



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİYİ ÖNCEDEN ÖNGÖRMEDE
İZOMETRİK EGZERSİZ TESTİ VE DOPPLER
ULTRASONOGRAFİNİN YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülender TAŞ TEKİN

**Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TST-09-1000 kodu ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ - 2011



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİYİ ÖNCEDEN ÖNGÖRMEDE
İZOMETRİK EGZERSİZ TESTİ VE DOPPLER
ULTRASONOGRAFİNİN YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülender TAŞ TEKİN

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Mustafa BAŞBUĞ

KAYSERİ - 2011

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ndeki uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerini aktaran, babacan tavırları ile hoşgörü ve disiplini öğreten daima sevgi ve saygı ile anacağım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa BAŞBUĞ'a, tezimin çeşitli aşamalarında yardımını ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim deneyim ve bilgilerini büyük bir özveri ile paylaşarak yalnızca uzmanlık değil 'hekimlik sanatını' da öğreten değerli hocam Doç.Dr. Tuncay ÖZGÜN'e ve asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemi sağlayan tüm hocalarıma saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

5 yıl boyunca aynı havayı soluduğumuz, ilgi ve dostluklarını hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve hastane personeli çalışanlarına teşekkür ederim.

Gösterdikleri büyük özveri ve destek ile beni bugünlere getiren kıymetli aileme, tezimin ve yaşamımın her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen ve beni her zaman şanslı hissettiren biricik eşime ve çok sevgili canım kızıma teşekkür ederim.

Dr.Gülender TAŞ TEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.SINIFLANDIRMA.....	4
2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon:	5
2.1.2. Preeklampsi.....	5
2.1.3. Eklampsi	6
2.1.4. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperimpoze preeklampsi .	6
2.1.5. Kronik hipertansiyon	6
2.2.PREEKLAMPSİ.....	7
2.2.1.Epidemiyoloji.....	7
2.2.1.1.İnsidans	7
2.2.1.2.Risk Faktörleri	7

2.2.2.Etiyopatogenez.....	9
2.2.3.Etiyoloji	10
2.2.3.1.Anormal Trofoblastik İnvazyon	10
2.2.3.2.İmmunolojik Faktörler	11
2.2.3.3.Endotelial Hücre Aktivasyonu ve Maternal Uyum Bozukluğu	12
2.2.3.5.Genetik Faktörler.....	12
2.2.3.4.Diyet Faktörleri	13
2.2.4.Patogenez	14
2.2.4.1.Vazospazm	14
2.2.4.2.Endotelial Hücre Aktivasyonu	14
2.2.4.3.Artmış Pressör Yanıtı	15
2.2.4.4.Prostoglandinler.....	15
2.2.4.5.Nitrik Oksit.....	15
2.2.4.6.Endotelinler	16
2.2.4.7.Anjiogenik ve Antianjiogenik Faktörler.....	16
2.2.5.Patofizyoloji.....	17
2.2.5.1.Kardiyovasküler Sistem	17
2.2.5.2.Kan ve Koagulasyon Sistemi	18
2.2.5.3.Volüm Homeostazı.....	19

2.2.5.4.Renal Sistem.....	19
2.2.5.5.Karaciğer	21
2.2.5.6.Beyin	21
2.2.5.7.Uteroplasental Perfüzyon	22
2.3. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ	24
2.3.1.Preeklampsi Sendromunun gelişimi için öngörü testleri:	24
2.3.2.Doppler Ultrasonografi Prensipleri.....	27
2.3.2.1.Uterin arter doppler ultrasonu	30
2.4. İZOMETRİK EGZERSİZ	32
3. MATERYAL METOD	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	54
KAYNAKLAR	56
Kabul Onay Sayfası.....	66

KISALTMALAR

USG	: Ultrasonografi
IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
sFLT-1	: Soluble Fms-benzeri tirozin kinaz 1
TNF α	: Tümör Nekrozis Faktör α
MTHFR:	:Metilentetrahidrofolat Redüktaz
AGT (M235T)	: Anjiotensinojen M235T
HLA	:İnsan lökosit antijenleri
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
CEG	: Circulating endothelial cell
PGI₂	:Prostasiklin
ET-I	:Endotelin-1
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
Ang	:Anjiopoietin
PIGF	:Plasental büyüme faktörü
sEng	:Soluble endolgin
TGF-β	:Transforming Growth Factor-beta
TXA₂	:Tromboksan A ₂
ATIII	:Antitrombin III
PT	:Protrombin zamanı

aPTT	:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST	:Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
LDH	: Laktat dehidrojenaz
USG	: Ultrasonografi
PAP-A	: Plasenta kaynaklı peptid –A
HPL	: Human plasental laktojen
ANP	:Atrial natriüretik peptid
SP1	: Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein
RI	: Rezistans indeksi
PI	:Pulsatilite indeksi
S/D oranı	: Sistol- diastol oranı
SGA	: Small for gestational age (gestasyonel yaşa göre küçük)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
VKi	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preeklampsi Gelişiminde Relatif Risk Oranları	8
Tablo2: Çalışma grubuna ait genel bilgiler	36
Tablo 3: Sağ uterin arter RI değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	37
Tablo 4: Sağ uterin arter $RI \geq 0,58$ değerininin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi.....	38
Tablo 5: Sol uterin arter RI değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	38
Tablo 6: Sol uterin arter $RI \geq 0,58$ değerininin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi.....	39
Tablo 7 : Bilateral uterin arterde çentik varlığının gruplar arası karşılaştırılması	39
Tablo 8: Bilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi.....	40
Tablo 9: Unilateral uterin arterde çentik varlığının gruplar arası karşılaştırılması	40
Tablo 10: Unilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi	41
Tablo 11: İzometrik egzersiz testinin gruplar arası ilişkisi	41
Tablo 12: İzometrik egzersiz testinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi	42
Tablo 13: İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ olanlar ile unilateral ve bilateral çentik bulunma durumlarının birlikteliklerinin sensitivite ve spesifitesi	43
Tablo 14: İzometrik egzersiz testi pozitifliğine, sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ veya unilateral ya da bilateral çentik bulunma durumlarından herhangi birinin ilave edilmesinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi ..	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Doppler etkisinin şematik çizimi	28
Şekil 2. Kan akım hızının dalga formu olarak gösterilmesi	28
Şekil 3. Doppler indekslerinin şematik açıklaması.....	29
Şekil 4. Uterin arter Doppler dalga formunun normal görüntüsü.....	30
Şekil 5. Uterin arterde erken diastolik çentik (Notch) ve diastol sonu akım kaybı (EDF)	31

ÖZET

Amaç: Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle birlikte tüm gebelerin yaklaşık %7-10'unda görülen perinatal ve maternal mortalite ile morbiditeyi etkileyen önemli bir gebelik patolojisidir. Olabilecek problemler çeşitli metodlarla önceden tahmin edilebilirse, obstetrisyen soruna zamanında müdahale etme olanağı kazanmış olur. Tüm gebelere uygulanabilir tarama testleri yıllardır geliştirilmekte; ancak hiçbir testte yüksek sensitivite ve spesifite elde edilememiştir. Bu çalışmada amacımız; özellikle 2.trimester (15-23) detaylı fetal incelemeye gelen gebelerde izometrik egzersiz testi ile uterin arter Dopplerinin aynı anda uygulanarak birbirleriyle karşılaştırılmasını ve birbirlerine ilave edilmesinin sensitivite ve spesifiteye etkisini araştırmayı planladık.

Materyal ve metod : Prospektif Kohort olarak planlanan bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne Aralık 2009 ve Şubat 2011 arasında 15-23. gebelik haftasında başvuran normotansif 321 tekil gebe kadın dahil edildi. Tüm gebelerin yaş, gravite, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı, boy, kilo, önceki gebeliğinde preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, hipertansiyon öyküsü, son adet tarihi bilgileri kaydedildi. Çalışmaya katılan gebelerin bilateral uterin arter renkli pulse Doppler ultrason incelemesi yapıldı. Ayrıca başka bir kişi tarafından ayrı bir gözlem odasında izometrik egzersiz testi yapıldı ve veriler kaydedildi. Çalışmaya katılan gebelerin sonuçları ki kare ve Mann Whitney U testleri ile analiz edildi. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: 15-23. gebelik haftalarında olan 321 gebenin sonucuna ulaşabildiğimiz çalışmamızda preeklampsiyi önceden öngörmede Doppler bulgularından olan sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ değerleri, unilateral ve bilateral çentik varlığı preeklampsi gelişen ve gelişmeyen grupta ayrı ayrı incelenerek sensitivite ve spesifiteleri hesaplandı. Sağ uterin arter $RI \geq 0,58$ değerinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %95,8 , spesifitesi %88,2 olarak hesaplandı. Sol uterin arter RI değerinin $\geq 0,58$ preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %91,7 ve %73,4 olarak bulundu. Bilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden

öngörmedeki sensitivitesi %62,5; spesifitesi %98,7 olarak hesaplanırken unilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %87,5 spesifitesi %91,6 olarak bulundu. İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile preeklampsi ilişkisi incelendiğinde izometrik egzersiz testinin sensitivitesi %41,7 spesifitesi %94,3 olarak hesaplandı. Ayrıca çalışma grubunda yer alan gebelerden elde edilen verilere göre izometrik egzersiz testi pozitifliği ile Doppler usg bulgularının birlikte bulunma durumlarının sensitivite ve spesifite üzerindeki değişiklikleri ile izometrik egzersiz testi pozitifliği veya Doppler usg bulgularından herhangi birinin birlikte bulunma durumlarının sensitivite ve spesifite üzerindeki etkileri de incelendi.

Sonuç: Uterin arter Doppler usg kullanımının preeklampsiyi önceden öngörmedeki yeri daha önce yapılmış çalışmalara paralel olarak yüksek oranda sensitivite ve spesifiteye sahiptir ancak daha ucuz ve kolay uygulanabilir bir test olan izometrik egzersiz testi ile de preeklampsiyi önceden tahmin etmek nisbeten mümkün gözükmektedir. Çalışmamız izometrik egzersiz testi ile Doppler usg bulgularını kombine eden literatürdeki ilk çalışmadır.

İzometrik egzersiz testi pozitif olan gruba sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ veya bilateral ve unilateral çentik bulunması ilave edildiği takdirde sensitivite artmaktadır. Buna karşılık izometrik egzersiz testi pozitifliği ile Doppler patolojileri birlikte kullanılmak istenirse sensitivite düşmektedir; yani izometrik egzersiz testi ve uterin arter doppleri preeklampsi öngörüsünde farklı basamakları ifade etmektedir diye düşünebiliriz.

ABSTRACT

Objective: Preeclampsia, that is approximately seen in 7-10 % of all pregnancies , although its incidence is changed according to the race, region and country, is an important pathology that affects the perinatal mortality and morbidity. If the projected problems can be estimated by the various methods, obstetricians had a possibility to interfere such problem at the right time. Although there were not found any sensitive and specific tests, screening tests that can be applicable to all pregnancies has been improved all years. In this study, our aim was to compare the isometric exercise and uterine Doppler ultrasonography by applying at the same time in the pregnancies that come for the detailed fetal investigation and to research the addition effect with each other on sensitivity and specificity.

Material and Method: In this prospective cohort planning study, between December 2009-February 2011, the obstetric policlinic of the department of Obstetric and Gynecology, Erciyes University, 15-23th gestation week, normotensive 321 singleton pregnancies were included. Age, gravity, parity, abortus, the number of living baby, height, weight, the history of preeclampsia, gestational diabetes, hypertension, and last menstrual period were recorded in all pregnant. Bilateral uterine artery Doppler ultrasonography of study participating pregnant were examined. Additionally isometric exercise test were done in other observation room by an other person and the values were recorded. The results of study participating pregnant were analyzed by Chi square and Mann Whitney U tests. Statistically significance was established at $p < 0.05$.

Results: In the study that was reached the results of 15-23th gestational week 321 pregnant, the values of right and left uterine artery Doppler $RI \geq 0,58$ that predicted the preeclampsia, unilateral and bilateral notch existence were examined in the groups that developed preeclampsia or not and the sensitivity and specificity were calculated. The value of right uterin artery Doppler $RI \geq 0,58$ is 95.8% sensitive, 88.2% specific for the prediction of preeclampsia. The value of left uterin artery $RI \geq 0,58$ is 91.7% sensitive, 73.4% specific for the prediction of preeclampsia. The notch existence in bilateral

uterine artery is 62.5% sensitive, 98.7% specific for the prediction of preeclampsia; however the notch existence in unilateral uterine artery is 87.5% sensitive, 91.6% specific for the prediction of preeclampsia. When the relation between the isometric exercise test positivity and preeclampsia was examined, the sensitivity and specificity of isometric exercise is 41.7%, 94.3%, respectively. Additionally the state of unity in isometric exercise positivity and Doppler USG results of the changes of sensitivity and specificity according to the results of the pregnant in study groups and the any state of in isometric exercise positivity and Doppler USG results of the changes of sensitivity and specificity according to the results of the pregnant in study groups were examined.

Conclusion: The predictions of preeclampsia by the usage of uterine artery Doppler USG have higher sensitivity and specificity ratios as the other studies, but isometric exercise test that is more cheap and easy may predict the preeclampsia. Our study that combines the isometric exercise test and the results of Doppler USG was the first trial in the literature. When the right and left uterine artery $RI \geq 0,58$ or bilateral and unilateral notch existence added to the isometric exercise test positivity group, the sensitivity increased. On the other hand if the isometric exercise test positivity and Doppler pathologies were used together, the sensitivity decreased, so isometric exercise test and uterine artery Doppler may be expressed different steps.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normalde gebelik fizyolojik bir olay olarak kabul edilmekle birlikte, eksojen ve endojen çeşitli faktörlerle olumlu veya olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Doğum doktorunun görevi, bunları hem anne hem de fetus lehine en iyi şekilde değerlendirmek ve gebeliğin fizyolojik seyrinde devam etmesini sağlamaktır. Olabilecek problemler çeşitli metodlarla önceden tahmin edilebilirse, obstetrisyen soruna zamanında müdahale etme olanağı kazanmış olur.

