ve sFlt-1 düzeyi artarken normal trofoblastlarda artış olmadığını göstermişlerdir. Bu durum preeklampsi-anormal plasentasyon ilişkisini kısmen açıklayabilmektedir.

2.16.3. PAPP-A

Plasenta kaynaklı 1628 aminoasitden oluşan homodimerik peptit yapılı hormondur. PAPP-A, İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-4 (IGFBP-4) proteinaz olup IGFBP-4’ü spesifik olarak parçalayarak IGFBP-4 bağlı insülin benzeri büyüme faktörünün salınımını sağlar (160). IGFBP-4’ü bölmek için insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) veya IGF-2’ye gereksinim duyar. Aynı zamanda IGF-2 aracılı trofoblast invazyonunu, büyüyen villuslara glukoz ve amnioasit transferini sağlar (161). PAPP-A damar düz kası hücreleri, over granülosa hücreleri, plasentada trofoblastlardan ve diğer pek çok hücre tarafından sentezlenebilir. Sadece gebeliğe özgü bir protein değildir (160, 162).

PAPP-A proteini beş büyük bölgeden oluşur. N terminal bölge “Laminin G-like” (LG) bölge diye adlandırılır (163). Bu dış bölgeleri sayesinde protein, steroid ve glikan yapısında pek çok ligant bağı vardır. LG modülünün PAPP-A’nın stabilizasyonunda ve aktivitesinde gerekli olduğu düşünülür. İkinci büyük bölge (metzincin proteolitik) PAPP-A’nın IGFBP bölmesinden sorumludur. Bu bölgede IGFBP-5 proteazı PAPP-A-2 bulunur (164). Üçüncü büyük bölgenin görevi bilinmemektedir. Dördüncü büyük bölge tamamlayıcı kontrol proteindir ve hücre

yüzeyine bağlanmaktan sorumludur (165). Son büyük bölge C terminalidir ve kalsiyum bağlama özelliği vardır (166).

PAPP-A gebelik sırasında maternal kana plasenta ve desidua tarafından üretilerek salgılanmaktadır (167). PAPP-A, IGFBP-4'ü parçalayarak lokal IGF miktarını artırarak büyümeyi teşvik etmektedir (162). Düşük PAPP-A seviyeleri, düşük seviyede serbest IGF ile sonuçlanmaktadır. IGF trofoblast kültürlerinde glikoz ve aminoasit emilimini kontrol ederek fetal büyüme regülasyonunda rol oynar. Ayrıca desiduanın trofoblast invazyonunda otokrin ve parakrin kontrol ile belirgin bir etkiye sahiptir (168, 169). İlk trimesterdeki yetersiz trofoblastik invazyon ile ilişkili spontan fetal ölüm, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme kısıtlılığı ve preeklampsi gibi obstetrik patolojilerde PAPP-A seviyeleri düşük bulunmuştur (168).

Smith ve ark. (170), 8-14. gebelik haftaları arasında PAPP-A'nın 5. persantil altında saptandığı gebelerde, intrauterin gelişme kısıtlılığı, erken doğum, preeklampsi ve ölü doğum riskinin artmış olduğunu saptamışlardır. Bu bulgularına dayanarak ilk ve erken ikinci trimesterde gebeliğin prognozunu belirlemede trofoblastlarda bulunan IGF sisteminin anahtar rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Canini ve ark. (171), ilk trimester PAPP-A değerleri ile doğum kilosu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarında SGA olan bebeklerde PAPP-A değeri anlamlı olarak düşük iken, LGA olan bebeklerde PAPP-A'nın anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (172). Doğum kilosu persantilleri ile PAPP-A düzeltilmiş değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumda yüksek PAPP-A seviyelerinin yüksek IGF ve dolayısıyla fetal makrozomi arasında ilişki olması beklenebilir (168).

Pilalis ve ark., (173) 11 ile 14 gebelik haftası arasında PAPP-A ölçümü ve uterin arter Doppler incelemesi yapmışlardır. Düşük PAPP-A MoM değeri ile ortalama uterin arter PI değeri 95. persantil ve üzerinde olanlarda %23 oranında preeklampsi, %34 oranında SGA öngörüsü yapabilmişlerdir. Preeklampsi öngörüsünde uterin arter PI yüksekliği tek başına bağımsız risk faktörü iken, bu durumun PAPP-A için geçerli olmadığı bildirilmiştir (174).

2.16.4. Plasental Protein-13

PP-13 galektin ailesinin bir üyesidir ve ağırlıklı olarak plasenta, özellikle de sinsityotrofoblastlarca üretilir. PP-13 plasenta ve endometriyum arasındaki ekstraselüler matriksteki proteinlere bağlanır ve plasental implantasyonda ve maternal damarlanmanın yeniden yapılandırılmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Diğer plasental proteinler gibi PP-13’de gebelik haftası ilerledikçe konsantrasyonları artış gösterir. Preeklampsi gelişen kadınların 14.gebelik haftasından önce bakılan PP-13 seviyesi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (107, 175, 176).

Birinci trimesterde, erken başlangıçlı preeklampsi olgularında düşük konsantrasyonda saptanmıştır (177). İkinci trimesterde ise PP-13 diğer belirteçler ve Doppler incelemesi ile kombine edilse dahi PP-13 preeklampsi öngörüsünde yetersizdir (178).

2.16.5. ADAM 12

Sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenen ADAM protein ailesinin bir üyesi olup, plasentanın büyüme ve gelişmesinde rol oynar (179). Preeklampside arttığı gösterilmiştir (180). Aksine birinci trimesterde preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (181).

2.16.6. Serbest β hCG

β -hCG sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır ve plasentanın desidual spiral arterler ile vasküler kaynağını sağlar (182). Normal gebelikte 8-10.gebelik haftalarında 100.000 IU/L olan maksimum seviyede bulunur. 18-20.gebelik haftalarında seviyesi 10.000-20.000 IU/L'ye düşmektedir. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise ikinci trimesterde bu azalma gerçekleşmemektedir (183, 184).

2.16.7. İnhibin A ve Aktivin A

Fetoplasental ünite inhibin a ve aktivin a'nın önemli bir kaynağıdır. Preeklampitik gebelerde birinci ve üçüncü trimesterde normal gebelere göre yüksek oranda saptanmıştır (185). Salomon ve ark. (186), 7-13.gebelik haftasında

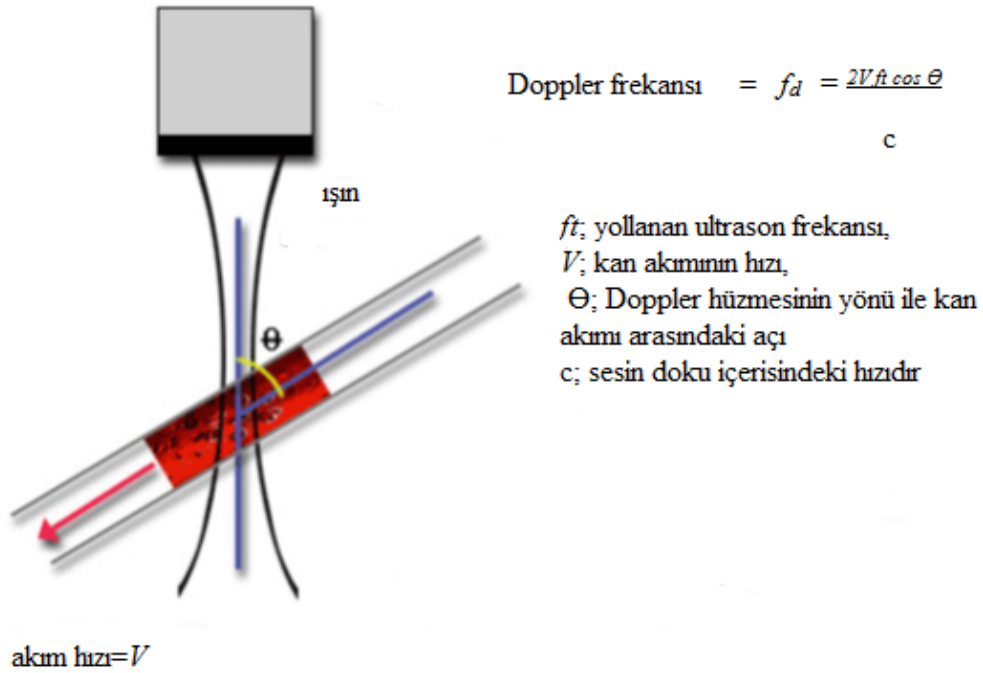
preeklampitik gebelerde inhibin a düzeyini, normal gebelere göre beş kat yüksek saptamıştır. Diğer bir çalışmada preeklampsi tahmininde inhibin a sensitivitesi %32, spesifitesisi %90 olarak belirlenmiştir (187). Sensitivitesi düşük olmasından dolayı tek başına kullanılamaz fakat diğer belirteçler ile kombine edilebilir.

2.17. Doppler Ultrasonografi

Doppler etkisi adını, yıldızların dünyadan uzaklaşmaları ve yakınlaşmalarına bağlı olarak renk değişimlerini tanımlamış olan Avusturyalı bilim adamı Johann Christian Andreas Doppler'den almıştır (174). Doppler ultrasonografi; uteroplasental dolaşımın noninvazif, anlaşılır bilgiler veren ve dolaşımdaki kan akımına karşı direncin değerlendirilebildiği önemli bir tanı aracıdır.

2.17.1. Doppler Teorisi

Dalga bir objeden yansıdığından, yankıların birçok belirleyicisi olacaktır. İletilen dalgaların karakteri, dalganın hareket ettiği ortam, dalganın yansıtıcısı ya da yansıtıcıdan uzaklaştığı mesafe, yansıtıcının özellikleri, geri dönen yankıyı belirlemektedir. Kuramsal olarak bütün elemanlar (iletici, yansıtıcı ya da alıcı) hareket edebilir. Klinik senaryodaki kan akımının ultrason ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı (aynı transdüserde farklı kristaller) sabit, yansıtıcılar (çalışılan kan damarlarındaki eritrositler) hareket halinde olup yolun uzunluğunu değiştirmektedir. Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir, bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar (Şekil 1).



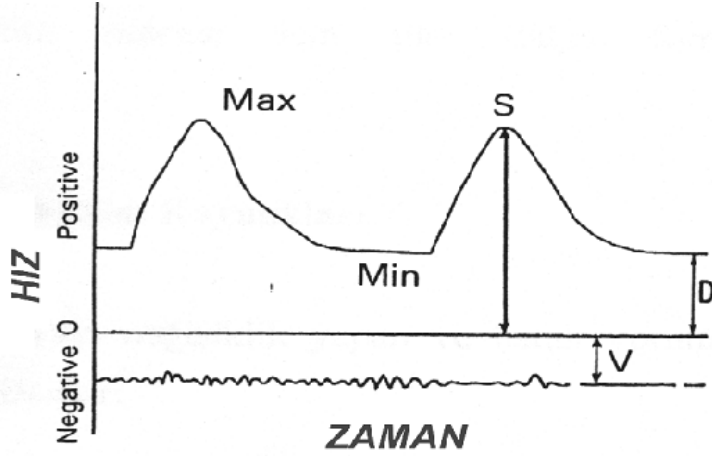
Şekil 1: Vasküler Ultrasonografide Doppler Etkisinin Şematik Çizimi

Denkleme göre Doppler frekansı şunlara bağlıdır:

Kan akım hızı arttıkça Doppler frekansı da artar, Doppler denkleminde anlaşılacağı gibi, 90° dereceye yakın açılarda çok az sinyal vardır, ve en gerçekçi ölçüm sıfır derece açıyla yapılır.

2.17.2. Doppler İndeksleri

Yaygın kullanımdaki üç indeks, sistolik/diastolik oran (S/D oranı), pulsatilite indeksi (PI, aynı zamanda impedans indeks de denir) ve rezistans indeksidir (RI aynı zamanda Pourcelot oranı da denir) (Şekil 2). S/D oranı basittir ve elle hesaplanabilir fakat diastolik hızlar yoksa oran anlamsız olur. Normal gebelikte, S/D oranı ya da PI normal olarak bütün gestasyonel yaşlara dağıtılır. RI biraz komplikedir fakat diastolik hız anormal bir şekilde düşük olduğunda yani 1.00 değerine yaklaştığı zaman relatif olarak yüksek dirençli akımı işaret eder.



Şekil 2: Doppler İndeksleri

Max = Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Min = Minimum diastoldeki hızın tepe değeri (D)

V = Venöz hız (“sabit”), A = Ortalama kan akım hızı, S/D = Sistolik/Diastolik oran

Pulsatilité indeksi (PI; impedans indeksi) = (S-D)/A

Rezistans indeksi (RI; Pourcelot indeksi) = (S-D)/S

Diastolik akım sıfır olduğunda RI=1 ve S/D= sonsuz bulunacaktır. Diastolik akım hiç bulunmadığı veya aşamalı olarak sıfıra düştüğü durumlarda sadece PI anlamlı veri oluşturabilir ve akımları birbirinden ayırdedebilir.