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle birlikte tüm gebelerin yaklaşık %7-10'unda görülen perinatal ve maternal mortalite ile morbiditeyi etkileyen önemli bir gebelik patolojisidir (1,2). Genellikle 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Geçen yüzyıl içinde yapılan birçok klinik, biyofizik ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte ve tedavisi sadece doğum olarak görülmektedir. Tüm gebelere uygulanabilir tarama testleri yıllardır geliştirilmekte; ancak hiçbir testte yüksek sensitivite ve spesifite elde edilememiştir. Bu testler içinde de laboratuvar ihtiyacı olmadan poliklinik şartlarında her doktorun uygulayabileceği yöntemler ön planda tutulmaktadır. Özellikle üzerinde çok fazla çalışma yapılmayan ancak yüksek sensitivite oranına sahip olan izometrik egzersiz testi preeklampsiyi önceden tahmin etmekte kullanılabilecek önemli bir test olarak göze

arpmaktadır (3-5). Preeklampsiyi önceden öngörmede uterin arter Dopplerinin değerlendirilmesi ise günümüzde yaygın ve pratik bir yaklaşımdır. Bu çalışmada amacımız; özellikle 2.trimester (15-23) detaylı fetal incelemeye gelen gebelerde izometrik egzersiz testi ile uterin arter Dopplerinin aynı anda uygulanarak birbirleriyle karşılaştırılmasını ve birbirlerine ilave edilmesinin sensitivite ve spesifiteye etkisini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon tanısı, diastolik kan basıncının herhangi bir ölçümde ≥ 110 mm Hg veya kan basıncının en az 4 saat arayla iki ayrı ölçümde $\geq 140/90$ mm Hg saptanması ile konur. Sistolik kan basınç ölçümü için I.Korotkoff oskültasyon sesi, diastolik kan basınç ölçümü için V.Korotkoff oskültasyon sesi kullanılmalıdır (6).

Preeklampsi gebelik hipertansiyonuna proteinürinin eklenmesidir. Proteinüri; idrar örneğinde 1+ (30mg/dl) proteinin çıkması durumunda ya da 24 saat toplanan idrarda 300 mg/L'den fazla protein bulunması durumunda proteinürinin varlığından bahsedilir.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon insanlara özgü bir hastalıktır. Sistemik bir hastalık olup, yaygın vazospazm ve değişik organlarda hipoperfüzyon ile karakterize kompleks bir sendromdur. Dikkat edilmesi gereken husus hipertansiyon bu sendromun yalnızca bir klinik bulgusudur ve tespit edildiğinde patoloji, organizmada yerleşmiş ve değişik organlar etkilenmiştir.

2.1.SINIFLANDIRMA

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir ve bu amaçlara hizmet etmelidir.

Sınıflama konusunda dünyada çok çaba harcanmış ve değişik sınıflamalar öne sürülmüştür. Fakat bugün bile tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Gebelikte tespit edilen hipertansiyon etyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır. Birincisi gebeliğin neden olduğu, gebelikte ortaya çıkıp, doğum sonrası geriye dönen "Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon", ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce de mevcut olan ve gebeliğe eşlik eden "Kronik hipertansiyon" dur. Bu iki klinik antitenin patofizyolojileri, gerek maternal gerekse fetal prognozları farklı olup, bunlara bağlı olarak tedavileri de farklıdır. Kronik hipertansiyonda mevcut hipertansiyonun tedavisi ön planda iken, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda kan basıncı yüksekliğinin önemi altta yatan patolojinin bir göstergesi olmasıdır. Ancak unutulmaması gereken bir durum da ikisinin birarada olabileceğidir.

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan preeklampsi vakalarında öncelikli olarak trofoblastik hastalık veya çoğul gebeliğin ekarte edilmesi gerekirken atipik preeklampsi-eklampsi olarak adlandırılan gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan preeklampsi vakaları da mevcuttur (7).

Gebelikte hipertansiyon sınıflandırmasında günümüzde Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Gebelikte Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubu (National Institutes of Working Group On Hypertension In Pregnancy) tarafından 2000 yılında hazırlanan sistem mükemmel olmasa da anlaşılır olması nedeniyle tüm dünyada araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir. Bu klasifikasyon aşağıdaki gibidir (6).

- 1) Gestasyonel hipertansiyon
- 2) Preeklampsi
- 3) Eklampsi
- 4) Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperimpoze preeklampsi
- 5) Kronik hipertansiyon

Gebeliği Komplike Eden Hipertansif Hastalıkların Tanısı:

2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon:

- Kan basıncının ilk kez gebelikte $\geq 140/90$ mmHg olması
- Proteinüri izlenmez
- Kan basıncı postpartum 12. haftadan önce normale döner
- Kesin tanı sadece postpartum konur

Preeklampsinin epigastrik ağrı ya da trombositopeni gibi diğer bulguları da izlenebilir (8).

2.1.2. Preeklampsi

Asgari kriterler:

- a) 20. gebelik haftasından sonra kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg
- b) Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ya da dipstick ile $\geq 1+$

Kesin Tanı Kriterleri :

- a) Kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg (yatağında dinlenirken ve 6 saat ara ile bakılmalı)
- b) b)Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 2 gr ya da dipstick ile ≥ 2

- c) Serum kreatinin >1.2 mg/dL eğer daha önceden yüksek olduğu bilinmiyorsa
- d) Trombositopeni (<100000 mm³)
- e) Mikroanjiopatik hemoliz (artmış Laktat dehidrojenaz = LDH)
- f) ALT veya AST yüksekliği
- g) Persistan baş ağrısı veya diğer serebral veya görsel bozukluklar
- h) Persistan epigastrik ağrı

Geleneksel preeklampsia tanı kriteri olarak hipertansiyon, proteinüri ve ödem üçlüsü geçmişte kullanılırken hatta NHBPEP 1990 yılındaki raporunda da ödem tanı kriteri olarak yer alırken günümüzde ödem gebelerde yaygın olarak gözlenmesinden dolayı tanı kriteri olmaktan çıkartılmıştır (9).

2.1.3. Eklampsia

Nörolojik hastalık öyküsü olmayan preeklampsili bir gebede diğer nedenlerle açıklanamayan tonik-klonik konvülsiyon gelişmesi durumudur.

2.1.4. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperimpoze preeklampsia

Kronik hipertansiyonun üzerine preeklampsia bulgularının eklenmesidir. Hipertansif gebede yeni başlayan proteinüri (24 saatlik idrarda ≥ 300 mg).

Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş ($<100.000/\text{mm}^3$).

2.1.5. Kronik hipertansiyon

Kan basıncının gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce $\geq 140/90$ mmHg saptanması ya da hipertansiyonun ilk kez gebeliğin 20. haftasından sonra saptanması ve postpartum 12. haftadan sonra da devam etmesidir.

2.2.PREEKLAMPSİ

2.2.1.Epidemiyoloji

2.2.1.1.İnsidans

Nullipar popülasyonda preeklampsi insidansı %3 ile %10 arasında bulunmuştur (10). Multiparlarda preeklampsi insidansı değişkendir fakat nulliparlardan daha azdır.

Eklampsi, yeterli prenatal bakımla yarı yarıya önlenemediği için insidansı yıllar geçtikçe azalmıştır. Gelişmiş ülkelerde , eklampsi insidansı ortalama 2000 doğumda 1'dir (11).

2.2.1.2.Risk Faktörleri

Gebelik; hipertansiyonu ortaya çıkaran etkenlerin başında gelir, mevcut hipertansiyonu ise olumsuz etkiler. Olayın oluşması için trofoblastik dokunun varlığı gerekli olup, fetus oluşması şart değildir.

Risk faktörleri şunlardır (12):

- 1) Önceki gebeliklerde preeklampsi veya eklampsi öyküsü
- 2) Ailesinde preeklampsi-eklampsi hikayesi
- 3) Nulliparite
- 4) Siyah ırk
- 5) Çoğul gebelik
- 6) Obezite
- 7) Polihidramnios
- 8) Molar gebelik
- 9) Diabetes mellitus

- 10) Kronik hipertansiyon
- 11) Renal hastalık
- 12) Yaş:20 yaşından genç ve 40 yaşın üzerinde olmak
- 13) Düşük sosyoekonomik yapı
- 14) Non immun fetal hidrops
- 15) Bağ dokusu hastalıkları
- 16) Beslenme yetersizliği ve malnutrisyon
- 17) İlk gebelikle arasında 2 seneden az veya 10 seneden fazla fark olması

Tablo 1: Preeklampsi Gelişiminde Relatif Risk Oranları (12)

Risk Faktörleri	Risk Oranı
Daha önceki gebeliğinde preeklampsi hikayesinin olması	6:1
Ailesinde preeklampsi olması	6:1
Nullipar	6:1
Genç olması	5:1
İkiz gebelik	5:1
Diabetes mellitus	2:1
Obezite	3:1

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, hiperemesis, epilepsi ve migren (13).

Bunların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır. Gebelikte sigara kullanımı birçok istenmeyen sonuca neden olsa da sigara içen gebelerde preeklampsi insidansı yukarıda anlatılanlardan daha düşüktür.

2.2.2.Etiyopatogenezi

Eklampsinin ilk tanımlandığı belgeler M.Ö 2200 yıllarına kadar uzansa da günümüzde preeklampsinin etiyojisi ve patofizyolojisi ile ilgili tam, kesin ve pürüzsüz bir teori yoktur (14).

Aşağıdaki özellikleri taşıyan gebelerin gestasyonel hipertansif hastalıkların oluşumuna daha duyarlı olduklarını gösteren gözlemler mevcuttur:

- İlk kez koryon villusları ile karşılaşanlar
- ikiz gebelik ve mol hidatiformda olduğu gibi çok fazla koryon villusu karşılaşanlar
- Daha önce böbrek ve kardiyovasküler hastalığı olanlar
- Gebeliği sırasında hipertansiyon gelişimi için genetik yatkınlığı olanlar.

İkna edici bir teorinin bu özellikleri dikkate alması gerekmektedir. Preeklampsi oluşumu için fetus zorunlu değildir. Koryonik villus zorunlu olsada bunun uterus içinde yerleşmesine gerek yoktur. Örneğin Worley ve ark. (15) yayınladıkları bir çalışmada 18. gebelik haftasından büyük ektopik gebeliği olan kadınlarda preeklampsi sıklığını %30 olarak bildirmişlerdir. Tetikleyen etyolojiden bağımsız olarak, preeklampsi sendromuna yol açan olaylar zinciri vasküler endotel hasarı ve daha sonra vazospazm, plazmanın transüdayonu ile birlikte iskemik ve trombotik sekele neden olan anormalliklerle karakterizedir.

Preeklampsinin 2 evreli bir hastalık olduğuna inanılır. Sibai ve ark. (16) yakın zamanda preeklampsi ve intrauteri gelişme geriliğinin (IUGG) aynı plasental patolojiyi paylaştıklarını ve gebeliği bunlardan herhangi biri ile komplike olan kadınlarda ilerleyen yaşamlarında kardiyovasküler hastalık risklerinin yüksek olduğuna işaret eden bir

hipotez yayınlamışlardır. İlk evre, plasental yetmezliğe yol açabilecek şekilde, maternal spiral arteriyollerin sitotroblastlar tarafından yetersiz invazyonudur. Bu evrede herhangi bir maternal semptom veya bulgu yoktur. Hipoksik plasenta, maternal dolaşıma sistemik endotelyal disfonksiyona yol açabilecek birtakım faktörler salıverir. Bu da maternal sendrom olarak adlandırılan hastalığın 2. evresine neden olur. Bu evrede preeklampsinin klinik bulguları olan hipertansiyon ve proteinüri ortaya çıkar.

2.2.3.Etiyoloji

Preeklampsinin nedenini açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Preeklampsi basit bir hastalık olmaktan ziyade maternal, plasental ve fetal faktörlerin tümünü kapsayan multifaktöryel bir hastalık gibi gözükmektedir. Günümüzde önemli olduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır:

1. Uterus damarlarına anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta implantasyonu
2. Maternal, paternal ve fetal dokular arasındaki immünolojik toleransın uyumsuz olması
3. Normal gebeliğin kardiyovasküler veya inflamatuvar değişikliklerine maternal uyum bozukluğu
4. Diyet eksiklikleri, beslenme faktörü
5. Kalıtıma zemin hazırlayan genlerin yanı sıra epigenetik etkileri içeren genetik faktörler.

2.2.3.1.Anormal Trofoblastik İnvazyon

Normal implantasyonda endovasküler trofoblastlarla invazyona uğrayan uterusun spiral arteriolleri, yaygın bir yeniden yapılanma sürecine girer. Bu hücreler damar çapını artırmak için vasküler endotelyal ve müsküler tabakanın yerine geçer. Venler yalnızca yüzeyel invazyona uğrar. Ancak preeklampside inkomplet trofoblastik invazyon olabilir. Böyle yüzeyel invazyonda myometrial damarlar değil de desidual damarlar

endovasküler trofoblastlar ile kaplanır. Derin myometrial arterioller endotelial tabakalarını ve muskuloelastik dokularını kaybetmezler ve ortalama dış çapları normal plasenta damarlarının yalnızca yarısı büyüklüğündedir (17). Spiral arterlerdeki defektif trofoblastik invazyonun şiddeti ile hipertansif hastalığın ağırlığı arasında ilişki olduğunda gösterilmiştir (18).

Elektron mikroskopu kullanılarak plasenta implantasyon yerinden alınmış damarlar incelendiğinde, erken preeklampitik değişikliklerin; endotel hasarı, plazma içeriğinin damar duvarına eksüdasyonu, myointimal hücrelerin proliferasyonu ve mediyal nekrozdan oluştuğu gözlenmiştir. İlk olarak myointimal hücrelerde ve daha sonra da makrofajlarda lipid birikir. Bu lipid yüklü hücreler ve ilişkili bulgular ateroskleroz olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle spiral arteriollerin lümenlerinin anormal şekilde daralmasının plasental kan akımını azaltma olasılığı vardır. Azalmış perfüzyon ve hipoksik çevre sonunda sistemik inflamatuvar bir yanıtı başlatan plasental debrisin salınımına yol açar.