2.17.3. Uteroplental Dolaşımın Anatomisi ve Gelişimi

İnternal iliak arterin dalı olan uterin arter, uterusun istmik kısmına ulaştıktan sonra uterus kornusunda ovaryan arterle anastomoz yapmadan önce yan duvar boyunca yükselir. Ön arka duvarın kanlanmasını arkuat arterler sağlarken, radial arterler arkuat arterden ayrılıp endometriuma dik açı yapacak şekilde ilerleyerek iki yada daha fazla sayıda spiral arterlere dallanırlar (6, 188-190). Gebe olmayanlarda bir uterin arterdeki kan akımı kabaca 40 mL/dk iken gebeliğin ileri dönemlerinde sekiz-on kat artarak 400 mL/dk’ya ulaşır (uterusun termdeki kan akımı ortalama 600 mL/dk’ya ulaşır).

Gebelikte yaklaşık 100 adet spiral arter aracılığı ile maternal dolaşımın plasentanın intervillöz alanı birbirine bağlanmış olur (188). İlk üç aylık dönemde endovasküler trofoblastın ilk dalgası desidua bulunan spiral arter duvarlarını invaze eder ve yaklaşık 15.gebelik haftasında desidual myometrial kesişme

noktasında ilk dalga son bulur. İkinci üç aylık dönemde ikinci endovasküler trofoblast dalgası spiral arterlerin myometrial segmentlerini işgal eder ve radial arterlerin terminal segmentiyle etkileşime geçerek musküloelastik duvar dokularının fibrinoid ve fibröz doku karışımıyla yer değiştirmesi sağlanır (189). Bu ikinci faz 14-24 gebelik haftalarında gerçekleşir, bu nedenle küçük muskuler spiral arterlerin geniş vasküler kanallar halini almasıyla uteroplental dolaşım yüksek dirençten alçak dirençli bir vasküler sisteme dönüşmüş olur.

Preeklampsi ve/veya SGA ile komplike olan gebeliklerde trofoblastik invazyon neredeyse tamamen spiral arterlerin desidual segmentiyle sınırlıdır, desidua dışında invazyon izine neredeyse rastlanmaz. 24-26 haftalardan sonra trofoblastik invazyonun başarısızlığı uteroplental dolaşımında yüksek impedanslı akıma neden olur, bu da ilerleyen haftalarda preeklampsi gelişimi ile bağlantılıdır.

Uterin arter Doppler incelemesi aynı zamanda kronik hipertansiyonlu hastalarda superempoze preeklampsi öngörüsünde de kullanılmaktadır. Kronik hipertansiyon ile komplike gebeliklerde preeklampsi sıklığı %4.7-52 arasındadır. Caruso ve ark. (191), 23-24 gebelik haftasında kronik hipertansiyonu olan 42 kadın üzerinde uterin arter Doppler çalışması sonucu; süperempoze preeklampsi sıklığını %21 olarak buldu ve 90 persantilden büyük en düşük uterin arter RI kullanılarak süperempoze preeklampsinin öngörü duyarlılığı %100, özgüllüğü %88 olarak buldu .

Bir başka yeni uygulama alanı da SGA fetusu olan hastalarda uterin arter Doppler velosimetresinin prognostik değeri belirlenmesidir. Anormal bir Doppler paterni olumsuz maternal ve/veya perinatal sonuçlarla ilişkilidir.

Smith ve ark. (192), 30.000'den fazla kadında maternal özellikler ve uterin arter Doppler bulgularının incelendiği çok geniş çaplı bir çalışmada; ortalama PI değerinin üst ondalıkta yer aldığı kadınlarda ve bilateral çentik bulunan kadınlarda plasental ölü doğum riskini yüksek saptamışlardır. Plasental ölü doğum, açıklanamayan ölü doğumlara göre daha erken gebelik haftalarında oluşmuştur. Anormal uterin arter Doppler'i plasental nedenler ile oluşan ölü doğum riskini belirlemede daha iyi saptanmış. Sonuç olarak, anormal uterin arter Doppler bulguları aşırı preterm gebeliklerdeki ölü doğumlar için iyi bir gösterge iken termdeki ölü doğumlarda zayıf bir belirleyici olmuştur.

2.17.4. İnceleme Tekniği

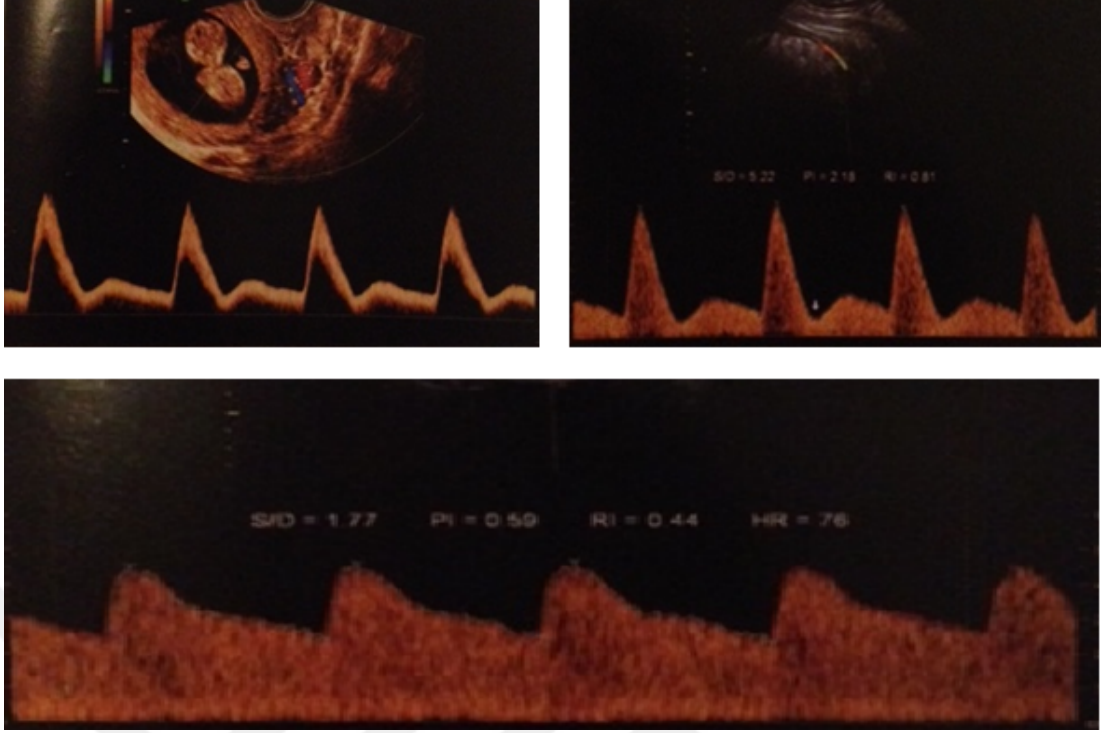
Uteroplental dolaşım çalışmalarında hem sürekli dalga (CW), hem de pulse dalga (PW) Doppler yöntemleri kullanılmaktadır.

Renkli Doppler görüntüleme uterin arterlerin eksternal iliak arterleri çaprazladığı noktada doğru ve gerçek zamanlı incelemesine olanak verir (şekil 3).

Transabdominal yolla görüntülenen uterin arter genellikle eksternal iliak arter ile aprazlaştığı yerde örneklenir. Bu çaprazlaşma noktası puls Doppler ölümlerinin tekrarlanabilmesine olanak sağlar. İncelenen damarın uterin arter olduğundan emin olmak gerekir, çünkü arkuat dalların örneklenmesi direncin yanlış olarak düşük bulunmasına yol açabilir. Uterin arter ne kadar distalden (yukarıdan >rneğin, arkuat, radyal ve spiral arterler) rneklenirse, rezistans o kadar düşük lmlr. Uterin arteri kolayca bulabilmek için, ultrason probu anneye paralel ve yere dik tutularak inguinal bölgeye koyulmalı ve sağa sola doğru yelpaze gibi aılandırılmalıdır. Hala bulunamaz ise uterus ile mesane arasındaki sınır araştırılmalıdır. Eğer uterin arter transvajinal yoldan görüntüleniyorsa, internal os hizasında örneklenir. Transvajinal ultrasonografi, birinci trimester sırasında yapılan çalışmalarda kullanılabilir. Pelvik yapılara yakınlık, yüksek frekanslı problar ve düşük insonasyon açısı (30 dereceden az) gibi unsurlar Doppler sinyallerini ve görüntü kalitesini arttırmaktadır (174).

Bu noktada kesik akım “puls Doppler” uygulanır ve üç ardışık birbirine benzeyen dalga akım şekli (sonogram=spektrum) elde edildiğinde dondurularak indeksler sağ ve sol uterine arterler ayrı ayrı ölümlere ortalaması alınır.

Uterin arter akımlarında üç tip patoloji tanımlanmıştır; yüksek ortalama direnç (sağ ve sol uterin arterin ortalaması): Rezistans (RI) ya da pulsatilite indeksinin (PI) 95. persantilin üzerinde olması, çift taraflı çentiklenme (notch) ve tek taraflı çentiklenme.



Şekil 3: Birinci Trimesterde (sol) Elde Edilen Uterin Arter Akım Hızı Dalga Formu. Diastolik Çentik Bu Dalga Formunun Özelliğidir. İkinci Trimester (sağ) Anormal Uterine Arter Akım Hızı Dalga Formu. Normal Uterin Arter Akım Hızı Dalga Formu (alt)

2.17.5. Birinci Trimester Uterin Arter Doppler Taraması

İnsan gebeliklerinde uteroplasental dolaşımın tam olarak oluşması yaklaşık 11-12.haftada gerçekleşir (193). 12. haftadan önce plasentanın intervillöz alanı, uterin dolaşımdan trofoblastik bariyer tarafından ayrılmış ve uteroplasental arterlerin ucu trofoblastik tıkaçlar tarafından kapanmıştır. Bu sayede çok az anne kanı intervillöz alana ulaşır ve genellikle plasenta içinde renkli Doppler sinyalleri görülmez (194-196). İlk trimesterde intervillöz alanda kan akımının saptanması yüksek gebelik kayıp oranları ile ilişkili saptanmıştır (197, 198).

Uterin arter Doppler taraması birinci üç ay sonunda (11-14 hafta taraması) veya daha sık olarak 20.-24.gestasyonel haftada yapılır. Bu taramalarda uterin arter Doppler'inde direnç artışını tanımlarken çentik (notch) varlığı veya PI'in

95.persantilin üzerinde oluşu sınır kabul edilir. RI ile yapılmış çalışmalar da vardır, ve üst sınır değer tanımını 0,65'den 0,85'e kadar değiştirmektedir, ancak diyastolik akım kaybı durumunda RI hesaplanamadığı için bu indeks daha az kullanılmaya başlamıştır. Diyastolik akım kayıplarında bile "PI" her zaman hesaplanabilir. Her iki uterin arterin ortalaması alındığında, uterin arter PI 95.persantil sınırı, 11-14.haftalarda 2.35 ve 20-24.haftalarda 1.45 civarındadır. Doppler ile yapılan preeklampsi tarama çalışmalarına göre %10 yalancı pozitiflikle preeklampsi olgularının 12.haftada %40 ve 22.haftada %50'si belirlenebilmektedir. Ancak 34 haftadan önce doğurtulmak zorunda kalan ağır preeklampsi olguları dikkate alındığında bu oran 12.hafta için %80 ve 22.hafta için %85'lere ulaşabilmektedir. Uterin arter taramasının daha az olsa da İUGK ve ablasyo plasenta açısından da değeri vardır. Düşük riskli gebelerde rutin tarama olarak geçerliliği henüz kanıtlanamamış olsa da yüksek riskli gebelerde uterin arter Doppler incelemesi yapılarak bu gebelerin takibi planlanabilir. Uterin arterde bilateral çentiklenme olan ya da yüksek direnç saptanan (her iki uterin arter PI ortalaması >95.persantil) gebelerin uteroplasental yetersizlik açısından yakın takibi gerekir. Tek taraflı çentiklenme ise 24.haftaya kadar oldukça sık görülür ve yakın takip gerektirecek kadar yüksek riskli bir grubu oluşturmaz.

2.17.6. İkinci Trimester Uterin Arter Doppler Taraması

İkinci trimester, ana uterin arterin kesit alanı ve tepe hızlarında ilerleyici bir artışa kan akımı empedansında azalma ile karakterizedir (199). 6 ile 24 hafta arasında uterin arterlerde gittikçe azalan ve sonrasında da sabit kalan empedansın gözlemlendiği Doppler çalışmalarına da yansımıştır. Başlangıçtaki empedans azalmasının, 24-26 haftaya kadar spiral arterlerdeki trofoblastik invazyon nedeni ile olduğu düşünülmektedir, ancak empedansdaki azalmanın devamı da arter duvarı elastisitesi üzerine hormonal etki ile kısmen açıklanabilir (200). İkinci trimester Doppler incelemesinde direnç artışı preeklampsi gelişme riskini 6-7 kat arttırırken, normal Doppler bulguları yarı yarıya azaltmaktadır. Uterin arter Doppler'in preeklampsiyi öngörmedeki etkinliği yüksek riskli grupta daha fazladır. 17.000 gebeyi içeren çok merkezli bir çalışmada; preeklampsiyi ön görmede maternal risk faktörlerinin ve Doppler incelemesinin ve her iki riskin birlikte sensitivitelelerini sırasıyla %45.3,

%63.1 ve %67.5 olarak belirlenmiştir (201). Sonuç olarak ilk trimesterde trofoblast invazyonu maksimumdur ve preeklampsinin bu invazyonun göreceli yetmezliği olduğu gözlemi, ilk trimesterde uterin arter Doppler bulgularının değerlendirilmesini haklı çıkarmıştır (202).