2.2.3.2.İmmunolojik Faktörler

Paternal kaynaklı plasentaya ve fetal antijenlere karşı maternal immün toleransın ortadan kalkmasının veya düzensizliğin preeklampsi sendromuna yol açtığı düşünülen bir başka teoridir. Maternal-plasental ara yüzdeki bazı histolojik değişiklikler akut greft reddindeki değişimlere benzemektedir. İmmünite aracılı bir bozukluğu gösteren dolaylı verilerde vardır. Örneğin, plasental antijenleri bloke eden antikorların oluşumunda bozukluğun olabildiği durumlarda preeklampsi riski belirgin olarak artar. Bu senaryoda ilk gebelik en yüksek riski taşıyacaktır. Tolerans bozukluğu ayrıca paternal antijen yükü arttığında, yani iki çift paternal kromozom olduğundaki risk artışını açıklayabilir. Örneğin, molar gebeliği olan gebelerde preeklampsinin hem insidansı artmakta hemde daha erken bir haftada ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, Trizomi 13'lü bir fetusu olan gebelerde preeklampsi insidansı %30 ile %40 arasındadır. Bu gebelerde antiangiogenik faktörlerin serum düzeylerinin de yükseldiği gösterilmiştir. Bu faktörlerin genlerinden biri olan ve günümüzde çalışmaların üzerine yoğunlaştığı Soluble Fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFLT-1) 13. kromozomun üzerindedir. Tersine, daha önce paternal antijenlere maruz kalan gebelerde, önceki gebelik gibi –aynı partnerden- preeklampsiye karşı

“immünizedir.” Stricland ve ark. Parkland Hastanesinde 29000’den fazla gebeliği değerlendirdikleri bir çalışmada; nulligravidlerle karşılaştırıldığında daha önce gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde, hipertansif hastalıklarda anlamlı fakat çok fazla olmayan %25’e karşı %22 azalma tespit etmişlerdir. Bazı çalışmalarda, yeni eşden gebe kalan multiparlarda preeklampsi riskinin artmış olarak tespit edilmeside bu teoriyi desteklemektedir (19).

2.2.3.3.Endotelial Hücre Aktivasyonu ve Maternal Uyum Bozukluğu

İskemik değişikliklere veya herhangi bir uyarıya bağlı olarak salgılanan plasental faktörlere yanıt olarak inflamatuvar değişiklikler başlar. Antianjiogenik ve metabolik faktörler ile diğer inflamatuvar araçların endotel hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir.

Endotel hücre fonksiyon bozukluğunun, maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği ileri sürülmüştür. Özet olarak, Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α) ve interlökinler gibi sitokinler preeklampsiye neden olan oksidatif strese reaktif oksijen türleri ve serbest oksijen radikalleriyle karakterizedir. Bunlar sırasıyla endotel hücre hasarına, nitrik oksit üretiminde değişikliğe ve prostoglandin dengesinin de bozulmasına neden olan toksik radikallerin üretimine yol açar. Oksidatif stresin diğer sonuçları, aterosiz ve lipid yüklü makrofaj köpük hücreleri; trombositopeni olarak bulgu veren mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu ve ödem-proteinüri ikilisi ile kendini gösteren artmış kapiller permeabilitedir (19). Literatürde Serin ve ark. (20) yapmış oldukları bir çalışmada 1. ve 2.trimesterde plazma TNF- α seviyeleri ölçümü preeklampsiyi tahmin etmede yararlı bir spesifik marker değilken erken 3. trimesterde faydalı bir marker olabileceği gösterilmiştir .

2.2.3.4.Diyet Faktörleri

Preeklampside oksidatif stresin etkilerin saptanması ile birlikte preeklampsinin önlenmesinde antioksidanların potansiyel yararlarına karşı ilginin artmasına neden olmuştur. Antioksidanlar, zararlı serbest radikallerin aşırı üretilmelerini ve zararlarını önleyen çok farklı bileşiklerden oluşmaktadır. C vitamini ve E vitamini eksiklerinin

preeklampsia oluşumuyla ilişkisi en fazla araştırılmış iki antioksidana örnektir (21).

Diyetle düşük kalsiyum alımıyla preeklampsia ilişkisinde birçok çalışmaya konu olmuş fakat ilerde de anlatılacağı gibi diyet ilavesinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalarda yaralı etkiler gözlenmemiştir (9).

2.2.3.5.Genetik Faktörler

Preeklampsia multifaktöryel ve poligenik bir hastalıktır. Geniş kapsamlı derlemelerinde, Ward ve Lindheimer preeklampitik annelerin kızlarında preeklampsiaye özgü riskin %20 ile 40, kızkardeşlerinde %11 ile 37 ve ikiz çalışmalarında %22 ile 47 arasında olduğunu belirtmişlerdir. İsveçte yaklaşık 1.2 milyon doğumu değerlendiren bir çalışmada preeklampsinin ve gestasyonel hipertansiyonun genetik bir komponenti olduğu bildirilmiştir. Ayrıca monozigotik dişi ikizlerde preeklampsia riski %60 olduğu gözlenmiştir (22).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda 70'den fazla gen preeklampsia ile ilişkili olma olasılığı nedeniyle değerlendirilmiştir. En fazla araştırılan genler ise Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR), Faktör V Leiden , AGT (M235T), İnsan lökosit antijenleri (HLA), NOS3 (Glu 298 Asp), FAKTÖR 2 ve Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) dir.Bu genlerin araştırıldığı yüzden fazla çalışmanın yarısından daha azında incelenen gen ile anlamlı bir pozitif ilişki kurulmuştur.

Preeklampsia sendromunun heterojenitesi ve özellikle kompleks fenotipik bir etkileşime giren diğer genetik ve çevresel faktörler nedeniyle, kuşkusuz sorumlu herhangi bir aday gen bulunacaktır.

2.2.4.Patogenez

2.2.4.1.Vazospazm

Vazospazm konsepti, tırnak yatağı, göz dibi ve konjunktivadaki küçük damarlarda yaptığı gözlemlere dayanarak Volhard tarafından 1918 yılında ileri sürülmüştür. Ayrıca etkilenmiş çeşitli organlarda görülen histolojik değişiklikler de tahmin edilmektedir.

Vasküler konstrüksiyon direncin artmasına ve daha sonra hipertansiyona neden olur. Aynı zamanda, endotelial hücre hasarı, trombosit ve fibrinojen gibi kan bileşenlerinin subendotel tabakaya sızarak birikmesine neden olur. Kötü dağılım nedeniyle azalmış kan akımıyla birlikte çevre dokulardaki iskemi, nekroz, kanama ve sendroma özgü diğer end-organ bozukluklarına yol açacaktır.

2.2.4.2.Endotelial Hücre Aktivasyonu

Son 20 yıldır, endotelial hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezi anlamaya çabalarının merkezini oluşturmaktadır. Bu görüşte muhtemelen plasental kaynaklı faktörler maternal dolaşıma salgılanır ve vasküler endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunu uyarır. Preeklampsi kliniğinin, yaygın endotel hücre değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mikropartiküllere ek olarak, Grundman ve ark. dolaşımdaki endotel hücreleri (circulating endothelial cell=CEC) düzeylerinin preklamptik gebelerin periferik kanlarında anlamlı bir şekilde dört kat arttığını bildirmişlerdir. İntakt endotel, antikoagülan özelliklere sahiptir ve endotel hücreleri nitrik oksit salgılayarak damarın düz kas hücrelerinin agonistlere karşı yanıtını azaltır. Zarar görmüş ya da aktive olmuş endotel hücreleri daha az nitrik oksit üretir ve pıhtılaşmayı tetikleyen ve vazopresörlere duyarlılığı arttıran maddeler salgırlar. Endotel aktivasyonu ile ilgili ek kanıtlar, glomerül kapiller endotel morfolojisindeki değişiklikler, kapiller permeabilite artışı ve endotel aktivasyonu ile ilişkili maddelerin artmış kan konsantrasyonlarını içermektedir. Endotel aktivasyonu ile ilişkili bu maddeler taşınabilirler ve preeklampsili gebelerin serumları bu maddelerin bazılarının büyük miktarlarda üretilmesini uyarır. Multiple faktörlerin vazoaktif etkilerinin preklamptik gebelerin plazmasında bir araya geliyor gibi görünmektedir (23).

2.2.4.3.Artmış Pressör Yanıtı

Normalde gebelerde vazopressör infüzyonuna duyarsızlık gelişir. Ancak, gebeliğin erken döneminde preeklampsi gelişen gebelerde, norepinefrin ve anjiotensin II infüzyonu sırasında vasküler reaktivite artmıştır. Ayrıca, anjiotensin II'ye karşı artmış duyarlılık gestasyonel hipertansiyonun başlamasından önce meydana gelir. Gant ve ark. normotansif nulliparların anjiotensin II infüzyonuna hala dirençli olduklarını, fakat bu gebelerin, daha sonra hipertansiyonun başlamasından birkaç hafta önce bu dirençlerini kaybederek hipertansif hale geldiklerini göstermişlerdir (19).

2.2.4.4.Prostoglandinler

Preeklampsi sendromunun patofizyolojisinin merkezinde birkaç prostanoidin bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle normal gebelerde görülen presör yanıtı, endotelial prostaglandin sentezi aracılığıyla damar duyarlılığının kısmende olsa azalmasına bağlıdır. Örneğin, normal gebelerle karşılaştırıldığında, preeklampside endotelde prostasiklin (PGI₂) üretimi azalmıştır. Bu etki, fosfolipaz A₂ aracılığıyla meydana geliyor gibi gözükmemektedir. Aynı sırada, trombositlerden tromboksan A₂ sekresyonu da artar ve prostasiklin: tromboksan A₂ oranı azalır. Net sonuç, anjiotensin II infüzyonuna duyarlılığın artışı ve en sonunda vazokonstriksiyondur. Chavarria ve ark. (24) sonradan preeklampsi gelişecek gebelerde, bu değişikliklerin 22. hafta gibi erken bir dönemde olabileceğini göstermişlerdir .

2.2.4.5.Nitrik Oksit

Bu güçlü vazodilatör, endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenir. Yapılan gebe hayvan deneylerinde, nitrik oksit azalması preeklampsiye benzer sonuçlara neden olmuştur. Nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile ortalama kan basıncı artar, kalp atım hızı azalır ve vazopresörlere karşı gebeliğin neden olduğu duyarsızlık tersine döner. İnsanlarda, nitrik oksit olasılıkla fetoplasental akımın karakteristiği olan normal düşük basınçlı vazodilate durumun devamını sağlayan bileşiktir. Nitrik oksit, aynı zamanda fetal endotel tarafından da üretilmekte ve preeklampsi, diabet ve enfeksiyona yanıt olarak artış göstermektedir. Preeklampside nitrik oksit üretiminin etkisi belirsizdir.

Sendrom, endotel nitrik oksit sentaz ekspresyonunda azalma ve böylece nitrik oksit inaktivasyonunda artışla ilişkili gözükmemektedir.

2.2.4.6.Endotelinler

Bu peptidler güçlü vazokonstriktörlerdir ve endotelin-1 (ET-I) insan endoteli tarafından üretilen primer izoformudur. Plazma ET -1 düzeyleri normotensif gebelerde artar, fakat preeklampitik gebelerde çok daha yüksek düzeylerde dir. Taylor ve Robert'e (25) göre, artmış ET-1 konsantrasyonlarının kaynağı plasenta değildir ve ET -1 olasılıkla sistemik endotelial aktivasyondan kaynaklanmaktadır .

2.2.4.7.Anjiogenik ve Antianjiogenik Faktörler

Plasental vaskülogenezis konsepsiyondan 21 gün sonra meydana gelir. Plasental damar gelişimini kapsayan pro- ve anti-anjiogenik maddelerin oldukça geniş bir listesi vardır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin üyeleri ve anjiopietin (Ang) gen ürünleri en yoğun çalışılanlardır. Anjiogenik dengesizlik, uteroplasental ara yüzde kötüleşen hipoksinin uyardığı varsayılan antianjiogenik faktörlerin çok fazla artışını tanımlamak için kullanılmaktadır. Preeklampsi gelişimine yönelen gebelerin trofoblastik dokularında, maternal dolaşıma giren en az iki antianjiogenik faktör aşırı üretilir:

1. sFlt-1, plasental büyüme faktörü (PlGF) ve VEGF reseptörü için Flt-1 reseptörünün bir varyantıdır.

Maternal serum sFlt-1 düzeylerindeki artış dolaşımdaki serbest PlGF ve VEGF konsantrasyonlarını etkisiz hale getirerek ve azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. sFlt-1 düzeyleri preeklampsi ortaya çıkmadan aylar önce maternal serumda artmaya başlar.

2. Soluble endolgin (sEng) Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) ailesinin yardımcı reseptörü olan endolgin (CD105 olarak da adlandırılır) bloke eden plasenta kaynaklı 65-kDa ağırlığında bir moleküldür. Endolgin'in bu solüble formu endotel reseptörlerini bağlanarak çeşitli TGF- β izotoplarını inhibe eder ve endotelde nitrik okside bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olur. Klinik preeklampsinin

gelişiminden aylarca önce sEng'nin serum düzeyleri de artmaya başlar.

Antianjiogenik proteinlerin plasentada aşırı üretilmesinin nedeni bir gizem olmaya devam etmektedir. Soluble formlar, fetal dolaşım veya amniyotik sıvıda artmaz ve maternal kandaki düzeyleri doğumdan sonra ortadan kaybolur. Günümüzde araştırmalar immünolojik mekanizmalar, oksidatif stres, mitokondrial patoloji ve hipoksi genlerinin üzerine odaklanmıştır. Klinik araştırmalar, preklampsinin öngörülmesi ve tanısında antianjiogenik proteinlerin kullanımına odaklanmıştır. Widmer ve ark. (26) sistematik derlemelerinde, retrospektif çalışmalardan 25 haftadan sonra preeklampsisi gelişimiyle ilişkili olarak üçüncü trimesterde sFlt-1 düzeylerinin artış, PIGF konsantrasyonlarının ise azalma gösterdiği sonucuna varmıştır. Bu sonuçların prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

2.2.5.Patofizyoloji

Etyolojisi hala tam olarak ortaya konulmamış olsa da preeklampsinin gebeliğin başında meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin gebelik ilerledikçe klinik olarak belirginleştiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu değişiklikler genellikle fark edilen semptomlardan, anne ve bebeğin yaşamını tehdit eden katastrofik patofizyolojik sonuçlara kadar değişebilen bir klinik spektrumda multi organ tutulumuna neden olur. Preeklampsisi sendromunun maternal sonuçlarının çoğu tutulan organ sistemlerinin isimlerine göre tanımlansa da, bunlar sıklıkla çokludur ve klinik olarak çakışır.