3. MATERYAL VE METHOD

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesi'ne Şubat 2011 ile Eylül 2013 tarihleri arasında 11+0 ile 13+6 gebelik haftası tarama testi için başvuran tekil gebeler çalışmaya alındı. Çalışma prospektif kohort olarak planlandı. Etik kurul onayı alınarak, çalışma hakkında olgular bilgilendirildi. Aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden 247 olgunun bulguları kaydedildi. 54 hasta gebelik sonuçlarına ulaşamadığı için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; gebelik haftası 14. haftadan büyük olanlar, çoğul gebelik, kromozomal veya konjenital fetal anomali, kronik hipertansiyon, molar gebelik, Tip 1 diyabet, maternal renal hastalık, preeklampsi öyküsü, morbid obezite olarak belirlendi.

3.1.1. Verilerin Toplanması

11+0 ile 13+6 gebelik haftası tarama testi için başvuru yapan gebelerin detaylı anamnezi alınarak ense pilisi (NT) ölçümü ve uterin arter Doppler incelemesi yapıldı. NT ölçümü Medison Sonoace 8X cihazı ile transabdominal 2.5-7.5 mHz konveks probe kullanılarak yapıldı. Ölçüm Fetal Medicine Foundation tarafından tanımlanan altı kritere dikkat edilerek yapıldı (203). Uterin arter Doppler ultrasonografisi için uterusun sagittal bir kesiti alınarak servikal kanal ve internal servikal os tanımlandı. Sonra transdüser, internal os düzeyinde serviksin bir tarafından diğerine doğru nazikçe yönlendirilirken renkli haritalandırma kullanılarak her bir uterin arter tanımlandı. Aralıklı akım doppleri (PW) görüntülemesi, insonasyon açısı 30 derecenin altında kalacak ve örnekleme aralığı 2 mm ile tüm damarı kapsayacak şekilde yapıldı. Tekrarlayan benzer dalga şekilleri elde edildiğinde PI ölçüldü; sağ ve sol uterin arterlerin PI ortalamaları hesaplandı.

Olguların yaşı, VKİ, doğum sayısı, tıbbi özgeçmişi (preeklampsi öyküsü, diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon, trombofili, antifosfolipid sendromu), ilaç kullanım öyküsü (antihipertansifler, steroidler, insülin, betamimetikler, aspirin, antikoagulan, anti epileptik, antidepresan, antitiroid, tiroksin, antiinflamatuvarlar),

konsepsiyon yöntemlerini (spontan gebelik, ovülasyon indüksiyonu, IVF) içeren ayrıntılı anamnezleri alındı. Aynı gün hastanın aynı kişi tarafından kalibrasyonu yapılmış; civalı tansiyon aleti ile uygun manşon kullanılarak en az 5 dakika dinlenmiş oturur pozisyonda kan basıncı iki kez ölçüldü.

Gebeler aynı gün Kocaeli Üniversitesi Biyokimya Merkez Laboratuvarına gönderildi. Olgulardan alınan kan örneğinde PAPP-A, s-βhCG çalışıldı. Ölçümler immulite 2000 systems otoanalizatöründe Siemens kitleri kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile yapıldı. Elde edilen ölçümler MoM değerine dönüştürüldü. Santrifuj edilen kan örneği PIGF ve sEng düzeyi çalışılmak üzere -80°C' de saklandı. Çalışma grupları tamamlandıktan sonra muhafaza edilen serum örneklerinde Radim Aliysei cihazı kullanılarak human soluble endoglin/ CD105 Elisa (Aviscera Biscience, Inc. Santa Clara, USA) ve PIGF Elisa (DRG Instruments GmbH, Germany) kitleri mikroELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Olgular 21-24.hf arasında tekrar uterin arter Doppler değerlendirilmesine çağırıldı, fakat gelen hasta sayısının az olmasından dolayı ölçümler çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların karakteristik özellikleri, tıbbi bilgileri, gebelik sonuçları, sonografi bulguları, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, gebelik komplikasyonları, PIGF, sEndoglin, PAPP-A, s-βhCG MoM değerleri, bilgisayar veritabanına kaydedildi. Gebeliğin 20.haftasından sonra, 4 saat ara ile ölçülen iki farklı kan basıncı ölçümünün 140/90 mm Hg ve üzerinde olması ve idrarda yirmidört saatte 300 mg ya da daha fazla proteinin olması veya spot idrar örneğinde 30 mg/dl (1+ dipstick) proteinin bulunması durumunda preeklampsi tanısı konuldu. ACOG kriterlerine göre preeklampsi grubu ağır ve hafif preeklampsi olmak üzere iki gruba ayrıldı (22). Sadece kan basıncı yüksekliği olması halinde GHT, preeklampsi-eklampsi tablosuna hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni eklenmesi halinde ise HELLP tanısı konuldu (37). Grup I komplikasyon gelişmeyen gebelerden, grup II ise preeklampsi, GHT ve HELLP tanısı alan hastalardan oluşturuldu.

3.1.2. İstatiksel Değerlendirme

Toplanan verilerin analizinde SPSS (Statistical Package of Social Sciences) 16,0 Evaluation Version kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, ordinal verilerin karşılaştırmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, sınıflayıcı verilerin karşılaştırmalarında ise Ki-kare testi kullanıldı. Hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubu arasında bağımsız değişkenlerin farkına Kruskal Wallis Test ile bakılmıştır. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri Spearman korelasyon analizleri kullanılarak saptandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Şubat 2011–2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Prenatal Tanı Ünitesi'ne yaşları 16 ile 41 arasında değişmekte olan toplam 193 gebe üzerinde yapılmıştır. Serum örneklerinden PAPP-A, s β hCG belirteçleri çalışıldı. 176 gebede ise ek olarak, PIGF ve sEng belirteçleri ayrıca çalışılmıştır.

Olguların yaş ortalaması 29.62 ± 5.77 'dir. VKİ ortalaması 24.63 ± 4.54 'dür. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 4'da gösterilmiştir.

Tablo 4: Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Değişken	Ortalama \pm SD	Minimum-Maximum
Yaş (yıl)	29.62 ± 5.77	16-41
VKİ (kg/m ²)	24.63 ± 4.54	16.20-41.02
Gravida (n)	0.10 ± 1.41	1- 8
Parite (n)	0.07 ± 1.03	0- 6
Abortus (n)	0.07 ± 0.98	0- 9
Yaşayan (n)	0.06 ± 0.92	0- 5

Çalışmamızda 2 (%1) hasta sigara kullanırken, 80 olgu (%41.5) folik asit tedavisi, 44 olgu (%22.8) demir tedavisi, 6 olgu ise levotiroksin tedavisi almakta idi.

Tüm olguların doğum sonuçları incelendiğinde; 158 olgu (%81.9) 37.gebelik haftasından sonra doğumu gerçekleştiren, 25 olgu (%13.0) 37.gebelik haftasından önce ve 10 (%5.2) olgunun ise 24.gebelik haftasından önce gebelikleri sonlanmıştı.

Doğum ağırlığı 600-4310 g arasında değişmekte olup ortalama 3001.4 ± 77.8 g'dır. Birinci dakika Apgar skoru 0 ile 9 arasında değişmekte olup ortalama 7.87 ± 2.05 ; 5.dk Apgar skoru ise 0 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama 8.8 ± 2.5 'dir. Doğumların %15.5 vajinal yol ile, %81.4'i sezaryen ile gerçekleşmiştir. Olguların %2.6'sı abortus ile sonuçlanmıştır. Doğan bebeklerin % 51.8'i kız; %46.6'sı erkektir. Tüm olguların doğum sonuçları Tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo 5: Olguların Doğum Sonuçları

	Tüm Olgular n(%)
Doğum Haftası	
<37.hf	25(%13)
>37.hf	158(%81.9)
Doğum Şekli	
Sezaryen	158(%81.4)
Vajinal Doğum	34(%15.5)
Cinsiyet	
Kız	100 (%51.8)
Erkek	90 (%46.6)
Apgar 1.dk(ort)	7.87±2.05
Apgar 5.dk (ort)	8.87±2.5
Doğum Tartısı (ort)	3001±771.8

Olguların 11+0-13+6 haftalar arasında yapılan ultrasonografi ölçümlerinde BPU 45.6 mm ile 85.50 mm arasında değişmekte olup, ortalama 63.44 ± 9.04 mm'dir. Ultrasonografik incelemede ortalama gebelik haftası 12.5 ± 0.68 'dir. Ortalama PIGF değeri 1.3661 ± 191.58 pg/ml, sEndoglin değeri 1570.90 ± 368.15 pg/ml'dir. PAPP-A ve s-βhCG ortalama MoM değerleri sırasıyla 1.35 ± 0.81 ve 1.22

± 0.82 olarak hesaplandı. Tablo 6’da olguların ultrasonografik özellikleri ve serum belirteçleri gösterilmiştir.

Tablo 6: Olguların Ultrasonografik Özellikleri ve Serum Belirteçleri

	Minimum-Maximum	Ortalama\pmSD
BPU (mm)	45.6-85.50	63.4 \pm 9.04
NT (mm)	0.5-3	1.13 \pm 0.40
Ut-Pulsatilite İndeksi (PI)	1-4.68	1.79 \pm 0.72
Sistol/Diastol	1.06- 20.68	4.33 \pm 2.13
PAPP-A(MoM)	0.13-5.24	1.35 \pm 0.81
S- β hCG (MoM)	0.2-5.51	1.22 \pm 0.82
PIGF (pg/ml)	6.82-1000	1.36 \pm 191.58
sEndoglin (pg/ml)	701-2935	1570.90 \pm 368.15
Kan Basıncı Sistolik (mmHg)	80-160	108.81 \pm 12.62
Kan Basıncı Diastolik (mmHg)	50-100	70.51 \pm 8.83

Antenatal izlem süresince 18 olguda (%10.2) hafif preeklampsi, 4 olguda (%2.2) ağır preeklampsi, 1 olguda (%0.6) HELLP, 2 olguda (%1.2) GHT gelişmiştir.

Hafif preeklampsi, ağır preeklampsi, GHT ve HELLP tanısı almış olgular grup II (n=25); komplikasyonsuz olarak gebeliği sonlandırılan hastalar ise grup I (n=168) olarak sınıflandırılmıştır. Grupların karşılaştırılmaları Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7: Değişkenlerin Preeklampitik ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Median (25-75p)	Grup I (n=168)	Grup II (n=25)	p değeri
Yaş (yıl)	28.5 (25-33)	30 (36-38)	0,001
VKİ (kg/m ²)	23,31(21.09- 26.47)	27.57 (24.45-30.10)	0,001
Gravida	2 (1-3)	2.5(1.75-4)	0.035
Kan Basıncı Sistolik mmHg	110 (100-120)	120 (110-120)	0,001
Kan Basıncı Diastolik mmHg	70 (63.75-70)	80 (70-80)	0,001

Preeklampitik gruptaki olguların VKİ, yaş ve kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı.

Preeklampitik ve kontrol grubunun doğum sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 8’de belirtildiği gibidir.

Tablo 8: Doğum Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı.

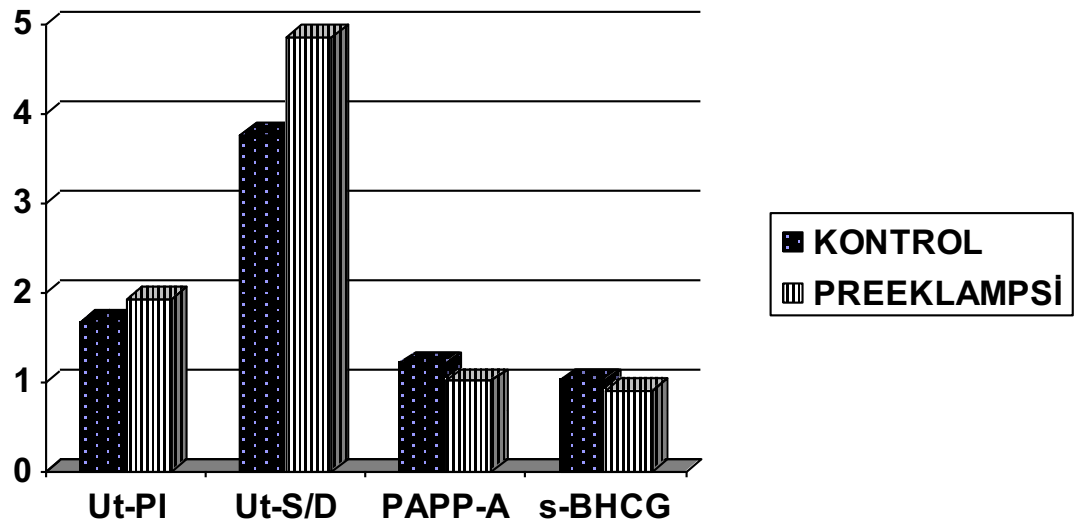
Median (25-75p)	Grup I (n=168)	Grup II (n=25)	p değeri
Doğum Haftası			
<37.hf	13(%8.02)	13(%52)	0.001
>37.hf	145(%89.5)	12(%48)	
Doğum Şekli			
Sezaryen	134(%82.7)	23(%92)	0,33
NSD	28(%17.3)	2(%8)	
Cinsiyet			
Kız	87 (%53.3)	12(%48)	0,49
Erkek	76 (%46.7)	13(%52)	
Apgar 1.dk(ort)	8.02	7.53	0.001
Apgar 5.dk(ort)	9.08	8.23	0.015
Doğum Tartısı (ort)	3080±53.51	2615±189.87	0.03

Preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında PIGF, sEng, PAPP-A, s-βhCG serum belirteçleri ve uterin arter Doppler indeksleri karşılaştırıldığında gruplar arası

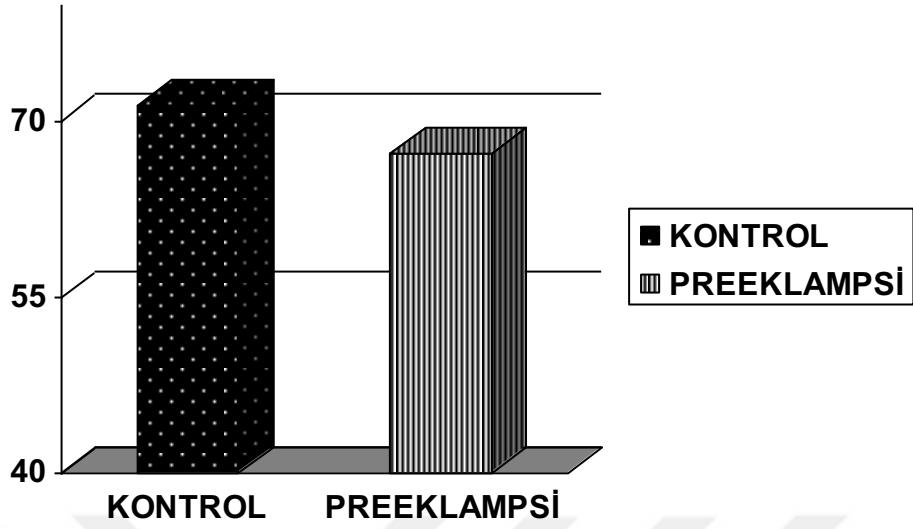
istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Uterin arter PI ($p=0,023$) ve S/D ($p=0,019$) oranları ise preeklampatik grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Tablo 9’da gruplar gösterilmiştir.

Tablo 9: Gruplar Arası Serum Belirteçleri ve Doppler İndekslerinin Karşılaştırılması

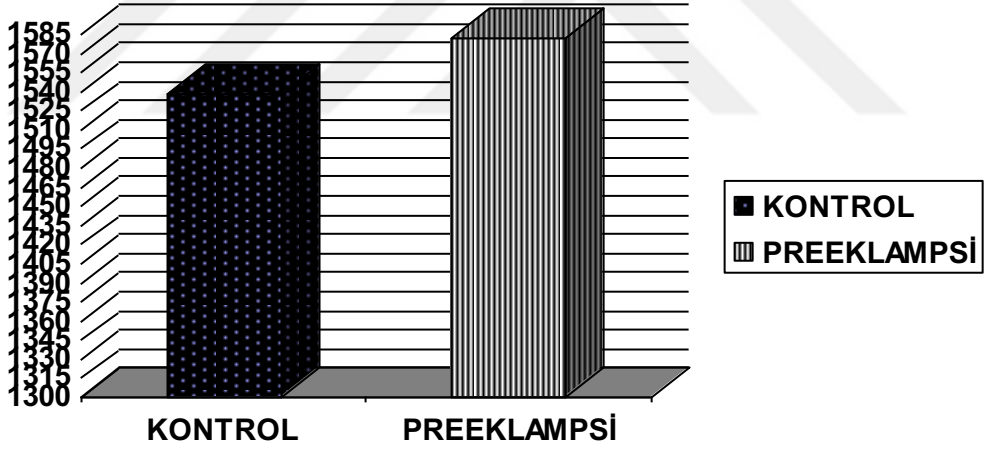
Median (25-75p)	Grup I (n=168)	Grup II (n=25)	P değeri
PIGF(pg/ml)	71,25 (47,97-134,44)	67,24 (39,9-120,63)	0,571
sEndoglin(pg/ml)	1538 (1314,5-1732,2)	1582 (1290-1786)	0,642
PAPP-A(MoM)	1,2 (0,8-1,7)	1,01 (0,57-1,84)	0,417
s-βhCG (MoM)	1,02 (0,71-1,51)	0,91 (0,52-1,16)	0,184
Ut- PI	1,67 (1,32-2,06)	1,93 (1,52-2,56)	0,023
Ut- S/D	3,76 (2,96-5,05)	4,85 (3,32-6,42)	0,019



Şekil 4: Değişkenlerin Gruplar Arası Düzeylerinin Şematik Gösterimi



Şekil 5: Gruplar Arası PIGF Düzeyinin Şematik Gösterimi



Şekil 6: Gruplar Arası sEndoglin Düzeyinin Şematik Gösterimi

Olguların gebelik sonuçları incelendiğimizde preeklampsi gelişen hastalarda akut fetal distress ile anlamlı ilişki $p=0,002$ (%95 CI:0.008-0.352) saptanmıştır. AFD gelişme riski kontrol grubuna göre 9.8 kat artmıştır.

Çalışmamızda preeklampsi ile İUGK ($p=0.944$) ve SGA ($p=0.305$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

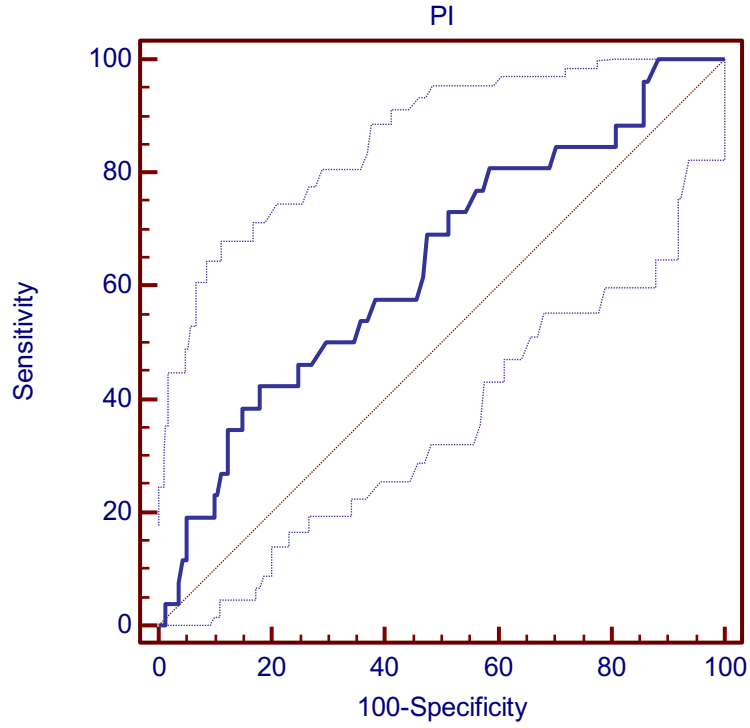
Olguları kontrol grubu (n=150), hafif preeklampitik ve GHT gelişen hastaları (n=20) grup II, ağır preeklampsi ve HELLP gelişen hastaları (n=5) grup III olarak gruplandırıldığımızda; grup III sEng düzeyi grup II'ye göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

PIGF düzeyi ise grup III'de grup II'ye göre görece olarak azalmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

PAPP-A MoM değeri grup III'de grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farkla düşük saptanmıştır. Tablo 10'da bu sonuçlar özetlenmiştir.

Tablo 10: Serum Belirteçleri ve Ut-PI İndekslerinin Hafif Preeklampsi, Ağır Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

Median (25-75p)	Grup I (n=150)	Grup II (n=20)	Grup III (n=5)	P değeri
PIGF (pg/ml)	71,25	76,05	66,1	0.24
sEndoglin (pg/ml)	1538	1497	1915	0.001
PAPP-A MoM	1,2	1,18	0,55	0.029
S-βhCG MoM	1,02	0,93	0,74	0.15
Ut-PI	1,67	1,84	2,07	0.023



Şekil 7: Preeklampsi Tahmini için Uterin Arter Doppler PI İndeksi ROC Eğrisi

ROC analizi ile preeklampşik olguları öngörmeye PI kestirim değeri >2.23 , sensitivite %42,31, %82,10 spesifisite ile preeklampsi tahmini yapılabilmektedir. Tablo 11’de özetlenmiştir.

Table 11: Preeklampsi Öngörüsünde Uterin Arter PI Kestirim Değeri

	KESTİRİM DEĞERİ PI	AUC-%95 (CI)	LR+/LR	Spesifite	Sensitivite
Preeklampsi	>2.23	0.639 [0.566 -0.708]	2.36/0.7	%82,10	%42,31

AUC: Area Under Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

LR: Likelihood Ratio

Çoklu regresyon analizinde VKİ, PI, PIGF, sEng, PAPP-A s βhCG değişkenleri kullanılarak oluşturulan modelde; preeklampsi öngörüsünü F (5169)=5,11, $p<0.001$, $R^2=.131$. Beş değişkenden PI ve VKİ preeklampsi tahminine istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamışlardır.Tablo 12’de belirtilmiştir.

Table 12: Çoklu Regresyon Analizi ile Oluşturan Değişkenlerin Modele Etkisi

Değişkenler	p değeri
VKİ	0.001
PI	0.001
PIGF	0.422
sEng	0.346
PAPP-A	0.764

5. TARTIŞMA

Preeklampsinin, hastalık başlamadan önce maksimum trofoblastik invazyonun gerçekleştiği birinci trimesterde öngörülebilmesi kuşkusuz önemli bir hedefdir (202). Bu sadece doğum öncesi daha yakın denetim ve gözetim gerektiren hastaları tespit etmekle kalmaz aynı zamanda herhangi bir terapötik yöntemden yararlanması en olası kişileri seçmemize yardımcı olur. Bu nedenle preeklampsi öngörüsü sağlayabilecek birçok biyokimyasal belirteç araştırılmaktadır. İdeal bir test basit, hızlı, maliyet etkin, uygulaması kolay bir test olmalıdır. Pozitif olabilirlik oranı >15 , negatif olabilirlik oranı <0.1 'den küçük olmalıdır, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir test olmalıdır. Günümüzde hiçbir test tek başına yada kombine olarak preeklampsi öngörüsünde yeterli değildir. Preeklampsi patogenezi henüz tam anlayamamış olmasından dolayı bilim dünyası sürekli arayış içerisinde.

Preeklampsi heterojen bir sendrom olup her zaman aynı patofizyolojik yolakla ortaya çıkmaz. Bazı yazarlar ise preeklampsiyi maternal ve plasental olarak iki sınıfta gruplandırır. Plasental preeklampsi; spiral arterlerin trofoblastik invazyonunda ve yeniden oluşmasında hasar sonucu daralmış spiral arterler plasental iskemiyeye ve oksidatif strese neden olur (204, 205). Geç başlangıçlı preeklampside; maternal faktörler; yüksek kan basıncı, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi etiolojide yer alır ve sıklıkla geç başlangıçlı preeklampsi ile ilişkilidir (206). ABD'de 456 668 hastanın gebeliği incelenmiş ve bu hastaların %0.38'i erken başlangıçlı preeklampsi ve %2.72'si geç başlangıçlı preeklampsi tanısı almış. Fetal ölüm/ morbidite oranlarına baktığımızda erken başlangıçlı preeklampsi hastalarda olasılık oranı 16.4 iken geç başlangıçlı preeklampsi tanılı hastalarda bu oran 2.0'a gerilemektedir (44).

Preeklampsi gelişiminde bir çok maternal risk faktörü tanımlanmıştır. En önemlileri; etnik köken, yaş, parite, çoğul gebelik ve preeklampsi öyküsüdür. Ayrıca obezite, diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, renal hastalıklar, antifosfolipid

sendromu ve otoimmün hastalıklar preeklampsi riskini artıran sistemik hastalıklardır (48).

İlk prenatal vizitte kan basıncı ölçümü yüksek saptanan hastaların preeklampsi riski 3.5 kat artmıştır (48). Diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ve 20. gebelik haftasından önce diastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg'dan yüksek ise bu kadınlarda süperempoze preeklampsi riski sırası ile 5.2 ve 3.2 kat arttığı bildirilmiştir (48). Çalışmamızda preeklampşik grupta sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Antifosfolipid antikoru pozitif kadınlarda, çoğul gebeliklerde, ileri anne yaşında (≥ 40) ve VKİ ≥ 26.1 olan gebelerde preeklampsi riskinin arttığı saptanmıştır (48). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak preeklampşik olguların VKİ'si, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Aynı zamanda preeklampşik grubun yaş ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Kronik böbrek yetmezliği tanımlı gebelerde özellikle evre ≥ 3 yaklaşık %40-60 oranında preeklampsi görülmektedir (207, 208).