2.2.5.1.Kardiyovasküler Sistem

Preeklampsisi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir. Preeklampsisi ve eklampsinin ana özelliği hipertansiyondur. Kan basıncı kardiyak atım ve total periferik direncin çarpımıdır. Kardiyak atım gebeliğin ilk trimesterinde artar ve gebelik öncesi seviyenin %30-50 daha yukarısına ulaşır. Bu artış preeklampsisi olan hastalarda korunur ve daha da artar. Normal gebelikte total vasküler direnç %25 azalır, ancak preeklampside artar. Periferik vasküler dirençteki bu artış preeklampside görülen kan basıncı artışının ana nedenidir.

Hipertansiyona ek olarak hemokonsantrasyon görülmesi belirgin vasküler değişikliği

gösterir, çünkü preeklampsi-eklampsi olan kadınlarda gebeliğe bağlı normal hipervolemi olmayabilir. Ortalama kilo ve boydaki bir kadın gebeliğin son haftalarında yaklaşık 5000mL kan hacmine sahipken, gebe olmayan bir kadının kan hacmi yaklaşık 3500mL'dir. Ancak preeklampitik gebelerde normal gebelerin neredeyse tamamında gözlenen 1500mL'lik artış yoktur. Bu hemokonsantrasyon endotel aktivasyonu ve artmış geçirgenlik nedeniyle plazmanın interstisyel alana kaçışından sonra oluşan yaygın vazokonstriksiyondan kaynaklanır. Vazospazm ve plazmanın endotelden kaçışı, damar endotelinin onarılmasına kadar doğumdan sonra değişik süreler boyunca devam edebilir. Bu onarım meydana gelince vazodilatasyon meydana gelir ve kan hacmi arttıkça hematokrit genellikle azalır.

Preeklampitik hastalar doğumda normotansif bir gebede normal olduğu düşünülen kanama miktarına daha hassas olduğu kadar, azalmış kan hacmini normal gebelik düzeylerine çıkarmak için yapılan agresif sıvı tedavilerine de aşırı duyarlıdırlar.

2.2.5.2.Kan ve Koagülasyon Sistemi

Preeklampitik gebelerin bir kısmında hematolojik anormallikler ortaya çıkar. Bunların arasında en sık görüleni trombositopenidir. Ayrıca bazı plazma pıhtılaşma faktörlerinin düzeyleri azalabilir ve eritrositler hızlı bir şekilde hemolize uğrayabilirler. Bunlar yükselmiş LDH düzeyleri ve periferik yaymada artmış şistozitos, sferositoz ve retikulositoz görüntüsüyle tespit edilebilir.

Trombositopeni sık meydana geldiği için gebeliğin hipertansif bozukluklarından herhangi bir şeklinin olduğu gebelerde trombosit sayısı rutin olarak tespit edilmelidir.

Belirgin trombositopeni trombosit sayısının 100.000/mL'in altında olması olarak tanımlanır. Genelde trombosit sayısı düştükçe maternal ve fetal morbidite ve mortalite oranları artar. Doğumdan sonra trombosit sayısı özellikle HELLP olgularında ilk birkaç gün azalmaya devam edebilir. Daha sonra gittikçe artarak 3 ile 5 gün içinde normal düzeylerine ulaşır. Trombositopeniye ek olarak, preeklampsi sendromu olgularında çok sayıda farklı trombosit değişikliği tanımlanmıştır. Bunlar artmış trombosit degranülasyonu ile ilişkili trombosit aktivasyonu, tromboksan A2(TXA2) salınımı ve

trombosit ömrünün azalmasıdır. Ayrıca dolaşımda bulunan trombositlere bağlanıp yüzey değişikliklerine neden olan immunoglobülinlerinde artış olduğu tespit edilmiştir.

Preeklampsia sendromunda intravasküler koagülasyonla ilgili hafif değişiklikler sıklıkla saptanır. Bunlardan bazıları Faktör VIII tüketimi, Fibrinopeptid A ve B ile fibrin yıkım ürünlerinde artış ve düzenleyici proteinlerin Antitrombin III (AT III) ile protein C ve S düzeylerinin azalmasıdır. Ancak bu anormalliklerin klinik önemiyle ilgili kanıtlar çok azdır. Trombositopeni dışında koagülasyon anormallikleri genellikle hafiftir. Plasenta Dekolmanı gibi bir klinik durum ortada yoksa preeklampsia yönetiminde protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve plazma fibrinojen düzeyi gibi koagülasyon parametrelerini rutin değerlendirmenin yeri yoktur.

2.2.5.3. Volüm Homeostazi

Ödem olarak kendini gösteren ekstraselüler sıvı hacmi ağır preeklampsilerde normal gebeliklere göre çok daha fazladır. Endotel hasarının patolojik sıvı birikimine neden olduğu düşünülmektedir. Bu gebelerde plazma onkotik basıncının azalmış olması da filtrasyon dengesizliğine ve intravasküler sıvının intersitisyel aralığa daha fazla geçmesine neden olur.

Elektrolit konsantrasyonları ise normal gebeler ile preeklampitik gebeler arasında bir farklılık göstermez.

Renin, Anjiyotensin II, Anjiyotensin 1-7 ve aldosteronun plazma düzeyleri normal gebelikte anlamlı düzeyde artar. Preeklampside, azalmış kan hacmine rağmen bu değerler anlamlı şekilde azalır fakat gebe olmayan değerlerin yine de üzerindedir.

2.2.5.4. Renal Sistem

Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı belirgin olarak artar. Preeklampitik hastalarda ise normal gebelere kıyasla renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon oranı ise %32 oranında daha azdır. Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir. Bu hastalarda glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında

fibrinojen derivelerinin depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo ve ark. tarafından 1957 yılında “glomerüler kapiller endoteliozis” adı verilmiştir. Glomerüler değişiklikler ancak postpartum haftalar sonra normale dönebilmektedir. Preeklampitik hastalarda azalmış filtrasyon serum kreatinin değerlerinin gebe olmayan kişilerde görülen değerlerin yani 1mg/ml’nin üstüne çıkmasına neden olur.

Preeklampitik hastaların çoğunda idrarda sodyum konsantrasyonu artar. Ayrıca prerenal mekanizmalarla ilişkili olarak idrar osmolalitesi, idrar/plazma kreatinin oranı ve sodyumun fraksiyonel atılımı artar. Preeklampsili oligürik hastalara kristaloid yüklemesi yapıldığında sol ventrikül dolma basıncını arttırarak oliguri geçici olarak düzelse de hızlı infüzyon klinik olarak belirgin akciğer ödemeine neden olur. Oliguri kanamaya bağlı değilse preeklampitik hastalarda yoğun intravenöz sıvı tedavisi endikasyonu yoktur.

Plazma ürik asit konsantrasyonları preeklampside tipik olarak yükselir. Yükselme glomerüler filtrasyon hızındaki azalmadan fazladır ve muhtemelen artmış tubuler geri emilimin artmasına bağlıdır. Artmış tubuler geri emilim azalmış idrar kalsiyumu atılımıyla da ilişkilidir. Ürik asit artışı ile ilgili diğer bir olasılıkta oksidatif stres artışını kompanse etmek için plasental ürat üretiminin artmış olması da olabilir.

Preeklampsie-eklampsie tanısı konulabilmesi için en azından belli derecede proteinüri belirlenmelidir. Proteinüri geç gelişebilir ve bazı gebeler proteinüri ortaya çıkmadan önce doğum yapabilir veya eklampitik konvülsiyon geçirebilir. Proteinüri ölçmede kullanılan birçok yöntem vardır ve hiçbirisi normalde atılan çeşitli proteinlerin tamamını belirleyemez. En sık kullanılan yöntem dipstick protein ölçümleri olup bununda idrar konsantrasyonuna göre değiştiği için yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçları fazladır. Bu aşamada standart olarak 24 saatlik idrar örneği için >300mg veya daha kısa sürede toplanan örneklerle karşılık gelen tahmini değerler kullanılmaktadır. İdrarda protein/kreatinin veya albumin/kreatinin oranını hızlı bir şekilde ölçen yöntemler üzerinde çalışmalar yapılmakta ve gelecekte daha yaygın kullanılacağı düşünülmektedir.

2.2.5.5.Karaciğer

Preeklampside karakteristik lezyonlar sıklıkla karaciğerin periferinde periportal alanda görülen kanama alanlarıdır. Hastalığın yaygınlığı asemptomatik olan Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliğinden yüksek maternal mortaliteyle seyreden özellikle HELLP sendromuyla birlikte olma olasılığı daha fazla olan subkapsüler hematoma kadar yaygınlık gösterir.

Serum karaciğer transaminaz düzeylerinin artışı ağır preeklampsinin belirtici olarak kabul edilmemektedir. AST ve ALT değerleri nadiren 500 U/L geçer. Fakat bazı olgularda 2000 U/L'nin üzerine de çıkabilir. Genellikle serum düzeyleri doğumdan sonra 3 gün içinde normale döner.

İnfarktüs bölgesindeki kanama sonucu oluşan subkapsüler hematomlar bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak saptanabilir. Rüptüre olmamış hematomlar olasılıkla klinik olarak kuşulanılandan daha sıktır ve HELLP sendromuyla birlikte olma olasılıkları daha fazladır. Eskiden cerrahi gerektiren bir durum olduğu düşünülse de, kanama devam etmezse günümüzde hematomların tedavisi genellikle gözlem ve konservatiftir. Ancak bazı olgularda acil cerrahi girişim hayat kurtarıcı olabilir. Mortalite oranı %30'lardadır (27).

2.2.5.6.Beyin

Preeklampsi sendromunun birçok nörolojik belirtisi vardır. Her biri ciddi tutulumla işaret eder:

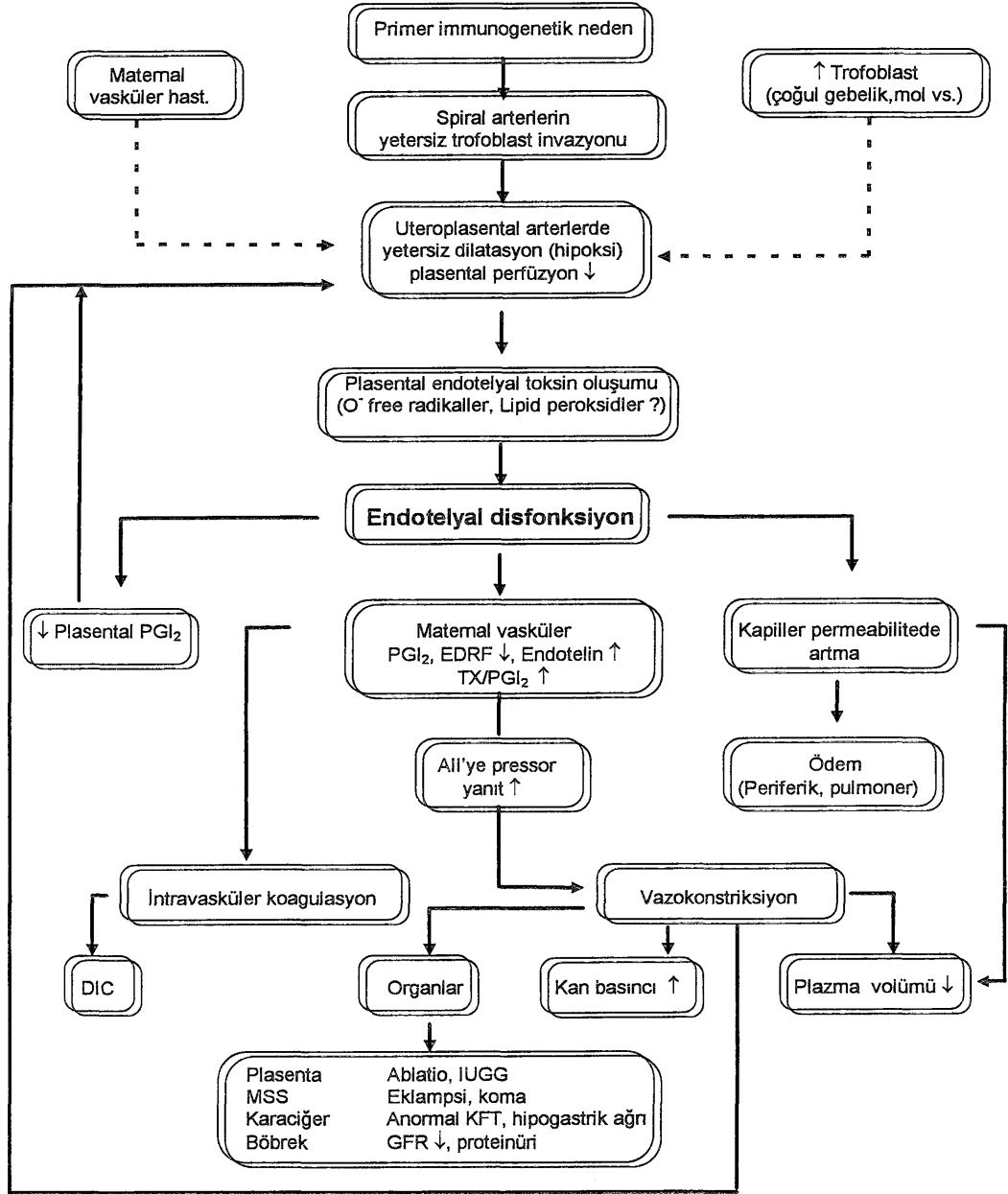
- 1) Baş ağrısı, skotom ağır preeklampsi ve eklampside yaygındır. Oksipital lobları tutma eğiliminde olan serebrovasküler hipoperfüzyondan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Eklamptik konvülziyonlar başlamadan önce gebelerin %50 ile 75'inde baş ağrısı, %20 ile 30'unda görme değişiklikleri vardır. Baş ağrısı hafif veya ağır olduğu gibi, aralıklı veya sürekli olabilir. Bu semptomların magnezyum sülfat tedavisi ve/veya kan basıncının düşürülmesiyle dramatik olarak düzeltilmektedir (28).