Preeklampşik grup ile kontrol grubunun katıldığı çalışmalarda preeklampşik annelerin bebeklerinde doğum tartısında %5'lik azalma saptanırken, ağır preeklampşiklerde %12 ve erken başlangıçlı preeklampşik hastalarda ise %23 oranında azalma saptanmıştır (209, 210). Çalışmamızda ise preeklampşik anneden doğan bebeklerin doğum tartısı kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,081$). Bunun nedeninin olgu sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NICE) 2010 rehberinde rutin preeklampsi taraması önerilmiştir (112). Yalnız maternal obstetrik anamnezinin kullanıldığı tarama testi oldukça yetersizken, 90'lı yılların ortalarında Harrington ve ark. yüksek sensitivite ve düşük spesifisiteye sahip bilateral uterin arter Doppler incelemesi ile preeklampsi taramasının mümkün olduğunu kanıtlamışlardır (211, 212). İki tip uterin arter Doppler dalga incelemesi yapılabilir. (1) Diastolde çentik varlığı veya yokluğu (2) Akış dalga boyu oranları (pulsatilité indeksi, sistol / diastol oranı).

Geniş çaplı prospektif bir araştırmada 11 ile 14. gebelik haftasında; uterin arter Doppler bulguları ile (RI ve diastolik çentik) term ve preterm preeklampsinin gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş ve 3.058 gebede, 57 term ve 33 erken preeklampsi olgusu saptanmıştır. Uterin arter Doppler incelemesinin preeklampsiyi tespit etmedeki duyarlılığı 90. persantilde %49 saptanmıştır. Ayrıca uterin arter Doppler RI'i 90 persantilden büyük olduğunda erken preeklampsi olasılığında 6 kat artış belirtilmiştir. Termdeki preeklampitik kadınlarla, erken preeklampitik kadınların ortalama RI değerleri karşılaştırıldığında, erken preeklampitiklerde yüksek bulunmuştur (202).

80.000 vakadan oluşan sistematik bir derlemede; ikinci trimesterde yapılan uterin arter Doppler incelemesi ile preeklampsi tahmini, birinci trimesterden daha yüksek olarak bildirilmiştir (213). Düşük riskli hastalarda ikinci trimesterde yapılan Doppler incelemesinde; uterin arterde çentiklenme ile %64 sensitivite ve %84 spesifisite ile preeklampsi öngörülebilirken, PI yüksekliği ile birlikte olduğunda preeklampsi %20 sensitivite, %99 spesifisite ile öngörülebilmiştir (213).

Vainio ve ark. (214), 12-14 gebelik haftaları arasında 120 yüksek riskli gebenin %75'inde bilateral çentik saptamış, bu bulgunun preeklampsi öngörüsünde yanlış pozitiflik oranının yüksek olmasına karşın sensitivitesini %91 olarak bildirmişlerdir.

Gomez ve ark. (215), düşük riskli gebelerin katıldığı çalışmalarında 11,12, 13 ve 14. gebelik haftaları için ortalama ve 95. persantil uterin arter Doppler PI değerini sırasıyla 1.96 ve 3.13; 1.83 ve 2.88; 1.71 ve 2.63; ve 1.58 ve 2.38 olarak saptamışlardır. Preeklampsi, IUGK ve ağır komplikasyonların (diastolik kan basıncının >110 mmHg, trombosit sayısı <10⁵/mL, transaminaz seviyesinde artış, hemoliz bulguları, nörolojik tutulum) belirlenmesindeki duyarlılığını sırasıyla %24, %24.3 ve %30.8 olarak bildirmişlerdir.

Dugoff ve ark. (216), 1008 gebenin 10-14 gebelik haftası arasında ortalama RI değerlerini 50., 75., 90. ve 95. persantillerde sırasıyla 0.59, 0.7, 0.78 ve 0.81 olarak belirlerken, ortalama RI değerinin 90. persantilin üzerinde saptanmasının IUGK riskini 6.4 kat arttırdığını bildirmişlerdir.

Campbell 2005 yılında, uterin arter Doppler taramasının, uygulanmakta olan ultrason taramasına eklenebileceği ve böylelikle maliyetin azaltılabileceği ve sıkı izlemlerden faydalanılacak olan riskli hasta grubunu tanımlamaya yardımcı olacağını savunmuştur. Ayrıca birinci trimesterde yani ikincil trofoblast invazyonu dalgası başlamadan önce çok daha etkili olacağı vurgulanmıştır (217).

Retrospektik bir çalışmada 7 yıllık sürede 3560 gebenin ilk ve ikinci trimester uterin arter Doppler indeksleri incelenmiş. 126 gebede preeklampsi saptanmış. ROC analizi yapılarak preeklampsi öngörüsünde PI değerinin en iyi belirteç olduğu ve ikinci trimester ve ilk trimester PI değerlerinin ortalamaları arasında fark; 34.gebelik haftasından önce preeklampsi tahminde 0.851 iken geç preeklampsi için 0.786 olarak belirlenmiş ve yazarlar PI değerinin iki trimester ortalamaların farkının preeklampsi tahmininde kullanılabileğini belirtmişlerdir (218).

2007 yılında geniş çaplı prospektif bir çalışmada maternal özellikler ve uterin arter PI kullanılarak 11-13+6. haftadaki olgular incelenmiş; %10'luk yalancı pozitiflik oranında preeklampsi tespit oranı %41, maternal özellikler ile Doppler PI değeri birleştirildiğinde tespit oranı %62 olarak saptanmış. Araştırmada aynı zamanda ilk trimester uterin arter PI değerinin; erken başlangıçlı preeklampsi tahmini %82 iken, geç başlangıçlı preeklampsi %31, GHT %12 ve SGA için ise %18 tahmin oranı hesaplanmıştır (219).

Plasencia ve ark. (200), 11-13+6 ve 21-24.gebelik haftasında toplam iki kez uterin arter Doppler PI değeri ölçmüştür. Maternal değişkenler ve ilk trimester uterin arter PI indeksi kullanılarak erken preeklampsiyi %45.5, geç preeklampsiyi %15.5 oranında tespit etmişlerdir. Bunlara 11-13+6 ve 21-24+6 uterin arter PI oranındaki değişiklikler de eklenerek çoklu regresyon analizi yapmışlar, bunun sonucunda % 5'lik yalancı pozitiflik oranı ile erken ve geç başlangıçlı preeklampsi tahmini sırasıyla %90 ve %31'e kadar yükselmiştir.

Çalışmamızda ise; preeklampsi olgularını öngörmede ROC analizi ile uterin arter PI kestirim değeri >2.23 alındığında, sensitivite %42,31, spesifisite %82,10 olarak bulundu.

Son yıllarda, maternal özellikler, uterin arter Doppler, anjiojenik-antianjiojenik belirteçlerin kombine değerlendirilmesi ile Fetal Medicine Foundation tarafından yeni tarama protokolleri literatüre sunuldu (220).

Uterin arter Doppler incelemesine maternal öykü ve biyokimyasal serum belirteçleri eklenmesi, plasental ve endotelial disfonksiyon ile kuvvetle ilişkilendirilmiştir (9). Bu belirteçler görece olarak taramanın daha erken yapılabilmesini mümkün kılar ve en önemlisi ilk trimester Doppler sonografisi ile birlikte kullanıldıklarında daha yüksek belirleyicilik değeri ve daha ileri seviyede tanısal performans sağlar (10).

PAPP-A, plasentadan salgılanan bir glikoprotein olup gebelik boyunca konsantrasyonu artış gösterir. Plasentanın büyüme gelişmesinde önemli rol oynar ve serum konsantrasyonlarının preeklampsi ve SGA olgularında düşük olduğu saptanmıştır (173). Preeklampsi taramasında tek başına %10-20 öngörü sağlarken, uterin arter Doppler indeksleri ile kombine edildiğinde %70 (%5 yalancı pozitiflik oranı) öngörü sağlayabilmektedir (19, 221, 222).

Spencer ve ark. (177), ilk trimesterde PAPP-A, PP-13 ölçümü ile 22-24 gebelik haftasında uterin arter Doppler incelemesi yapmışlardır. PAPP-A MoM değeri preeklampsi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. PAPP-A ile uterin arter PI değeri kombine edildiğinde %76 sensitivite ile preeklampsi öngörülebilirken bunlara PP-13 eklenmesi ile sensitivite de değişiklik saptanmamıştır.

S-βhCG sinsityotrofoblastlardan salınır. Normal bir gebelikte 8-10. gebelik haftaları arasında artış göstererek ilerleyen haftalarda azalır. İkinci trimesterde preeklampsi gelişen hastalarda ise serumda yüksek olarak kalır (183, 184, 223). Lorenzo ve Towner çalışmalarında 3.0 MoM üzerinde s-βhCG değeri ile erken başlangıçlı preeklampsi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (224, 225). Fakat retrospektif olarak s-βhCG'nin değerlendirildiği birçok çalışmada preeklampsi öngörüsü sağlayamayacağı kanıtlanmıştır (19, 170, 171, 226, 227).

Prefumo ve ark. (228), komplikasyon gelişmeyen gebelerden oluşan çalışmada; 10-14. gebelik haftasında, s-βhCG ve PAPP-A konsantrasyonları ile

uterin arter PI veya RI arasında ilişki saptamamış. Yalnızca uterin arter direnci ile PAPP-A'nın birbirinden bağımsız olarak, doğum tartısı ile ilişkisi belirtilmiştir.

Nicolaides ve ark. (220), 11-13+6 gebelik haftasında uterin arter Doppler incelemesi ve maternal serumda PP-13'ün araştırıldığı prospektif çalışmada; kontrol grubu ve preeklampsi gelişen olguları (34 haftadan önce doğum gerektiren) incelemişlerdir. Preeklampsi gelişen olguların ortalama uterin arter PI'i kontrol grubuna göre yüksek ve PP-13 ise düşük olarak saptanmıştır. %10'luk bir FPR için, erken doğum gerektiren preeklampsi tespit oranı için PP-13 ile %80, uterin arter PI ile %40 ve kombine belirteçler (uterin arter PI ve PP-13) ile %90 civarında saptanmıştır.

Düşük riskli popülasyonda ilk veya ikinci trimesterde Plasental Protein 13, PAPP-A, disintegrin, ADAM-12 konsantrasyonu ve ikinci trimesterde uterin arter Doppler incelemesi kombine edildiğinde; preeklampsi tahmininde sensitivite %60-80 ve spesifisite ise %80'den fazla olarak hesaplanmıştır (229).

İlk trimesterde PP-13 ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (220, 225, 230).

Plasenta büyüme faktörü (PIGF) proanjiojenik bir proteindir ve preeklampsi bu proteinin az miktarda üretilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Konsantrasyonda azalma hastalığın hem klinik belirti verdiği aşamada hem de prelinik dönemde kendini gösterebilir ve birinci trimesterden itibaren mevcuttur. İlk trimesterde PIGF konsantrasyonunun preeklampitik gebelerde düşük ve hastalığın şiddeti ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (231-233).

8-21. gebelik haftasında idrarda bakılan PIGF düzeyleri arasında normotensif hastalar ve preeklampitik hastalar arasında fark saptanmamıştır. 21-32. gebelik haftasında pretermde preeklampsi tahmininde PIGF düzeyi, term preeklampsi PIGF düzeyine göre daha yüksektir (234).

Ghosh ve ark. (235), prospektif kohort çalışmada; 20-22.hf' da uterin arter Doppler incelemesi ve PIGF belirteci çalışılmış. Tek uterin arter Doppler indeksi veya PIGF ile preeklampsi öngörüsünü sırası ile OR 4.1 ve PIGF kestirim değeri

<188 pg/ml olarak alındığında ise OR 3.6 saptanırken, iki değişken kombine edildiğinde preeklampsi öngörüsü sağlayamamışlardır (OR 1.1, p=0.938).

Lorenzo ve ark. (225), serum PIGF ve s-βhCG ile erken başlangıçlı preeklampsiyi sırasıyla %67, GHT'yi %39, geç başlangıçlı preeklampsiyi (34. gebelik haftasından sonra) %31 oranında tespit etmiştir. Aynı çalışmada uterin arter Doppleri ile PIGF birlikte kullanımı ile preeklampsi tahmini %60 sensitiviteye sahiptir.

Akoler ve ark. (236), 11-13 gebelik haftasında 58 884 olgunun uterin arter PI, ortalama kan basıncı, PIGF, PAPP-A değerlerini incelemiş, 34. gebelik haftasından önce %10 yalancı pozitiflik oranı ile sadece maternal VKİ, ortalama arter basıncı (OAB) kullanarak %50 , uterin arter PI eklenmesi ile %75, PIGF ve PAPP-A değerlerinin eklenmesi ile %95' den fazla preeklampsi tespit oranı bildirmişlerdir.

11-13 gebelik haftasında 33 602 gebede uterin arter PI, OAB, PAPP-A, PIGF, PP-13, inhibin-A, activin-A , soluble endoglin çalışılmıştır. Preeklampsi gelişen olgularda sadece maternal faktörler (özgeçmiş), uterin arter PI, OAB ve PAPP-A değerlendirildiğinde %5 yalancı pozitiflik oranı ile erken preeklampsi %33, 34-37. hf arasında gelişen preeklampsi %27.8 ve 37.gebelik haftasından sonra gelişen preeklampsi %24.5 oranında tahmin edilebilirken, maternal faktörlere diğer biyokimyasal belirteçlerin eklenmesi ile preeklampsi tahmin oranı sırası ile %91, %79.4 ve % 60.9 olarak bildirilmiştir (9).