- 2) Konvülziyonların gelişimi eklampsi için tanı koydurucudur.
- 3) Körlük preeklampside nadirdir, genellikle kendiliğinden düzelir. Üç potansiyel bölgeden kaynaklanabilir. Bu bölgeler oksipital lobun görme korteksi, lateral genikulat nukleus ve retinadır. Oksipital körlük yunanca kararma anlamına gelen “amorozis” olarak adlandırılır. Oksipital lobda yaygın vazojenik ödeme bağlıdır. Genelde tamamen iyileşir. Retina iskemisi veya infarktüsün neden olduğu retinal lezyonlardan kaynaklanan körlük “Purtscher retinopatisi” olarak adlandırılır. Retinal arter okluzyonu meydana gelmemişse olguların birçoğunda düzelir. Son olarak retina dekolmanı da görmeyi bozabilir, ancak genellikle tek taraflıdır ve nadiren tam görme kaybına neden olur. Aseptomatik ciddi retina dekolmanı göreceli olarak sıktır ve muayene ile ortaya çıkar. Cerrahi tedavi nadir olarak gerekir, prognoz genelde iyidir ve görme genellikle bir hafta içinde normale döner.
- 4) Yaygın beyin ödemi gelişebilir ve bu gebelerdeki belirtiler letarji, konfüzyon, bulanık görmeden ağırlı uyarana yanıtsızlık ve komaya kadar geniş bir yelpazede yer alır. Bu durum oldukça tehlikelidir, çünkü ölümcül supratentoryal fıtıklaşmayla sonuçlanabilir.

2.2.5.7.Uteroplasental Perfüzyon

Uteroplasental perfüzyonun vazospazm nedeniyle tehlikeye girmesi preeklampsi ile ilişkili artmış perinatal morbidite ve mortalitenin temel sorumlusu olduğu neredeyse kesindir. Bu nedenle uterin, intervillöz ve plasental kan akımının ölçümü bilgilendirici olacaktır. Uteroplasental kan akım direncini hesaplamada uterin arter kan akım hızının Doppler ultrasonografi (USG) ile ölçülmesi kullanılmıştır. Damar direnci arterin sistolik ve diastolik akım hızı dalga formları karşılaştırılarak hesaplanır. Plasentasyonun tamamlanmasından sonra, uterin arter kan akım direnci belirgin olarak azalır. Ancak, anormal plasentasyonda anormal yüksek basınç persiste eder. Bu konu üzerine yapılan ilk çalışmalarda preeklampitik gebelerde uterin ve umblikal arterlerde peak sistolik/diastolik akım hızı oranları ölçülerek hesaplanmıştır. Preeklampsi veya IUGG riskinde artışla ilişkili başka bir Doppler dalga formu da uterin arterde çentik (notch) saptanmasıdır.

Preeklampsi patofizyolojisi şematik modeli



2.3. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ

Preeklampsi patofizyolojisiyle ilişkili olduğu düşünülen çeşitli biyolojik, biyokimyasal ve biyofizik belirteçlerin erken gebelikte veya gebelik boyunca ölçümünün preeklampsi gelişimini öngörebileceği öne sürülmüştür. Hatalı plasantasyon, azalmış plasental perfüzyon, endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu ile koagülasyon aktivasyonunun erken belirteçlerini saptama çalışmaları yapılmıştır. Günümüzde güvenilir, geçerli ve ekonomik tarama testi yoktur. Ancak gelecek vadede, henüz yeterince değerlendirilemeyen bazı testlerin kombinasyonu vardır.

2.3.1. Preeklampsi Sendromunun gelişimi için öngörü testleri:

1- Kan basıncı ölçümü: Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. Moutquin JW. ve Rainville C. (29) tarafından yapılan 9.-20. gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada diyastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifikite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur . Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

2- Anjiotensin II infüzyon testi: Bu testte diyastolik kan basıncında 20 mm hg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Klinik pratikte kullanımının günümüzde yeri yoktur.

3- Roll-over testi: İlk kez Gant ve ark. (5) sol yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mmhg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. İzometrik egzersiz testi aynı prensiple bir el topu veya el dinamometrisi sıkılarak yapılır. Conde-Agudelo ve ark. (30) yeni yaptıkları meta-analizlerinde yukarıda sıralanan her üç testin (Anjiotensin II infüzyon, Roll-over testi ve İzometrik egzersiz testi) tümünün duyarlılığının %50-70, özgüllüğünün yaklaşık %85 olarak bulmuşlardır .

4- Serum ürik asit tayini: Hiperürisemi muhtemelen azalmış glomerüler filtrasyon, artmış tubuler geri emilim ve azalmış sekresyon nedeniyle ürik asit klirensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Bazıları tarafından preeklampsii tanımında kullanılmıştır fakat Cnossen ve ark. (31) duyarlılığın %0 ile 55, özgüllüğünün ise %77 ile 95 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Öngörü testi olarak Mikroalbuminüri veya albumin/kreatinin oranı da Conde-Agudelo ve ark. (30) yaptıkları meta-analizlerinde kötü bir klinik öngörü testi olduğu gösterilmiştir .

5- Fibronektin düzeyi : Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsii patogeneğinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan sistematik derlemede, Leeftang ve ark. (32) öngörmek için hem hücresel hemde total fibronektinin klinik yararının olmadığı sonucuna varmışlardır .

6- Plasma AT III düzeyi:AT III serin proteaz inhibitör ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca Faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde ATIII düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir. Demir Z ve Tayyar M. (33) tarafından yapılan çalışmada Plazma AT III seviyesinde ,protein S ve C düzeyindeki azalmada anlamlı fark bulunmazken Aktive protein C rezistansında preeklampsili hasta grubunda anlamlı azalma bulunmuştur .

7- İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsii ile hipokalsiüri birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsii patogeneğinde suçlanmıştır. Ancak yapılan daha geniş randomize kontrollü çalışmalarda ilişki saptanmamıştır.

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

9- Atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyi: Atrial natriüretik peptid, atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstriksiyonu inhibe eder. Preeklampitik gebelerde atrial natriüretik peptid artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklampitik gebelerde hipertansiyonu engellemek için artığı düşünülmektedir. Fakat klinik yararı saptanmamıştır.

10- Oksidatif stress markerlarının aktivitesi ve düzeyi: Artmış lipid peroksidaz düzeylerine eşlik eden, azalmış antioksidan aktivite, preeklampsinin öngörülmesinde oksidatif stres belirteçlerin kullanılma olasılığını arttırmıştır. Örneğin malondialdehid lipid peroksidasyonun belirtecidir. Başbuğ M ve ark. (34) yapmış olduğu bir çalışmada üçüncü trimesterde maternal eritrosit malondialdehit düzeyi ölçümü ile preeklamps klinik semptomları henüz başlamadan birkaç hafta öncesinden preeklamps gelişebileceğini göstermişlerdir. Diğer belirteçler çeşitli prooksidanlar veya prooksidanların etkisini artıran maddelerdir. Bunlar; demir, transferin ve ferritin; serbest yağ asitleri , trigliserit ve lipoproteinler gibi kan lipidleri; askorbik asit ve E vitamini gibi antioksidanlardır. Öngörü değerleri yoktur fakat bazıları preeklampsiyi önleme tedavisinde kullanılmıştır. Hiperhomosisteinemi; oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyon bozukluğuna neden olup preeklampside saptanmıştır. İkinci trimesterde serum homosistein düzeylerinin arttığı gebelerde preeklamps riski 3 ile 4 kat artsada yararlı belirteç olmadığı gösterilmiştir.

11- Anjiogenik faktörler: Preeklampsinin patogeneziyle ilişkili olan proanjiogenik ve anjiogenik faktörler arasında dengesizlik olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. VEGF ve PGF gibi proanjiogenik faktörlerin serum düzeyleri, klinik preeklamps gelişmeden önce azalmaya başlar. sFlt-I ve sEng gibi bazı antianjiogenik faktörlerin düzeyleri artar. Bu bulgular nedeniyle, plazma düzeylerinin ölçümü preeklamps için öngörü testleri olarak kullanılabilir. Conde-Agudelo ve ark. (30) yakın zamanda ağır preeklampside bu faktörlerin bazılarının öngörü duyarlılığını yeniden gözden geçirmişlerdir. Tüm preeklamps olgularında duyarlılıkları %59 ile 100, özgüllükleri %43 ile 100 arasındaydı. Öngörü duyarlılığı erken başlangıçlı preeklampside daha yüksekti. Bu ilk sonuçlar preeklamps öngörüsünde klinik rolünün olduğunu

göstermiştir. Ancak, doğruluğu kanıtlanana kadar, klinik kullanımları önerilmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü bu faktörleri değerlendirmek için 2008' de 12.000 gebeyi içermesi planlanan çok merkezli bir çalışma başlatmıştır.

Plasenta kaynaklı peptid (PAPP-A),human plasental laktojen (HPL), Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein(SP1) düzeylerinin erken 2. trimesterde azalmış düzeyi preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur. Plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinler olan İnhibin A ve Aktivin A preeklampitik olan kadınlarda serum seviyeleri artmış olduğu tespit edilse de literatürde bu peptidler ve iki glikoproteinle ilgili farklı sonuçlara ulaşan birçok çalışma vardır (35).

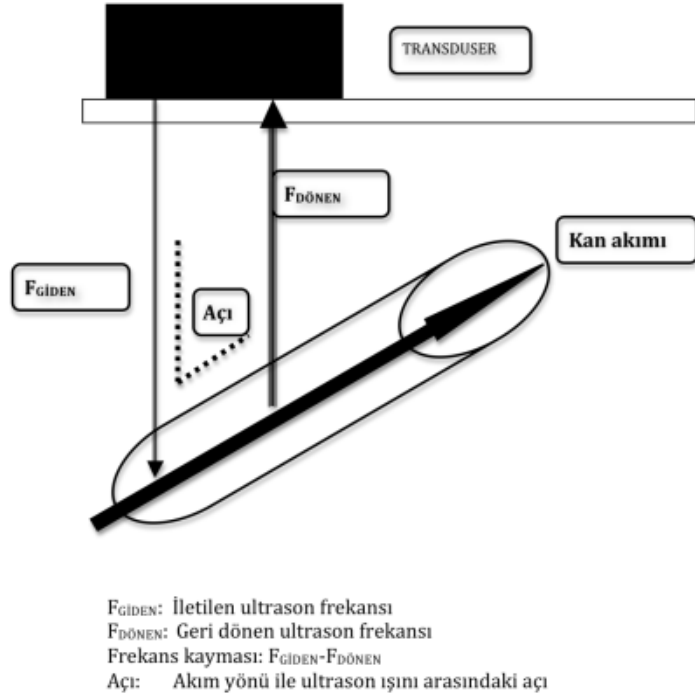
12-Doppler ultrasonografi kullanımı: Doppler ultrasonografi preeklampitik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır. Doppler ultrason, kan akımının değerlendirildiği non-invasiv bir inceleme yöntemidir. Maternal ve fetal Doppler velosimetrisinin ölçümleri, riskli gebeliklerin değerlendirilmesinde ve fetal iyilik halinin öngörülmesinde giderek önemi artan bir tanı yöntemi haline gelmektedir.

2.3.2.Doppler Ultrasonografi Prensipleri

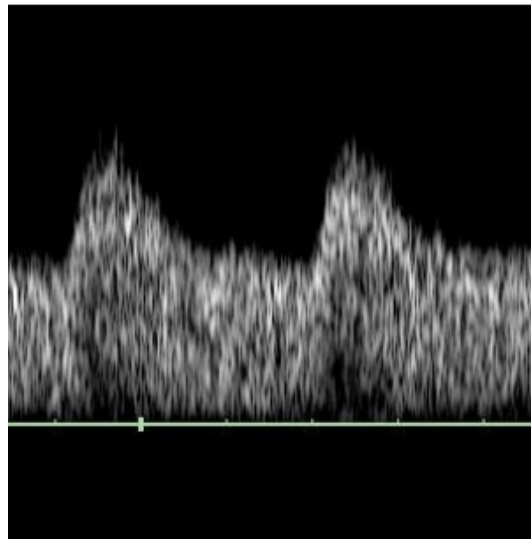
Doppler etkisi, belirli bir kaynaktan gönderilen ses dalgasının rölatif olarak hareket eden belirli bir dokudan döndüğünde frekansındaki değişimin ölçümüdür. Bu değişim frekans kayması olarak ifade edilir (Şekil 1). Genel olarak obstetride ölçülmeye çalışılan çeşitli damarların içerisindeki kan akımıdır. Eğer kan akımı transdusere doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer kan akımı transduserden uzaklaşıyor ise yol uzar ve geri dönen frekans azalır (36).

Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı (pulsed) ses dalgasının yolu üzerindeki kan hücreleri ultrason dalgası üzerine farklı etkiler oluşturur. Dalgalar transdusere doğru ya da ondan uzaklaşarak heryöne doğru dağılmaktadır. Transdusere geri dönen ultrason dalgalarının oranı doppler kaymasının hesaplandığı ve parçacık hızının ölçüldüğü bir eko oluşturur. Gönderilen frekans ayarlanabilmektedir. Doku içerisindeki ilerleme hızını da sabit kabul edersek ve Doppler açısı da biliniyorsa, kan akım hızını ölçülen doppler kaymasından hesaplamak mümkündür. Eğer bu işlem saniyede birçok kez

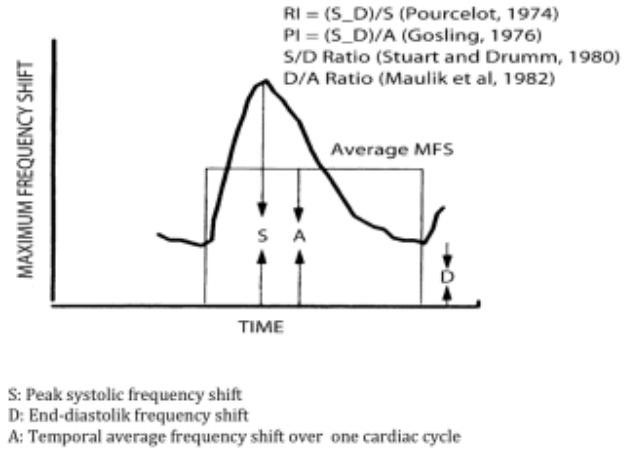
tekrarlanırsa, zamana göre hızdaki değişimler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir (36). Bu bulgular şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.