Akolekar ve ark. (232) çalışmalarında; 11-13.gebelik haftasında serumda PIGF ile uterin arter Doppler incelemesi yapılmıştır. Kontrol grubu ile preeklampsi grubu olarak iki gruba ayrılmış; preeklampsi gelişenler ise GHT, erken ve geç başlangıçlı olarak üç alt gruba ayrılmıştır. Erken başlangıçlı preeklampsi için PIGF MoM değeri 0.61, geç başlangıçlı preeklampsi için 0.82 olarak hesaplanmış. PAPP-A'nın MoM değeri 0.53, geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında ise 0.92 MoM olarak bildirilmiş. GHT için kontrol ve vaka grubu MoM değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak çalışmada PIGF ve uterin arter Doppler indeksleri kullanıldığında 34. gebelik haftasından önce gelişen preeklampsi saptama oranı %90 iken 34.gebelik haftasından sonra bu oran %49 oranına düşmektedir.

Poon ve ark. (237), 11-13 gebelik haftasında 7797 tekil gebe incelenmiş. Yazarlar uterine arter PI, ortalama kan basıncı, serum PAPP-A, PIGF, VKİ, nulliparite, daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçirmiş olma değişkenlerini kullanarak lojistik regresyon analizi ile 476 hastada erken başlangıçlı preeklampsi gelişeceğini tahmin ederken, 32 hastada preeklampsi gelişmiş. 7321 hastanın preeklampsi gelişmeyeceği beklenirken iki hasta preeklampsi tanısı almış. Sonuç olarak bu modelin sensitivitesi %94.1 spesifisitesi %94.3 olarak hesaplanmıştır.

Cordero ve ark. (238), 5367 asemptomatik olguya 11-13+6 gebelik haftasında uterin arter Doppler incelemesi yapmışlardır. 2955 olguda, ek biyokimyasal belirteçler çalışılmıştır. 83 olguda preeklampsi gelişmiştir. PIGF MoM medyan değeri erken ve geç başlangıçlı preeklampsi grubunda sırası ile 0.69, 1.10, kontrol grubunda ise 1.19 olarak saptanmıştır. sFlt-1, sEng değerlerinde ise gruplar arası fark saptanmamıştır. Tek başına maternal öykü, %10 yalancı pozitiflik oranı ile %29.4, öykü ile uterin arter PI değeri kombine edildiğinde %43.8, iki değişkene PIGF eklenmesi ile erken başlangıçlı preeklampsi tahmin oranı %46.7 olarak belirlenmiştir. Geç başlangıçlı preeklampsi ise maternal öykü, uterin arter PI ve PIGF değeri ile %29.4 olarak tahmin edilebilmiştir.

Çalışmamızda ise preeklampsi olgularını erken (n=12) ve geç başlangıçlı (n=13) olarak gruplandığımızda Doppler parametreleri, PIGF ve sEng düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplardaki olgu sayısının az olmasından dolayı farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığını düşünmekteyiz.

Gluchowska ve ark. (239), 86 gebeden oluşan çalışmasında 25-40. gebelik haftaları arasında vakaları üç gruba ayırmıştır. Gruplar; 33, tansiyon yüksekliği (>140/90 mm Hg) olan fakat proteinüri olmayan, 21, tansiyon yüksekliği ve proteinürisi olan ve 32 kontrol gebesinden oluşturulmuştur. sEng düzeyi tansiyon yüksekliği ve proteinürisi olan grupta 29.70 pg/ml, tansiyon yüksekliği olan fakat proteinüri eşlik etmeyen grupta 19.54 pg/ml iken kontrol grubunda ise 12.99 pg/ml olarak saptanmıştır. Preeklampsi patofizyolojisi ağırlaştıkça sEng düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

11-13 ve 30-33 gebelik haftasında sEng düzeyi bakılan bir çalışmada, 30-33. gebelik haftasındaki medyan MoM değeri preeklampitik grupta kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, 11-13. gebelik haftasında çalışılan sEng düzeyi iki grup arasında benzer saptanmıştır. Maternal özellikler ile 3.trimester sEng düzeyi kombine edildiğinde geç başlangıçlı preeklampsi tahmini %10 FPR ile %50 olarak bildirilmiştir (240).

2012 yılında yayınlanan bir derlemede serum PIGF ve VEGF seviyeleri preeklampsi gelişen hastalarda düşük saptanırken, sFlt-1 ve sEng seviyesi yüksek saptanmıştır. %5 yalancı pozitiflik oranı ile PIGF, sFlt1 ve sEng sensitivitesi sırası ile %32, %26 ve %18 olarak bildirilmiş ve klinik pratikte preeklampsi prediksyonunda zayıf testler olduğu belirtilmiştir (241).

Simas ve ark. (242), çalışmasında 23-36.gebelik haftasında yüksek preeklampsi riskine sahip 157 gebe ve düşük riskli 50 gebenin sFlt-1, PIGF ve sEng düzeyleri üç farklı dönemde (23-27.6, 28-31.6 ve 32-35.6 gebelik haftaları) ölçülmüştür. Erken başlangıçlı preeklampsi tahmini (<34.hf), ikinci dönemde çalışılan sFlt-1 ile %67 sensitivite ve %96 spesifisite, birinci dönemdeki sEng düzeyi ile %86 sensitivite ve %96 spesifisite ile saptanabilmiştir. Bu nedenle yazarlar sFlt-1 ve sEng kullanılarak iki basamaklı tarama protokolünün gelecekte kullanılabileceğini vurgulamışlardır.

Wortelboer ve ark. (243), erken başlangıçlı preeklampsi veya HELLP tanılı olgular ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmasında, PP-13, PIGF ve PAPP-A MoM değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış saptanmıştır. s-βhCG ve ADAM-12 konsantrasyonlarında anlamlı fark izlenmemiş, aynı zamanda SGA ile komplike olmuş gebeliklerde de s-βhCG değeri hariç tüm belirteçler kontrol grubuna göre azalmış olarak saptanmıştır. Sadece PIGF parametresi kullanıldığında erken başlangıçlı preeklampsi tespit oranı %10 yanlış pozitiflik oranı ile %41 iken, PP-13 eklenmesi ile %54, PAPP-A'nın iki teste eklenmesi ile %55 oranında tespit edilebilmiştir.

30. gebelik haftasından önce preeklampsi henüz klinik olarak başlamamış hastalardan oluşan sistematik bir derlemede; PIGF, VEGF, sFlt-1 ve sEng serum/

plasma düzeyleri çalışılmış. PIGF konsantrasyonu ve VEGF düzeyleri preeklampsi gelişen hastalarda düşük, sFlt-1 ve sEng düzeyleri ise yüksek saptanmıştır. Göreceli olasılık oranları PIGF 9.0, sFlt1 6.6 ve sEng 4.2 ayrıca sensitivite sırası ile %5'lik yalancı pozitiflik oranı ile %32, %26, % 18 olarak bildirilmiştir (241).

2011 yılında Kuc ve ark. tarafından yayınlanan bir derlemede ilk trimesterde uterin arter Doppler incelemesi, yedi maternal serum biyokimyasal belirteç (ADAM12, sβ-hCG, İnhibin A, Activin A, PP13, PIGF, ve PAPP-A) ve maternal özellikler (yaş, kilo, ırk, parite, sigara kullanımı, özgeçmiş, kullanılan ilaçlar) kombine edilerek değerlendirilmiştir. Sadece PIGF kullanıldığında erken başlangıçlı preeklampsi tahmini %41-%59, geç başlangıçlı %33 olarak hesaplanmıştır (244, 245). Erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsü %55-%100 arasındadır. Erken başlangıçlı preeklampsiyi 5 değişken (İnhibin A, PIGF, PAPP-A, Ut-A Doppler ve maternal özellikler) kombine edildiğinde %100 öngörü sağlanabileceği saptanmıştır. Fakat çalışmaların az sayıda preeklampitik olgudan oluştuğu ve retrospektif olmalarından dolayı güçleri yetersizdir. Geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (185).

Chaiworapongsa ve ark. (246), 37.gebelik haftasındaki olguları dört gruba ayırmış; grup I preeklampitik olmayan termde hafif preeklampsi gelişen, grup II hafif preeklampitik termde doğum yapmış, grup III hafif preeklampitik olup daha sonra ağır preeklampsi tanısı alan ve grup IV ise ilk tanısı ağır preeklampsi olan olgulardan oluşmuştur. PIGF/sVEGFR-1, PIGF/sEng, PIGF, sVEGFR-1 ve sEng konsantrasyonları III. gruptaki hastalarda II. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. PIGF/sEng $\leq 0,007$ MoM kestirim değeri olarak alındığında %76 sensitivite, %91 spesifisite ile ağır preeklampsi öngörüsü sağlanmış, PIGF $\leq 0,396$ MoM olarak belirlendiğinde ise %94 sensitivite, %71 spesifisite ile ağır preeklampsi öngörüsü sağlanabileceği bildirilmiştir. Aynı yazarın 2013 yılında yayımlanan makalesinde 30-34. gebelik haftasındaki olgularda PIGF, sEng, sVEGFR-1 belirteçleri çalışılmış. PIGF/sEng < 0.12 MoM %80 sensitivite, %94 spesifisite ile ölü doğumla ilişkili saptanmıştır (247).

Ghosh ve ark. (248), 150 nullipar gebeden oluşan çalışmasında olguları 3 grupta sınıflandırmışlardır; grup I kontrol, grup II hafif preeklampsi ve grup III'e ağır

preeklampitik olgular dahil edilmiştir. Grup II olgularında PIGF konsantrasyonları grup I'e göre anlamlı olarak düşük ($p<0,0001$), grup III'de grup II'den anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Aynı zamanda 26.gebelik haftasında grup I'den II'ye geçişde PIGF kestirim değeri <107 pg/ml, ağır preeklampsi öngörüsü için kestirim değeri ise <20 pg/ml olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda ise olguları grup I; kontrol grubu ($n=150$), hafif preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gelişen hastaları grup II ($n=20$), ağır preeklampsi ve HELLP gelişen hastaları grup III ($n=5$) olarak gruplandırdığımızda sEng medyan değeri grup II'de 1497 pg/ml, grup III'de 1915 pg/ml olarak hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Grup I'de sEng düzeyi grup II'den yüksek saptanmıştır. PIGF düzeyi ise grup II'de $76,05$ pg/ml, grup III de ise $66,10$ pg/ml görece olarak azalmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup II ve III arasında literatürle benzer olarak sEng istatistiksel olarak yüksek, PIGF'de düşük bulunmuştur. Literatürden farklı olarak kontrol grubunda düşük PIGF ve yüksek sEng düzeyleri saptanmıştır. Gruplar arası olgu sayısının orantısız dağılımı ($150/5$, $150/20$) ve preeklampitik hasta sayısının az olması bunun nedeni olabilir.

22-26.gebelik haftasında 3348 olgunun uterin arter Doppler incelemesi ve sFlt-1 ve PIGF konsantrasyonları gebelik sonuçları ile karşılaştırılmış. Uterin arter anormalliği ve PIGF kestirim değeri <280 pg/ml alındığında; erken başlangıçlı preeklampsi %72 sensitivite, %89.6 spesifisite ile öngörülebilirken; ağır preeklampsi ise %72.7 sensitivite, %89.4 spesifisite ile tahmin edilebilmiştir. sFlt-1 konsantrasyonu ile ilişki saptanmamıştır (249). 22-26.gebelik haftasında 112 gebe incelendiğinde benzer bir çalışmada ise ağır preeklampsi öngörüsü, PIGF kestirim değeri %81 sensitivite, %79.6 spesifisite ile ≤ 234.56 pg/ml belirlenirken, yüksek sFlt-1 konsantrasyonları ile preeklampsi ilişkisi saptanmış. sFlt-1, %81.6 sensitivite ve %79.6 spesifisite ile kestirim değeri ≥ 2900 pg/ml olarak belirlenmiştir (250).

Yu ve ark. (251), 12-16 gebelik haftasında PIGF, İnhibin A, Activin A ve 22-24. gebelik haftasında ise uterin arter Doppler incelemesi yapmışlardır. Dört parametrenin kombine çalışılması ile preeklampsi %93 sensitivite ve %80 spesifisite ile preeklampsi tahmin edilebilmiştir .

İlk trimesterde maternal serumda bakılan PIGF ve PAPP-A konsantrasyonlarındaki düşüklük SGA doğum ile ilişkilendirilmiştir (139, 252).

Bujold ve ark. (253), yayınladıkları bir metaanalizde; uterin arter anormalliği ve risk bulunan 1317 olguya aspirin tedavisi başlamış. 16. gebelik haftasından önce aspirin tedavisi alan hastalarda ağır preeklampsi, GHT ve İUGK insidansı 17-19.gebelik haftasında ve 20.gebelik haftasından sonra aspirin başlanan gruplara göre anlamlı ölçüde az saptanmıştır .

Cowans ve ark.(254), kontrol grubu ile preeklampsi ve/veya SGA gelişen olgular karşılaştırıldığında; ilk trimester PIGF konsantrasyonları, SGA ve preeklampsi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Çalışmamızın sonucu olarak serum PAPP-A, PIGF, sEng düzeylerinde preeklampsi gelişen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını saptadık. Ancak hafif ve ağır preeklampsi olguları arasında bu belirteçlerde literatürle benzer olarak istatistiksel anlamlı farklılıklar bulundu.