Şekil 1. Doopler etkisinin şematik çizimi



Şekil 2. Kan akım hızının dalga formu olarak gösterilmesi



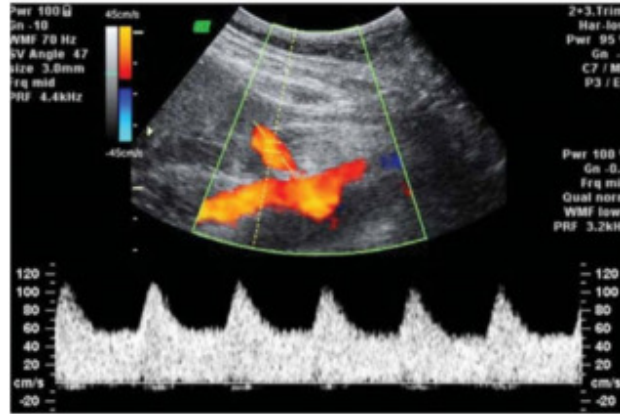
Şekil 3. Doppler indekslerinin şematik açıklaması

‘Dev Maulik, Ivica Zalud. Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

Chapter4. Figure 4.12’ Aynen alınmıştır.

Oluşturulan kan akım hızı dalga formlarını yorumlamak için çeşitli doppler indeksleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanları sistol-diastol oranı (S/D oranı), rezistans

İndeksi (RI) ve pulsatilite indeksidir (PI). Bu indekslerin hepsi aslında birer orandır ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsızdırlar ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler (36). (Şekil 4)



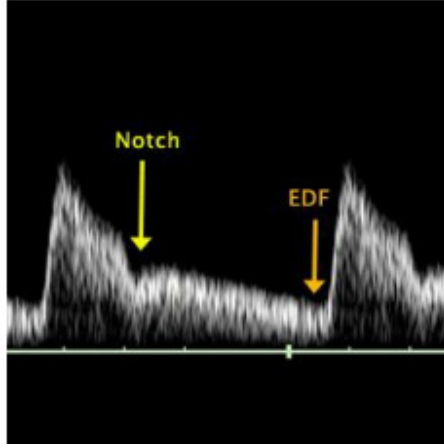
Şekil 4. Uterin arter Doppler dalga formunun normal görüntüsü

2.3.2.1.Uterin arter Doppler ultrasonu

Uterus, kanlanmasının büyük kısmını iliak arterlerden ayrılan bilateral uterin arterlerden alır. Küçük bir kısım kanlanma ise direk aortadan ayrılan ovarian arterlerin yaptığı anastomozlardan kaynaklanır. İki uterin arter, myometrium içerisinde iki taraflı 10-15 arkuat artere ayrılır. Bu damarlar uterusu çevreler ve ön ve arka orta hatta anastomozlar yapar. Radial arterler, arkuat arterlerden ayrılır ve uterusun derinlerine doğru ilerleyerek sırası ile bazal endometriumu besleyen bazal arterlere ve spiral arterlere dallar verirler. İşte bu helikal yapıdaki spiral arterler plasentayı kanlandırırlar. Kan spiral arterlerdeki açıklıklar aracılığı ile desidua bazalisten intervillöz boşluğa girer (37).

İmplantasyonun gerçekleşmesi ile birlikte hem uterin arterlerde hem de intrauterin damarlarda bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Spiral arterler gebeliğin birinci ve ikinci üç ayları sırasında trofoblastların invazyonununa uğrayarak uteroplental damarlar haline dönüşmektedir. Bu dönüşüm uterin arterlerin kan akımının klasik Doppler görüntüsünde end-diastolik bölümde bir artış şeklinde gözlenir. Bu fizyolojik dönüşümler sırasında nedeni tam olarak anlaşılamayan bazı kusurlar plasental yetmezlik ile sonuçlanmakta, bu da yüksek riskli gebelikler adı verilen ve kötü gebelik sonuçlarının görülme olasılığının arttığı bir grubu oluşturmaktadır. Yetersiz plasantasyon sonrası uterin arter Doppler akımlarına ait RI, PI ve S/D gibi ölçümler

değişiklik göstermekte ve erken diastolik çentik olarak adlandırılan uterin arter dalga formu değişikliği meydana gelmektedir (36).(Şekil 5)



Şekil 5. Uterin arterde erken diastolik çentik (Notch) ve diastol sonu akım kaybı (EDF)

Gebeliğin ilk ve ikinci üç ayında ölçülebilen bu değişiklikleri inceleyerek riskli gebelikleri ve kötü gebelik sonuçlarını erken öngörmeyi amaçlayan birçok literatür çalışması bulunmaktadır. Van Den Elzen ve ark. (38) 352 gebede yaptığı bir çalışmada 12. gebelik haftasında ölçülen uterin arter PI değerleri yüksek olanlarda IUGG ve preeklampsi görülme olasılığı daha yüksek saptanmıştır. Martin ve ark. (39) 3195 gebenin uterin arter Doppler akımlarını 11-14. gebelik haftalarında ölçmüşlerdir. PI değeri %95 persantilin üzerinde bulunanlarda preeklampsiyi %27 sensitivite ile öngörebilmişlerdir. Gomez ve ark. (40) ise 11-14. gebelik haftalarında ölçülen uterin arter PI değeri yüksek çıkan gebelerde gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların daha fazla görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Campbell ve ark. (41) 1983 yılında yaptığı çalışmada uterin arterlerde rezistans artışı saptanan gebelerde preeklampsi, preterm doğum ve gelişme geriliği görülme oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Dugoff ve ark. (42) ise artmış uterin arter RI ile preklampsi ve SGA (small for gestational age) gelişimi arasında anlamlı ilişkiyi göstermişlerdir. Gebeliğin ikinci üç ayında uterin arter Doppler ölçümleri ile gebelik sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır.

Harrington ve ark. (43) 1233 gebede gebeliğin 20 ve 24. haftalarında ölçtükleri uterin arter Doppler akımlarından ikisinde de RI 95. persentilin üzerinde olan veya uterin arterlerde erken diastolik çentik saptananlarda %77,3 sensitivite ile preeklampsiyi öngörmenin mümkün olabileceğini göstermişlerdir .

Aynı araştırmacıların (44) 12-16. gebelik haftalarında 652 gebede ölçtükleri Doppler akımlarında bilateral uterin arterlerde erken diastolik çentik saptananlarda preeklampsi %93 sensitivite ve %69 spesifite ile öngörülebilmiştir. Steel ve ark. (45) 1014 gebenin 18 ve 24. gebelik haftalarında uterin arter doppler akımlarını ölçmüş ve RI 0,58'in üzerinde olanlarda preeklampsiyi %63 sensitivite ile tanıyabilmiştir . Bower ve ark. (46) ise 2058 gebenin 18-22. gebelik haftalarında uterin arter Doppler akımlarını incelemiş, $RI \geq 0,58$ olan veya uterin arterde erken diastolik çentik olan vakaları ayırmış ve preeklampşik olguların %75'inde bu bulguların varlığını öne sürmüşlerdir .

2.4. İZOMETRİK EGZERSİZ

İzometrik egzersiz, kasların uzunluğunda ve bu kasları içeren eklemlerdeki açılarda değişiklik olmaksızın adale gruplarının kasılması olarak tanımlanır. Gebe olmayan kişilerde geniş kas gruplarına uygulanan izometrik yük hipertansiyona neden olur. Bu durum, kas gruplarındaki lokal mediatörlerin açığa çıkması ile sempatik ve adrenomedüller aktivitede artış görülmesi ve total periferik rezistansta artışın refleks otonom etkileri sonucudur (47-49). Gebelerde çeşitli egzersiz testleri sırasında oluşan kan basıncı yükselmelerinin daha sonra gelişebilecek gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Degani ve ark. (50) el ile yapılan izometrik egzersiz testinin yüksek tanı değeri olduğunu saptamıştır.

İzometrik egzersizin sistemik arteriel kan basıncını arttırdığı bilinmektedir. Bu artış kas kitlesinin izometrik kuvveti ile orantılıdır. İzometrik egzersiz testinde diastolik kan basıncının artması, vasküler hiperaktivitenin bir başka yönünü sergiler. Bu artış egzersiz yapan kasta biriken metabolitlerin yaptığı sempatik uyarı ve vagal inhibisyon ile ilgilidir (51,52).

İzometrik egzersiz testini ilk olarak 1994 yılında Tomada ve ark. (5) 15.gebelik haftasından küçük 125 gebeye hand-grip testi ile preeklampsiyi önceden öngörmeyi amaçlamışlar ve yüksek sensitivite %81.8 ve spesifite %68.4 ile pozitif prediktif değeri %20, negatif prediktif değeri %97.5 olarak tespit etmişlerdir. Yine aynı yılda Baker PN ve ark. (50) 28-32. haftalarda normotansif 200 gebeyi içeren çalışmasında gebeliğin indüklediği hipertansiyonu önceden öngörmeye izometrik egzersiz testinin sensitivitesini %53, spesifitesini %94 ; preeklampsiyi önceden öngörmeye ise sensitiviteyi %80, spesifiteyi %92 olarak rapor etmişlerdir .

Son yıllarda ise Conde-Agudelo ve ark. (30) yeni yaptıkları meta-analizlerinde izometrik egzersiz testinin sensitivitesini %50-70, spesifitesini yaklaşık %85 olarak bulmuşlardır .

3. MATERYAL - METOD

Prospektif Kohort olarak planlanan bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne Aralık 2009 ve Şubat 2011 tarihleri arasında 15-23. gebelik haftasında başvuran normotansif 380 tekil gebe kadın dahil edildi. Renal hastalık veya kronik hipertansiyonu olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm gebelerden etik kurul tarafından kabul edilen, çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildiklerini ve kendi rızaları ile katıldıklarını gösteren onam alındı. Çalışmaya katılan gebelerden daha sonra kendilerinin aranacağı belirtilerek ulaşılabilecek telefon numaraları kaydedildi. Tüm gebelerin yaş, gravite, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı, boy, kilo, önceki gebeliğinde preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, hipertansiyon öyküsü, son adet tarihi bilgileri kendilerine sorularak kaydedildi. Çalışmaya katılan gebelerin bilateral uterin arter renkli pulse Doppler ultrason incelemesi yapıldı. Tüm ölçümler Logic 500 MD Color Doppler ultrason cihazı kullanılarak uygulandı. Tüm ultrasonografik ölçümler aylık değişen gebe polikliniği doktoru olan kişi tarafından yapıldı ve aynı gün bir başka kişi tarafından başka bir gözlem odasında izometrik egzersiz testi yapılarak değerlendirildi. Gebeler supin yatış pozisyonunda iken ultrason probu inguinal ligamana paralel olarak yerleştirildi. Bilateral uterin arterler eksternal iliak arterleri çaprazladığı yerde bulundu ve dalga formları pulse

waved Doppler kullanılarak ölçüldü. Birden fazla ölçüm alınarak en iyi dalga formu olan ölçüm kaydedildi. Ölçülen dalga formlarında uterin çentiklenme olanlar(tek veya iki taraflı) kaydedildi. Heriki uterin arter PI ve RI ölçülerek kaydedildi. Çalışma grubuna alınan gebelerin Doppler ölçümleri tamamlandıktan sonra başka bir gözlem odasında farklı bir kişi tarafından izometrik egzersiz testi yapıldı. Gebeler önce tansiyon arteriyelleri sabitleşene kadar minimum 10 dakika dinlendirildi. Daha sonra istirahat halinde iken sol koldan tansiyon ölçümü yapıldı. Sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi. Ardından Cattanoga marka dijital hidrolik el dinamometresi yardımıyla sağ koldan hasta maksimum sıkabildiği gücüyle 30 sn sıkıp 30 sn dinlenerek toplamda 3 kez test tekrarlandı. İzometrik egzersiz testi bitiminde tekrar tansiyon arteriel değerleri ölçülerek sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi. Diastolik kan basıncından 20 mmhg ve üzeri artış olması halinde izometrik egzersiz testi pozitif kabul edildi.

Çalışmaya katılan gebeler doğum sonrası daha önce vermiş oldukları telefon numaralarından aranarak doğum haftaları, doğum şekli, bebek cinsiyeti ve ağırlığı, gebelikte tansiyon yüksekliği, ödem ve proteinüri varlığı sorgulandı ve kaydedildi. Geri kalan 59 hastanın kayıtlarına gerek iletişim gerekse hasta kaynaklı durumlar nedeniyle ulaşılamadı. Toplamda 321 gebeye ulaşılabildi ve postpartum bilgileri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15.0) programı kullanılarak ki kare exact yöntemi ve Mann Whitney U testleri ile analiz edildi. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne Aralık 2009 ve Şubat 2011 arasında 15-23. gebelik haftasında başvuran normotansif 380 tekil gebe kadın dahil edildi. Ancak 59 hastanın kayıtlarına gerek iletişim gerekse hasta kaynaklı durumlar nedeniyle ulaşılamadı. Toplamda 321 gebeye ulaşılabildi ve postpartum bilgileri kaydedildi. Çalışma grubunu oluşturan kadınların doğum sonrası elde edilen bilgilerinden toplamda 24 gebede preeklampsi geliştiği öğrenildi, 297 gebede ise normal gebelik elde edildi. Çalışma grubuna ait genel bilgiler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo2. Çalışma grubuna ait genel bilgiler

	A (preeklampsi olmayan)	B (preeklampsi olan)	P değeri
SAYI	297	24	
YAŞ	28(16-45)	28,5(21-43)	0,860
VKİ (Vücut Kitle İndeksi)	25,51(16,8-41,7)	31,62(21,8-40,2)	<0,001
DİABETES MELLİTUS	3	1	0,228
İLK GEBELİK	79(%89,8)	9(%10,2)	<0,244
GDM	1	1	0,144
HT	1	1	0,121

Preeklampsi gelişmeyen grubun ortalama yaşı 28 (16-45), preeklampsi gelişen grubun ortalama yaşı 28,5 (21-43) olarak hesaplandı. VKİ normal grubun ortalama değeri 25,51 (16,8-41,7) preeklampsi gelişen grubun ortalama VKİ değeri 31,62(21,8-40,2) olarak hesaplandı. 88 hastanın ilk gebeliği idi. 9 primipar hastada preeklampsi gelişti (%10). Preeklampsi gelişmeyen grupta 3 olmak üzere toplam 4 gebede önceki gebeliğinde diabetes mellitus öyküsü, her iki grupta 1'er tane olmak üzere toplamda 2 gebede gestasyonel diabetes mellitus öyküsü, yine her iki grupta 1'er tane olmak üzere toplamda 2 gebede geçirilmiş hipertansiyon öyküsü tespit edildi.