Uterin arter PI değeri, preeklamptik olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Preeklampsi öngörüsünde kullanılacak noninvazif bir yöntem olduğu düşündürmektedir.

Yaş, obezite, tansiyon yüksekliği, preeklampsi olguları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Ayrıntılı öykü alma, hastanın değerlendirilmesi ve uterin arter Doppler incelemesinin preeklamptik olguların öngörüsünde kullanılması gerektiği sonucuna varıldı.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Yaş, parite, obezite ve kronik hipertansiyon en sık karşılaşılan preeklampsi risk faktörleridir. Çalışmamızda preeklampitik olgularda yaş ortalaması, VKİ, parite, sistolik ve diastolik kan basınçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Preeklampside PIGF, PAPP-A düzeyi azalırken, sEng düzeyi artmaktadır. Çalışmamızda preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında bu belirteçlerde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonucun gruplar arası olgu sayısı dağılımının orantısız olması ve preeklampitik olgu sayısının, kontrol grubuna göre az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak alt grup analizinde, ağır preeklampsi ve HELLP gelişen grupta PIGF düzeyi, hafif preeklampsi grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azalmış, sEng düzeyi de artmış bulundu.

Uterin arter PI değeri preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre yüksek saptanmaktadır. Çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Preeklampitik grupta PI değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.023$). Preeklampsi öngörmede PI kestirim değeri >2.23 olarak alındığında, sensitivite %42,31, spesifisite %82,10 olarak bulunmuştur. Uterin arter Doppler incelemesi preeklampsi öngörüsünde etkili bir tanı aracıdır.

Uterin arter Doppler taraması uygulanmasının kolay ve noninvazif olması, tarama zamanına çok az ek süre getirmesi nedeni ile, uygulanmakta olan sonografik muayeneye dahil edilebilir. Uterin arter Doppler incelemesinin duyarlılığı bir ya da daha fazla serum belirteci eklenerek artırılabilir. Kombinasyonlar ile testlerin tek başına kullanılmasına kıyasla tahmin ve belirleme yeteneğinde artış göstermektedir. Ancak preeklampsi öngörüsünde etkili olduğunu söyleyebilmemiz için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: Birinci trimester maternal serum PAPP-A, PIGF ve sEng belirteçleri ve uterin arter Doppler incelemesi ile preeklampsinin öngörülmesini araştırmak amaçlandı.

Materyal ve Method: 11+ 0 ile 13+ 6 haftaları arasında birinci trimester kombine tarama testi için hastanemize başvuran 193 tekil gebe çalışmaya dahil edildi. Maternal öykü, serum biyokimyasal belirteçleri (PAPP-A, PIGF, sEng) ve uterin arter Doppler incelemesi yapıldı. Olguların gebelik sonuçları kayıt edildi. Gruplar “preeklamptik ve kontrol grubu” olarak tanımlandı. Grupların bağımsız değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlı parametrelerin kestirim değerleri için sensitivite ve spesifisite yüzdeleri ROC analizi kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: 193 olgunun 168’i (%87) kontrol grubu (grup I), preeklampsi gelişen 25’i (%12.9) “preeklamptik grup” olarak tanımlandı. Preeklamptik grup; hafif preeklampsi ve GHT gelişen 20 olgu (%10.3) “grup II”, ağır preeklampsi ve HELLP gelişen 5 olgu (%2.5) “grup III” olarak tanımlandı. Preeklamptik grup ile kontrol grubu arasında maternal serum PAPP-A, PIGF, sEng düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, uterin arter Doppler PI değerleri, preeklamptik grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.023). sEng düzeyi, ağır preeklampsi gelişen olgularda (grup III) hafif preeklampsi gelişen olgulara göre (grup II) istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.001). ROC analizi ile uterin arter PI kestirim değeri >2.23 olarak alındığında, sensitivite %42.31, spesifisite %82.10 olarak belirlendi.

Sonuç: PIGF, PAPP-A ve sEng preeklampsi öngörüsünde etkili bulunmadı. Ancak bu belirteçler hafif preeklampsi ile ağır preeklampsi ayırımında kullanılabilir. İlk trimester uterin arter Doppler incelemesi, preeklampsi öngörüsünde etkili bir tarama yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Uterin Arter, PAPP-A, PIGF, sEndoglin

8. ABSTRACT

Objective: We aim to evaluate prediction of preeclampsia by integrating maternal history, serum PAPP-A, PIGF, sEng biomarkers and uterine artery Doppler in the first trimester.

Methods: 193 pregnant women admitted to outpatient clinic at 11-13+6 weeks for first trimester combined screening test were included in the study. Maternal history was taken, uterine artery Doppler and serum biomarkers (PAPP-A, PIGF, sEndoglin) were conducted. The follow up results of pregnancy were recorded. Two groups were defined as; control and preeclampsia. Mann Whitney U and Chi-square tests were used for comparison of independent variables of groups. Sensitivity models only for statistically significant parameters were calculated from ROC curves.

Results: Among 193 women, 168 (87%) were defined as control (group I), 25 (12.9%) who developed preeclampsia were defined as preeclampsia group. In preeclampsia group; 20 (10,3%) women with GH and mild preeclampsia were defined in as group II, 5 (2.5%) women with severe preeclampsia and HELLP were defined as group III. Maternal serum PAPP-A, PIGF, sEng levels were not significantly higher in women destined to develop preeclampsia compared with controls, whereas uterine artery PI levels were statistically higher in preeclampsia group ($p=0.023$). sEng levels were significantly higher in women who developed severe preeclampsia (group III) compared with mild preeclampsia (group II) ($p=0.001$). If uterine artery PI cut off level was taken >2.23 in ROC curve analysis, sensitivity was 42.31% and specificity was 82.10% for detecting preeclampsia.

Conclusion: Maternal serum PAPP-A, PIGF and sEng were not found to be effective for prediction of preeclampsia but these markers can be used to differentiate mild from severe forms of preeclampsia. First trimester uterine artery Doppler study is an effective screening method in preeclampsia prediction.

Keywords: Preeclampsia, Uterine Artery, PAPP-A, PIGF, sEndoglin

9. KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Williams JW. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. xv, 1385 p. p.
2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;**33**(3):130-7.
3. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Akerstrom B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta.* 2012;**33** Suppl:S42-7.
4. Anderson UD, Olsson MG, Rutardottir S, Centlow M, Kristensen KH, Isberg PE, et al. Fetal hemoglobin and alpha1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;**204**(6):520 e1-5.
5. May K, Rosenlof L, Olsson MG, Centlow M, Morgelin M, Larsson I, et al. Perfusion of human placenta with hemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by alpha1-microglobulin. *Placenta.* 2011;**32**(4):323-32.
6. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;**93**(10):1049-59.
7. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science.* 1997;**277**(5332):1669-72.
8. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;**28**(6):802-8.
9. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;**31**(1):66-74.
10. Baumann MU, Bersinger NA, Surbek DV. Serum markers for predicting pre-eclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;**28**(2):227-44.
11. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;**350**(7):672-83.
12. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;**46**(5):1077-85.
13. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;**17**(1):3-18.
14. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca AL, Kusanovic JP, Gotsch F, Mittal P, et al. A decrease in maternal plasma concentrations of sVEGFR-2 precedes the clinical diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;**202**(6):550 e1-10.
15. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;**12**(6):642-9.

16. Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;**21**(11):3052-4.
17. Hauser S, Weich HA. A heparin-binding form of placenta growth factor (PlGF-2) is expressed in human umbilical vein endothelial cells and in placenta. *Growth Factors*. 1993;**9**(4):259-68.
18. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H. A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res*. 2014;**6**(1):1-7.
19. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn*. 2010;**30**(12-13):1138-42.
20. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;**88**(3):265-70.
21. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe pre-eclampsia. *J Med Genet*. 1979;**16**(6):409-16.
22. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;**122**(5):1122-31.
23. Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;**92**(7):2672-9.
24. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;**357**(9249):53-6.
25. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res*. 2008;**75**(1):1-8.
26. Alvarez Navascues R, Marin R. [Severe maternal complications associated with pre-eclampsia: an almost forgotten pathology?]. *Nefrologia*. 2001;**21**(6):565-73.
27. Bulletins--Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002;**99**(1):159-67.
28. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*. 1994;**309**(6966):1395-400.
29. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA*. 1998;**280**(6):559-62.
30. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;**155**(3):501-9.
31. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991;**36**(2):95-102.
32. Lachmeijer AM, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, Pals G, Sigurdardottir S, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet*. 2001;**9**(10):758-64.

33. 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. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;**175**(2):460-4.
34. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004;**103**(5 Pt 1):981-91.
35. Yucesoy G, Cakiroglu Y, Bodur H, Ozkan S, Tan T. An analysis of HELLP syndrome cases: does platelet count predict adverse maternal and fetal outcomes in women with HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet*. 2011;**283**(5):941-5.
36. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;**169**(4):1000-6.
37. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;**172**(1 Pt 1):125-9.
38. Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;**188**(6):1504-7; discussion 7-8.
39. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;**201**(4):385 e1-5.
40. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;**183**(1):S1-S22.
41. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens*. 2008;**21**(5):521-6.
42. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;**25**(4):391-403.
43. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013;**347**:f6564.
44. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;**209**(6):544 e1- e12.
45. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *MMWR Surveill Summ*. 2003;**52**(2):1-8.
46. Main EK. Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;**22**(6):511-6.
47. Mac KAP, Berg CJ, Liu X, Duran C, Hoyert DL. Changes in pregnancy mortality ascertainment: United States, 1999-2005. *Obstet Gynecol*. 2011;**118**(1):104-10.
48. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;**330**(7491):565.

49. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;**165**(5 Pt 1):1408-12.
50. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;**155**(5):1011-6.
51. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;**195**(3):723-8.
52. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;**92**(2):131-40.
53. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;**187**(4):1013-8.
54. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;**93**(9):898-908.
55. Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-control study of the risk factors for eclampsia. *Am J Epidemiol.* 1995;**142**(4):437-41.
56. Shah DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;**16**(3):213-20.
57. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest.* 1993;**91**(3):950-60.
58. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Frankenne F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod.* 2008;**23**(6):1407-15.
59. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;**99**(9):2152-64.
60. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;**101**(8):669-74.
61. Naicker T, Khedun SM, Moodley J, Pijnenborg R. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;**82**(8):722-9.
62. Kaleli I, Kaleli B, Demir M, Yildirim B, Cevahir N, Demir S. Serum levels of neopterin and interleukin-2 receptor in women with severe preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2005;**19**(2):36-9.
63. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta.* 2002;**23**(5):359-72.
64. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;**190**(5):1184-90.

65. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*. 1999;**354**(9181):810-6.
66. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;**365**(9461):785-99.
67. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG*. 2004;**111**(3):200-6.
68. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, Widen E, Haiva-Mallinen L, Sundstrom H, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet*. 2003;**72**(1):168-77.
69. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;**158**(3 Pt 1):523-9.
70. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;**148**(2):162-5.
71. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci*. 2008;**271**(1-2):158-67.
72. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Eclampsia. IV. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;**152**(2):184-92.
73. Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;**16**(5):308-14.
74. Dinn RB, Harris A, Marcus PS. Ocular changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;**58**(2):137-44.
75. Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;**67**(4):242-50.
76. Carpenter F, Kava HL, Plotkin D. The development of total blindness as a complication of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1953;**66**(3):641-7.
77. James DK. High risk pregnancy: management options. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2006. xxv, 1791 p., 18 p. of plates p.
78. Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;**142**(3):275-81.
79. Bell WR. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J*. 1980;**146**(6):289-99.
80. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF. Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;**157**(2):331-6.
81. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2004;**24**(6):588-95.
82. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;**14**(3):648-52.
83. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;**196**(4):320 e1-7.
84. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2007;**18**(8):2281-4.

85. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;**142**(2):159-67.
86. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol.* 1988;**159**(5):1043-7.
87. Dani R, Mendes GS, Medeiros Jde L, Peret FJ, Nunes A. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 1996;**91**(2):292-4.
88. Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H. Circulating immune complexes in hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1983;**62**(1):45-8.
89. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;**142**(7):817-22.
90. Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Bussieres L, Ndayizamba G, Colau JC, et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;**175**(1):37-40.
91. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;**159**(1):27-31.
92. ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219--January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;**53**(2):175-83.
93. Kinsella SM. Blood pressure measurement in pregnant women in the left lateral recumbent position. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;**178**(4):867-8.
94. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;**183**(4):787-92.
95. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med.* 2011;**40**(4):380-4.
96. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;**190**(5):1464-6.
97. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol.* 2011;**118**(5):1102-7.
98. Cunningham FG, Williams JW. Williams obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005. xi, 1441 p. p.
99. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol.* 1995;**12**(5):349-51.
100. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;**104**(6):1367-91.

101. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973;**52**(11):2682-9.
102. Dekker GA, Makovitz JW, Wallenburg HC. Prediction of pregnancy-induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;**97**(9):817-21.
103. Tomoda S, Kitanaka T, Ogita S, Hidaka A. Prediction of pregnancy-induced hypertension by isometric exercise. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1994;**20**(3):249-55.
104. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijarvi H, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;**85**(5):519-25.
105. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS, Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review g. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2006;**113**(4):369-78.
106. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003;**361**(9368):1511-7.
107. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;**197**(1):35 e1-7.
108. Janes SL, Kyle PM, Redman C, Goodall AH. Flow cytometric detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of pre-eclampsia. *Thromb Haemost.* 1995;**74**(4):1059-63.
109. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol.* 1994;**83**(5 Pt 1):745-9.
110. Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, Cook CM, Devonald KJ. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Obstet Gynecol.* 1996;**87**(1):74-8.
111. Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, McGirr C, Campbell S. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;**103**(7):625-9.
112. Pregnancy and Complex Social Factors: A Model for Service Provision for Pregnant Women with Complex Social Factors. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London2010.
113. Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;**158**(4):898-902.
114. Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker CD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol.* 1994;**84**(3):349-53.
115. Hofmeyr GJ, Roodt A, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia--a systematic review. *S Afr Med J.* 2003;**93**(3):224-8.

116. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;**179**(5):1275-8.
117. Lopez-Llera M. Complicated eclampsia: fifteen years' experience in a referral medical center. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;**142**(1):28-35.
118. Friedman SA, Schiff E, Lubarsky SL, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia remote from term. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;**42**(3):470-8.
119. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;**24**(12):941-5.
120. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD002252.
121. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;**100**(2):369-77.
122. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *BJOG.* 2000;**107**(3):299-307.
123. Sass N, Itamoto CH, Silva MP, Torloni MR, Atallah AN. Does sodium nitroprusside kill babies? A systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2007;**125**(2):108-11.
124. Oney T, Weitzel H. [New aspects of anticonvulsive therapy in severe pre-eclampsia and eclampsia]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1989;**49**(10):906-14.
125. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;**355**(10):992-1005.
126. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacol.* 2004;**68**(6):1017-21.
127. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;**9**(6):669-76.
128. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;**88**(20):9267-71.
129. Quinn TP, Peters KG, De Vries C, Ferrara N, Williams LT. Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;**90**(16):7533-7.
130. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell.* 1993;**72**(6):835-46.
131. Woolcock J, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, et al. Soluble Flt-1 as a diagnostic marker of pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;**48**(1):64-70.
132. Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;**6**(10):1367-77.
133. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Olovsson M. Early postpartum changes in circulating pro- and anti-angiogenic factors in early-onset and late-onset pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;**87**(2):146-53.

134. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;**111**(5):649-58.
135. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;**88**(5):2348-51.
136. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;**21**(1):9-23.
137. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;**188**(1):177-82.
138. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;**21**(5):279-87.
139. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;**89**(2):770-5.
140. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;**184**(6):1267-72.
141. Aggarwal PK, Jain V, Sakhuja V, Karumanchi SA, Jha V. Low urinary placental growth factor is a marker of pre-eclampsia. *Kidney Int*. 2006;**69**(3):621-4.
142. Cheifetz S, Bellon T, Cales C, Vera S, Bernabeu C, Massague J, et al. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992;**267**(27):19027-30.
143. Gougos A, Letarte M. Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line. *J Immunol*. 1988;**141**(6):1925-33.
144. Buhring HJ, Muller CA, Letarte M, Gougos A, Saalmuller A, van Agthoven AJ, et al. Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia*. 1991;**5**(10):841-7.
145. Blann AD, Wang JM, Wilson PB, Kumar S. Serum levels of the TGF-beta receptor are increased in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1996;**120**(1-2):221-6.
146. Calabro L, Fonsatti E, Bellomo G, Alonci A, Colizzi F, Sigalotti L, et al. Differential levels of soluble endoglin (CD105) in myeloid malignancies. *J Cell Physiol*. 2003;**194**(2):171-5.
147. Chen CZ, Li M, de Graaf D, Monti S, Gottgens B, Sanchez MJ, et al. Identification of endoglin as a functional marker that defines long-term repopulating hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;**99**(24):15468-73.

148. Cho SK, Bourdeau A, Letarte M, Zuniga-Pflucker JC. Expression and function of CD105 during the onset of hematopoiesis from Flk1(+) precursors. *Blood*. 2001;**98**(13):3635-42.
149. Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, et al. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science*. 1999;**284**(5419):1534-7.
150. Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest*. 1999;**104**(10):1343-51.
151. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*. 1994;**8**(4):345-51.
152. Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB J*. 2003;**17**(9):984-92.
153. Matsuno F, Haruta Y, Kondo M, Tsai H, Barcos M, Seon BK. Induction of lasting complete regression of preformed distinct solid tumors by targeting the tumor vasculature using two new anti-endoglin monoclonal antibodies. *Clin Cancer Res*. 1999;**5**(2):371-82.
154. Tabata M, Kondo M, Haruta Y, Seon BK. Antiangiogenic radioimmunotherapy of human solid tumors in SCID mice using (125)I-labeled anti-endoglin monoclonal antibodies. *Int J Cancer*. 1999;**82**(5):737-42.
155. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;**197**(2):176 e1-6.
156. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;**35**(6):688-94.
157. Stepan H, Kramer T, Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;**92**(7):2831-4.
158. Gilbert JS, Gilbert SA, Arany M, Granger JP. Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression. *Hypertension*. 2009;**53**(2):399-403.
159. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;**93**(1):260-6.
160. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;**96**(6):3149-53.
161. Nestler JE. Insulin-like growth factor II is a potent inhibitor of the aromatase activity of human placental cytotrophoblasts. *Endocrinology*. 1990;**127**(5):2064-70.
162. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I, et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;**87**(5):2359-66.

163. Deutzmann R, Huber J, Schmetz KA, Oberbaumer I, Hartl L. Structural study of long arm fragments of laminin. Evidence for repetitive C-terminal sequences in the A-chain, not present in the B-chains. *Eur J Biochem.* 1988;**177**(1):35-45.
164. Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase. *J Biol Chem.* 2001;**276**(24):21849-53.
165. Soares DC, Gerloff DL, Syme NR, Coulson AF, Parkinson J, Barlow PN. Large-scale modelling as a route to multiple surface comparisons of the CCP module family. *Protein Eng Des Sel.* 2005;**18**(8):379-88.
166. Boldt HB, Kjaer-Sorensen K, Overgaard MT, Weyer K, Poulsen CB, Sottrup-Jensen L, et al. The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity. *J Biol Chem.* 2004;**279**(37):38525-31.
167. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, van Pareren Y, van Maarle M, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;**334**(19):1231-6.
168. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 1999;**14 Suppl 2**:90-6.
169. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn.* 1998;**18**(2):147-52.
170. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;**87**(4):1762-7.
171. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2008;**89**(1):174-8.
172. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;**191**(4):1452-8.
173. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;**29**(2):135-40.
174. Fleischer AC. Sonography in obstetrics and gynecology: principles & practice. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. xiv, 1342 p. p.
175. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG.* 2008;**115**(12):1465-72.
176. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn.* 2009;**29**(8):781-9.

177. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;**29**(2):128-34.
178. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2007;**27**(3):258-63.
179. Gilpin BJ, Loechel F, Mattei MG, Engvall E, Albrechtsen R, Wewer UM. A novel, secreted form of human ADAM 12 (meltrin alpha) provokes myogenesis in vivo. *J Biol Chem.* 1998;**273**(1):157-66.
180. Gack S, Marme A, Marme F, Wrobel G, Vonderstrass B, Bastert G, et al. Preeclampsia: increased expression of soluble ADAM 12. *J Mol Med (Berl).* 2005;**83**(11):887-96.
181. Poon LC, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;**112**(5):1082-90.
182. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;**8**:102.
183. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;**169**(4):834-8.
184. Lee LC, Sheu BC, Shau WY, Liu DM, Lai TJ, Lee YH, et al. Mid-trimester beta-hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2000;**20**(9):738-43.
185. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;**66**(4):225-39.
186. Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, Fernandez H, Duyme M, Taieb J, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;**189**(6):1517-22.
187. Roes EM, Gaytant MA, Thomas CM, Raijmakers MT, Zusterzeel PL, Peters WH, et al. First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;**83**(1):117.
188. Brosens I, Dixon HG. The anatomy of the maternal side of the placenta. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1966;**73**(3):357-63.
189. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967;**93**(2):569-79.
190. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu.* 1972;**1**:177-91.
191. Caruso A, Caforio L, Testa AC, Ferrazzani S, Mastromarino C, Mancuso S. Chronic hypertension in pregnancy: color Doppler investigation of uterine arteries as a predictive test for superimposed preeclampsia and adverse perinatal outcome. *J Perinat Med.* 1996;**24**(2):141-53.
192. Smith GC, Yu CK, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Maternal uterine artery Doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2007;**109**(1):144-51.

193. Hustin J, Schaaps JP. Echographic [corrected] and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;**157**(1):162-8.
194. Jaffe R, Warsof SL. Transvaginal color Doppler imaging in the assessment of uteroplacental blood flow in the normal first-trimester pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;**164**(3):781-5.
195. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S. In vivo investigations of the anatomy and the physiology of early human placental circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;**1**(6):435-45.
196. Coppens M, Loquet P, Kollen M, De Neubourg F, Buytaert P. Longitudinal evaluation of uteroplacental and umbilical blood flow changes in normal early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;**7**(2):114-21.
197. Khong TY, Liddell HS, Robertson WB. Defective haemochorial placentation as a cause of miscarriage: a preliminary study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;**94**(7):649-55.
198. Hustin J, Jauniaux E, Schaaps JP. Histological study of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion. *Placenta.* 1990;**11**(6):477-86.
199. Merce LT, Barco MJ, de la Fuente F. Doppler velocimetry measured in retrochorionic space and uterine arteries during early human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;**68**(7):603-7.
200. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;**32**(2):138-46.
201. Papageorghiou AT, Roberts N. Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;**17**(6):584-90.
202. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;**32**(2):133-7.
203. Evans MI, Van Decruykes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2007;**22**(6):401-4.
204. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;**308**(5728):1592-4.
205. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;**376**(9741):631-44.
206. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;**51**(4):970-5.
207. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;**6**(11):2587-98.
208. Bramham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci.* 2011;**18**(7):623-30.
209. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000;**96**(6):950-5.
210. Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Caliskan E, Vural B, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of

- pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;**273**(1):43-9.
211. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010;**24**(2):104-10.
212. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;**104**(6):674-81.
213. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;**178**(6):701-11.
214. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto AM, Maenpaa J. Bilateral notching of uterine arteries at 12--14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;**84**(11):1062-7.
215. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;**26**(5):490-4.
216. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004;**191**(4):1446-51.
217. Campbell S. First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;**26**(5):487-9.
218. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn*. 2012;**32**(2):180-4.
219. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;**30**(5):742-9.
220. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;**27**(1):13-7.
221. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;**33**(1):23-33.
222. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2008;**28**(1):7-10.
223. Said ME, Campbell DM, Azzam ME, MacGillivray I. Beta-human chorionic gonadotrophin levels before and after the development of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;**91**(8):772-5.
224. Towner D, Gandhi S, El Kady D. Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;**194**(6):1676-81; discussion 81-2.
225. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free beta-hCG, PAPP-A, PP-

- 13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012;**33**(6):495-501.
226. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG*. 2000;**107**(10):1265-70.
227. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn*. 2005;**25**(10):949-53.
228. Prefumo F, Canini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril*. 2006;**86**(4):977-80.
229. Giguere Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 2010;**56**(3):361-75.
230. Burger O, Pick E, Zwickel J, Klayman M, Meiri H, Slotky R, et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2004;**25**(7):608-22.
231. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med*. 2008;**59**:61-78.
232. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;**32**(6):732-9.
233. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;**22**(11):1021-38.
234. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA*. 2005;**293**(1):77-85.
235. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Combination of uterine artery Doppler velocimetry and maternal serum placental growth factor estimation in predicting occurrence of pre-eclampsia in early second trimester pregnancy: a prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;**161**(2):144-51.
236. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;**33**(1):8-15.
237. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009;**53**(5):812-8.
238. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepulveda-Martinez A, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;**41**(5):538-44.

239. Gluchowska M, Kowalska-Koprek U, Karowicz-Bilinska A. [Evaluation of the usefulness of endoglin level as a predictor of preeclampsia in pregnant women with hypertension]. *Ginekol Pol.* 2013;**84**(10):835-40.
240. Lai J, Syngelaki A, Poon LC, Nucci M, Nicolaides KH. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;**33**(3):149-55.
241. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012;**119**(7):778-87.
242. Moore Simas TA, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of early preeclampsia onset in high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013.
243. Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;**117**(11):1384-9.
244. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;**35**(6):680-7.
245. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;**203**(4):383 e1-8.
246. Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;**24**(10):1187-207.
247. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Soto E, Lam J, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;**208**(4):287 e1- e15.
248. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum PLGF as a potential biomarker for predicting the onset of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;**285**(2):417-22.
249. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;**196**(4):326 e1-13.
250. Shaker OG, Shehata H. Early prediction of preeclampsia in high-risk women. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;**20**(4):539-44.
251. Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;**37**(5):528-33.
252. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Jenkins N, Lyall F, Cameron AD, et al. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2007;**109**(6):1316-24.

253. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;**31**(9):818-26.
254. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Matwejew E, von Kaisenberg CS, Spencer K. First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenat Diagn.* 2010;**30**(6):565-70.