15-23. gebelik haftalarında bakılan sağ ve sol uterin arter RI değeri 0,58 üzerinde ve altında olan değerleri preeklampsi gelişen ve gelişmeyen grupta ayrı ayrı incelendi. Bu değerler Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 3. Sağ uterin arter RI değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Sağ uterin arter RI değeri	A (preeklampsi olmayan)	B (preeklampsi olan)	P
$\geq 0,58$	35 (%11,8)	23 (%95,8)	<0,001
< 0,58	262 (%88,2)	1 (%4,2)	<0,001
TOPLAM	297	24	

Sağ uterin arter RI değeri $\geq 0,58$ olan preeklampsi gelişmeyen grupta 35 gebe (%11,8) preeklampsi gelişen grupta 23 gebede (%95,8) tespit edildi. RI değeri <0,58 olan olan preeklampsi gelişmeyen grupta 262 gebe (%88,2) preeklampsi gelişen grupta 1 gebede (%4,2) tespit edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Sağ uterin arter RI $\geq 0,58$ değerinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi Tablo 4'de gösterildi.

Tablo 4. Sağ uterin arter RI $\geq 0,58$ değerinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi

	Sensitivite	Spesifite
Sağ uterin arter RI değeri $\geq 0,58$	%95,8	%88,2

Sağ uterin arter RI $\geq 0,58$ değerinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %95,8 , spesifitesi %88,2 olarak hesaplandı.

Sol uterin arter RI 0,58 değerinin üzerinde ve altında olan değerleri preeklampsi gelişen ve gelişmeyen grupta ayrı ayrı incelendi. Tablo 5’de sonuçlar sunuldu.

Tablo 5. Sol uterin arter RI değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Sol uterin arter RI değeri	A (preeklampsi olmayan)	B (preeklampsi olan)	P
$\geq 0,58$	73 (%24,6)	22 (%91,7)	<0,001
< 0,58	221 (%73,4)	2 (%8,3)	<0,001
TOPLAM	297	24	

Sol uterin arter RI değeri $\geq 0,58$ olan preeklampsi gelişmeyen grupta 73 gebe (%24,6) preeklampsi gelişen grupta 22 gebe (%91,7) tespit edildi. RI değeri <0,58 olan olan preeklampsi gelişmeyen grupta 221 gebe (%73,4) preeklampsi gelişen grupta 2 gebede (%8,3) tespit edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P <0,001).

Sol uterin arter RI değerinin $\geq 0,58$ preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi Tablo 6’de sunulmuştur.

Tablo 6. Sol uterin arter RI $\geq 0,58$ değerinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi

	Sensitivite	Spesifite
Sol uterin arter RI değeri $\geq 0,58$	%91,7	%73,4

Sol uterin arter RI değerinin $\geq 0,58$ preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %91,7 ve %73,4 olarak bulundu.

15-23. gebelik haftalarında olan 321 gebenin sonucuna ulaşabildiğimiz çalışmamızda bilateral ve unilateral uterin arterde çentik (notch) durumu ve preeklampsi ile ilişkisini incelemek amacıyla veriler değerlendirildi. Bilateral uterin arterde çentik bulunan hastaların sonuçları tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Bilateral uterin arterde çentik varlığının gruplar arası karşılaştırılması

Bilateral uterin arterde çentik	A (preeklampsi olmayan)	B (preeklampsi olan)	P
VAR	4 (%1,3)	15 (%62,5)	<0,001
YOK	293 (%98,7)	9 (%37,5)	<0,001
TOPLAM	297	24	

Preeklampsi gelişmeyen gebe grubunda bilateral uterin arterde çentik bulunan gebe sayısı 4(%1,3) çentik bulunmayan gebe sayısı 293(%98,7) olarak bulundu. Preeklampsi gelişen grupta ise çentik bulunan gebe sayısı 15(%62,5) çentik bulunmayan gebe sayısı 9 (%37,5) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p<0,001$).

Bilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Bilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi

	Sensitivite	Spesifite
Bilateral uterin arterde çentik	%62,5	%98,7

Bilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %62,5; spesifitesi %98,7 olarak bulundu .

Unilateral uterin arterde çentik varlığının gruplar arası karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Unilateral uterin arterde çentik varlığının gruplar arası karşılaştırılması

Unilateral uterin arterde çentik	A (preeklampsi olmayan)	B (preeklampsi olan)	P
VAR	25 (%8,4)	21 (%87,5)	<0,001
YOK	272(%91,6)	3 (%12,5)	<0,001
TOPLAM	293	24	

Preeklampsi gelişmeyen gebe grubunda unilateral çentik bulunan gebe sayısı 25 (%8,4) çentik bulunmayan gebe sayısı 272 (%91,6) olarak bulundu. Preeklampsi gelişen grupta ise çentik bulunan gebe sayısı 21 (%87,5), çentik bulunmayan gebe sayısı 3(%12,5) idi. İstatistiksel olarak sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi. (p <0,001).

Unilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Unilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi

	Sensitivite	Spesifite
Unilateral uterin arterde çentik	%87,5	%91,6

Unilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %87,5 spesifitesi %91,6 olarak bulundu.

Çalışmaya katılan 15-23. gebelik haftasında olan ve sonuçlarına ulaşabildiğimiz 321 gebenin izometrik egzersiz testi ve preeklampsi ilişkisi ise Tablo 11'de özetlendi.

Tablo 11. İzometrik egzersiz testinin gruplar arası ilişkisi

İzometrik Egzersiz Testi	A (preeklampsi olmayan)	B (preeklampsi olan)	P
(+)	17 (%5,7)	10 (%41,7)	0,003
(-)	280 (%94,3)	14 (%58,3)	0,003
TOPLAM	297	24	

Preeklampsi gelişen gebe grubunda İzometrik egzersiz testi (+) olan gebe sayısı 10 (%41,7), izometrik egzersiz testi negatif (-) olan gebe sayısı 14(%58,3). Preeklampsi gelişmeyen gebe grubunda ise izometrik egzersiz testi (+) olan gebe sayısı 17 (%5,7), izometrik egzersiz testi (-) olan gebe sayısı 280 (%94,3) olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p = 0,003).

İzometrik egzersiz testinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. İzometrik egzersiz testinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi

	Sensitivite	Spesifite
İzometrik Egzersiz Testi	%41,7	%94,3

İzometrik egzersiz testinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %41,7 spesifitesi %94,3 olarak hesaplandı.

Çalışmamıza katılan 15-23. gebelik haftasında olan toplamda 321 gebe kadından elde edilen verilerden preeklampsiyi önceden öngörmede İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ olanlar ile unilateral ve bilateral çentik bulunma durumlarının birlikteliklerinde sensitivite ve spesifite üzerindeki değişik etkilerini tablo 13’de inceledik.

Tablo 13. İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ olanlar ile unilateral ve bilateral çentik bulunma durumlarının birlikteliklerinin sensitivite ve spesifitesi

	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE
İzometrik egzersiz testi ve Sağ uterin arter $RI \geq 0,58$	%37,5	%99,7
İzometrik egzersiz testi ve Sol uterin arter $RI \geq 0,58$	%37,5	%98
İzometrik egzersiz testi ve Sağ uterin arter $RI \geq 0,58$ ve Sol uterin arter $RI \geq 0,58$	%37,5	%99,7
İzometrik egzersiz testi ve Unilateral çentik	%37,5	%99,7
İzometrik egzersiz testi ve Bilateral çentik	%25	%100
İzometrik egzersiz testi ve Unilateral çentik ve Bilateral çentik	%25	%100
İzometrik egzersiz testi ve Unilateral çentik ve Bilateral çentik ve Sağ ve sol uterin $RI \geq 0,58$	%25	%100

İzometrik egzersiz testi pozitif ve sağ uterin arter $RI \geq 0,58$ olan hastalar birlikte değerlendirmeye alındığında preeklampsiyi önceden öngörmeye sensitivite %37,5 spesifite %99,7 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitif ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ olan hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise sensitivite %37,5 spesifite %99,7 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ olan hastaların birlikteliği değerlendirmeye alındığında ise sensitivite %37,5 spesifite %99,7 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile unilateral çentik durumunun birlikteliğinin sensitivitesi %25 spesifitesi %99,7 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile bilateral çentik durumunun birlikteliğinin sensitivitesi ise %25 spesifitesi %100 olarak bulundu. İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile unilateral ve bilateral çentik varlığının birlikteliğini incelediğimizde sensitivite %25 spesifite %100 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitif olan hastalarla sağ ve sol uterin $RI \geq 0,58$ olanlar ile unilateral ve bilateral çentik bulunan hastalar değerlendirildiğinde sensitivite %25 , spesifite %100 olarak hesaplandı.

Çalışma grubuna katılan gebelerden elde edilen sonuçlardan izometrik egzersiz testi pozitifliğine, sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ veya unilateral ya da bilateral çentik bulunma durumlarından herhangi birinin ilave edilmesinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivite ve spesifitesiye etkisini ise tablo 14’de inceledik.

Tablo 14. İzometrik egzersiz testi pozitifliğine, sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ veya unilateral ya da bilateral çentik bulunma durumlarından herhangi birinin ilave edilmesinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi

	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE
İzometrik egzersiz testi veya sağ uterin arter $RI \geq 0,58$	%100	%82,8
İzometrik egzersiz testi veya Sol uterin arter $RI \geq 0,58$	%100	%71,7
İzometrik egzersiz testi veya Sağ uterin arter $RI \geq 0,58$ veya Sol uterin arter $RI \geq 0,58$	%100	%68,4
İzometrik egzersiz testi veya Unilateral çentik	%100	%86,2
İzometrik egzersiz veya Bilateral çentik	%79,2	%92,9
İzometrik egzersiz testi veya Unilateral çentik veya Bilateral çentik	%100	%86,2
İzometrik egzersiz testi veya Unilateral çentik veya Bilateral çentik veya Sağ ve sol uterin $RI \geq 0,58$	%100	%66,3

İzometrik egzersiz testi pozitif veya sağ uterin arter $RI \geq 0,58$ olan hastalar birlikte değerlendirmeye alındığında preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivite %100 spesifite %82,8 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitif veya sol uterin arter $RI \geq 0,58$ olan hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise sensitivite %100, spesifite %71,7 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitifliği veya sağ veya sol uterin arter $RI \geq 0,58$ olan hastaların birlikteliği değerlendirmeye alındığında ise sensitivite %100 spesifite %68,4 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitifliği veya unilateral çentik durumunun birlikteliğinin sensitivitesi %100 spesifitesi %86,2 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitifliği veya bilateral çentik durumunun birlikteliğinin sensitivitesi ise %79,2 spesifitesi %92,9 olarak bulundu. İzometrik egzersiz testi pozitifliği veya unilateral veya bilateral çentik varlığının birlikteliğini incelediğimizde sensitivite %100 spesifite % 86,2 olarak hesaplandı. İzometrik egzersiz testi pozitif veya sağ ya da sol uterin $RI \geq 0,58$ olanlar veya unilateral ya da bilateral çentik bulunan hastalar değerlendirildiğinde sensitivite %100 , spesifite %66,3 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Preeklampsia insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle birlikte tüm gebelerin yaklaşık %7-10'unda görülen perinatal ve maternal mortalite ile morbiditeyi etkileyen önemli bir gebelik patolojisidir (1,2). Etiyolojisi hala tam olarak ortaya konulmamış olsa da preeklampsinin gebeliğin başında meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin gebelik ilerledikçe klinik olarak belirginleştiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu değişiklikler genellikle fark edilen semptomlardan, anne ve bebeğin yaşamını tehdit eden katastrofik patofizyolojik sonuçlara kadar değişebilen bir klinik spektrumda multi organ tutulumuna neden olur. Preeklampsia sendromunun maternal sonuçlarının çoğu tutulan organ sistemlerinin isimlerine göre tanımlansa da, bunlar sıklıkla çokludur ve klinik olarak çakışır. Bozulmuş plasantasyon, gebelik sürecinin anne ve/veya bebek açısından kötü sonuçlanmasına yol açan en önemli nedenlerden bir tanesidir. Preeklampsia, IUFG, preterm doğum, prematüre doğum gibi hoş olmayan gebelik sonuçlarının etiyolojisi üzerine yapılan incelemeler normal plasental gelişimin önemine dikkat çekmektedir (53). Gerçekleşen bu değişiklikleri hastalık süreci başlamadan gösterebilen belirteçler, bize bu durumlara karşı erken önlem alma hatta belki de gelecekte engel olma şansı verecektir. İşte bu nedenle perinataloji dünyasında özellikle son yıllarda plasental kusurları belirlemek amacıyla birçok plasental biyokimyasal belirteç, çeşitli renkli

Doppler ultrason yöntemleri ve parametreleri, fetal ve plasental gelişimi değerlendiren çeşitli ultrasonografik yöntemler üzerinde çalışmalar üretilmektedir. Tüm gebelere uygulanabilir tarama testleri yıllardır gelişmekte; ancak hiçbir testte yüksek sensitivite ve spesifite elde edilememektedir. Bu testler içinde de labaratuvar ihtiyacı olmadan poliklinik şartlarında her doktorun uygulayabileceği yöntemler ön planda tutulmaktadır. Özellikle üzerinde çok fazla çalışma yapılmayan ancak yüksek sensitivite oranına sahip olan izometrik egzersiz testi preeklampsiyi önceden tahmin etmekte kullanılabilecek önemli bir test olarak göze çarpmaktadır (3-5). Preeklampsiyi önceden öngörmeye uterin arter Dopplerinin değerlendirilmesi ise günümüzde yaygın ve pratik bir yaklaşımdır. Doppler USG kullanımı ile uteroplakental, umbilikal ve fetal damarlardaki kan akımları hakkında noninvaziv olarak bilgi toplamak mümkündür. Uterin ve umbilikal arterlerin incelenmesi uteroplakental ve fetoplakental perfüzyon konusunda bilgi verirken, fetal organların doppler çalışması fetal hipoksemiye cevaben oluşan hemodinamik değişimleri göstermede faydalıdır. Yine fetal dolasımın Doppler ile değerlendirilmesi birçok patolojik gebeliğin fizyopatolojisi hakkında bize bilgi vermekte ve obstetrik yönetimde faydalı olmaktadır. Bu çalışmada amacımız; özellikle 2.trimester (15-23) detaylı fetal incelemeye gelen gebelerde izometrik egzersiz testi ile uterin arter Dopplerinin aynı anda uygulanarak birbirleriyle karşılaştırılmasını ve birbirlerine ilave edilmesinin sensitivite ve spesifiteye etkisini araştırmayı planladık.

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne başvuran 15-23. gebelik haftasında olan normotansif 380 tekil gebe kadın dahil edildi. Çalışmaya katılan gebelerin bilateral uterin arter renkli pulse Doppler ultrason incelemesi yapıldı. Her iki uterin arter PI, RI değerleri ve çentik varlığı kaydedildi. Çalışma grubuna alınan gebelerin Doppler ölçümleri tamamlandıktan sonra başka bir gözlem odasında farklı bir kişi tarafından izometrik egzersiz testi yapıldı. İzometrik egzersiz testi bitiminde tekrar tansiyon arteriel değerleri ölçülerek sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi. Diastolik kan basıncından 20 mmhg ve üzeri artış olması halinde izometrik egzersiz testi pozitif kabul edildi. Çalışmaya katılan gebelerin ancak 321'ine ulaşılabildi ve gebelik sonuçları kaydedildi.

Çalışma grubuna katılan gebelere ait genel bilgiler Tablo2'de özetlendi.

Çalışma grubumuzda bulunan 321 gebenin 297'sinde preeklampsi gelişmezken; 24 gebede preeklampsi geliştiği görüldü (%7,47). Preeklampsi insidansı çeşitli kaynaklarda benzer oranlarda % 3-7 civarında yer almaktadır (10,54,55). Değişik hastanelere, bölgelere ve ülkelere göre insidans değişmektedir.

Ort. yaş dağılımı her iki grupta ayrı ayrı incelendi. Normal grubun ort. yaşı 28 (16-45), preeklampsi gelişen grubun ort. yaşı 28,5 (21-43) olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çeşitli çalışmalarda 20 yaşından genç veya 40 yaşın üzerinde olan hasta grubunu preeklampsi için risk faktörleri arasında yer almıştır (12,56). Bizim çalışmamızda preeklampsi görülen hasta grubu yaş ort. ile preeklampsi görülmeyen grup yaş ort. benzer bulunmuştur.

Diğer bir risk faktörü olan obezite ise hasta gruplarında kilo ve boy değerlerinden elde edilen VKİ ölçülerek değerlendirildi. Preeklampsi görülen grupla preeklampsi görülmeyen grup arasında VKİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunan preeklampsili grupta daha yüksek VKİ değerleri elde edildi. Literatürde obezitenin risk faktörü olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (12,57,58). Sohlberg S ve ark. (59) yapmış olduğu çalışmada BMI ile preeklampsi şiddeti arasında güçlü bir korelasyon elde etmişlerdir. Mandal D ve ark. (60) yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise maternal obezitenin preeklampsi de dahil olmak üzere birçok olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Preeklamsi primipar gebeliklerin %6`sında oluşurken esansiyel hipertansiyonlu veya böbrek hastalarında bu oran % 30`lara kadar ulaşmaktadır (61,62). Bizim çalışmamızda ise toplam 88 gebenin ilk gebeliği idi. Bu primipar grupta 9 gebede preeklampsi görülmüştür (%10,2).

Çalışmamızda başka bir risk faktörü olan önceki gebeliklerinde geçirilmiş hastalık öyküsü (diabetes mellitus , gestasyonel diabetes mellitus , hipertansiyon...vs) gruplar arasında risk faktörü açısından incelendi ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni çalışmaya katılan gebelerin sosyoekonomik durum itibarıyla önceki hastalık öyküsünü yeterince net ifade edememesinden kaynaklandığını düşünebiliriz. Literatürde Pregestasyonel diabetes mellitus, Kronik hipertansiyon ve

trombofililerin risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (63-65). Chesley ve ark. (66) Diabetin % 50 lere varan oranlarda preeklampsi ile komplike olabildiğini söylemiştir. Caritis ve ark. (63) gebelik öncesi hipertansiyonu olanlarda preeklampsinin daha sık izlendiğini söylemişlerdir .

Patolojik plasantasyonun erken saptanmasında kullanılan bir diğer yöntem de gebeliğin çeşitli haftalarında bakılan uterin arter Doppler ultrasonudur. Doppler ultrasonografi kan akımı hızını göstermek için kullanılan non- invaziv bir testtir ve fetal hemodinamiyi değerlendirmede yardımcı olur. Preeklampsinin patolojisinde, yetersiz trofoblastik invazyon sonucunda düşük rezistanslı uteroplental dolaşım sağlanmaması bulunmaktadır. Düşük riskli hastalarda 20-24. gebelik haftasında yapılan uteroplental kan akımının Doppler usg ile değerlendirilmesi sonucunda preeklampsinin önceden belirlenme oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (46,67-70). Çalışmamızda uterin arter Doppler ultrasonu 15-23. gebelik haftalarında bakıldı. Uterin arter Doppler ultrasonunda RI değerleri, bilateral ve unilateral çentik varlığı kaydedildi.

RI 0,58 sınır değeri alındığında sağ ve sol uterin arter RI değeri sensitivite ve spesifite bulundu. Sağ uterin arter $RI \geq 0,58$ ise preeklampsiyi önceden öngörmekte sensitivitesi %95,8 , spesifitesi %88,2 olarak bulundu. Sol uterin arter $RI \geq 0,58$ ise preeklampsiyi önceden öngörmekte sensitivitesi %91,7 , spesifitesi %73,4 olarak bulundu. Literatürde uterin arterde RI yüksekliğinin ve uterin arterde çentiğin preeklampsiyi öngörebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (71-75). Yüksek popülasyonlu gruplarla genellikle gebeliğin 18-24. gebelik haftaları arasında yapılan bu çalışmalarda RI değeri için 95 persentilin üzeri ya da 0,56-0,58 gibi sınır değerler kullanılmış ve % 63 ile % 95'lere varan sensitivite değerlerine ulaşıldığı ileri sürülmüştür (76-80). Valensie ve ark. (74) 22. gebelik haftasındaki 272 primigravidanın uterin arterlerin RI değerini belirlemişlerdir . RI yüksek olan olgularda bu testin preeklampsiyi önceden belirlemedeki sensitivitesinin %89 olduğunu göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda 20. gebelik haftasında normal uterin arter Doppleri olan gebelerde uteroplental yetmezliğe bağlı obstetrik komplikasyon gelişme riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Steel ve ark. (45) preeklampsiyi önceden belirlemek için 1014 gebede 18.ve 24. gebelik haftasında iki aşamalı olarak uterin arterlerin RI'lerini Doppler usg

yardımları ile belirlemişler ve olguların %12'sinde RI değerini 0,58'den daha yüksek değerde bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda, Doppler usg'nin preeklampsiyi önceden belirlemede sensitivitesinin %63 olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer gebelik haftalarında RI için 0,58 sınır değeri alınarak istatistiksel değerlendirme yapıldı ve daha önce yapılan çalışmalara benzer oranlarda sensitivite ve spesifite değerleri elde edildi. Veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Uterin arterde unilateral ya da bilateral çentiklenme olmasının preeklampsiyi öngörmedeki yerini incelemek amacıyla preeklampsi gelişen ve gelişmeyen gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldı. Uterin arterde bilateral çentik varlığının sensitivitesi %62,5 spesifitesi %98,7 ; uterin arterde unilateral çentik varlığının sensitivitesi %87,5 spesifitesi %91,6 olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Coleman ve ark. (81) 116 gebenin katıldığı 22-24. gebelik haftalarında bakılan uterin arter Doppler taramasında $RI \geq 0,58$ ise preeklampsi için sensitivite %91, spesifite %42 olarak hesaplamışlar; Uterin arterde bilateral çentik bulunan hastalarda sensitiviteyi %62, spesifiteyi %89 olarak hesaplamışlardır . Harrington ve ark. (43) 1233 özelliği olmayan olgunun 20.gebelik haftasında uterin arterinin akımını Doppler usg ile incelemişlerdir. Akıma karşı direnci yüksek olan olgularda (RI %95 persentilin üstünde veya uterin arterde erken çentik olması halinde) Doppler usg'yi 24. gebelik haftasında tekrarlamışlar ve akıma karşı direnç artışına olguların %8,9'unda rastlamışlar ve testin preeklampsi için sensitivitesini %77 olarak saptamışlardır. Olguların % 3,92'sinde uterin arterinde çift taraflı çentiğe rastlamışlar; preeklampsiyi belirlemek için sensitiviteyi %55 olarak bulmuşlardır. Aynı araştırmacıların (44) 12-16. gebelik haftalarında 652 gebede ölçtükleri Doppler akımlarında bilateral uterin arterlerde erken diastolik çentik saptananlarda preeklampsi %93 sensitivite ve %69 spesifite ile öngörülebilmiştir.

Bower ve ark. (46) ise 2058 gebenin 18-22. gebelik haftalarında uterin arter Doppler akımlarını incelemişler, RI 95. persentilin üzerinde olan veya uterin arterde erken diastolik çentik olan vakaları ayırmışlar ve preeklamptik olguların %77,3'inde bu bulguların varlığını öne sürmüşlerdir .

Çalışmaya katılan 15-23. haftalarda olan 321 tekil gebeye izometrik egzersiz testi öncesi ve sonrası bakılan tansiyon arteriellerde diastolik kan basıncında 20 mmhg basınç

artışı olmasını anlamlı kabul edip preeklampsiyi öngörmedeki etkisi incelendi. Preeklampsi öngörmede izometrik egzersiz testinin sensitivitesi %41,7 spesifitesi %94,3 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,003$). Literatürde izometrik egzersiz testi ile sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen elde edilen sonuçlarla benzer sonuçlar çalışmamızda bulunmuştur. Tomada ve ark. (5) 15.gebelik haftasından küçük 125 gebeye hand-grip testi ile preeklampsiyi önceden öngörmeyi amaçlamışlar ve yüksek sensitivite %81.8 ve spesifite %68.4 tespit etmişlerdir. Baker PN ve ark. (50) 28-32. haftalarda normotansif 200 gebeyi içeren çalışmasında gebeliğin indüklediği hipertansiyonu önceden öngörmede izometrik egzersiz testinin sensitivitesini %53, spesifitesini %94 ; preeklampsiyi önceden öngörmede ise sensitiviteyi %80, spesifiteyi %92 olarak rapor etmişlerdir. Son yıllarda ise Conde-Agudelo ve ark. (30) yeni yaptıkları meta-analizlerinde izometrik egzersiz testinin sensitivitesi %50-70, spesifitesi ise yaklaşık %85 olarak bulmuşlardır.

Çeşitli araştırmacıların sonuçları arasında büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Bunun çeşitli nedenleri olabilir. Örneğin kan basıncı ölçüm farkları söz konusu olabilir. Çok az çalışmada kan basıncının hangi koldan ölçüldüğü belirtilmiştir. Ölçüm için sağ (üst) kol kullanıldığında, sol (alt) kolla yapılan ölçümlere göre 11 mmHg'a varan farklar olabileceği bildirilmiştir (82). Yine diastolik kan basıncının değerlendirilmesinde korotkoff seslerinin 4. veya 5. fazlarının kullanımı da farklılıkların nedeni olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda faz 5 kullanılmıştır. İzometrik egzersiz testinin terapötik girişimlere kolaylık sağlayacak bir test olarak kabul görmesi için ucuz, kolay ve noninvaziv olması yanında yüksek sensitivite göstermesi öngörülmektedir. Literatürdeki veriler değişmekle birlikte genellikle sensitivite değerleri orta düzeylerde dir. Bizim çalışmamızda da % 41,7 civarında sensitivite oranları bulunmuştur. Bu sonuçlara göre izometrik egzersiz testi ile preeklampsi olacak grubun önceden saptanması kısmen mümkün görünmektedir. Test , ancak; normotansif kalacak olan gebeleri saptamada yararlı olabilir. Yani negatif test saptandığında bu gebelerde hipertansiyon gelişmeyeceği daha rahatlıkla söylenebilir.

Ayrıca çalışmamızda çalışma grubuna katılan gebelerden elde edilen sonuçlarla izometrik egzersiz testi ile Doppler usg bulgularını kombine etmeyi ve preeklampsiyi

önceden öngörmedeki sensitivite ve spesifiteye etkilerini incelemeyi amaçladık. İzometrik egzersiz testi pozitifliği ve Doppler usg parametrelerinden herhangi birini kombine ettiğimizde izometrik egzersiz testinin tek başına kullanıldığında bulunan sensitivite değerinden daha düşük; ancak tek başına test kullanıldığında bulunan spesifite değerinden daha yüksek spesifite değerleri elde edildi. İzometrik egzersiz testi pozitif olan veya Doppler usg parametrelerinden herhangi birini kombine ettiğimizde ise izometrik egzersiz testinin tek başına kullanıldığında bulunan sensitivite değerinden daha yüksek sensitivite değerleri elde edildi, ancak testin tek başına kullanıldığında bulunan spesifite değerlerinden daha düşük spesifite değerleri elde edildi. Yani preeklampsiyi önceden tahmin etmede izometrik egzersiz testine Doppler usg bulgularını eklemenin gerçekte hastalığa yakalanacak bireyleri bulmada etkinliği artmamış ancak sağlam bireylerin sağlıklı gebeliklerinin devamı konusunda testlerin birlikte kullanılmasıyla etkinlik artmış görünmektedir. İzometrik egzersiz testinin Doppler usg'den bağımsız olarak tek başına kullanıldığında ise gerçekte hastalığa yakalanacak bireyleri önceden tahmin etmede etkinliği kombine kullanılmasından daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız izometrik egzersiz testi ile Doppler usg bulgularını kombine eden literatürdeki ilk çalışmadır.

Ayrıca preeklampsiyi önceden öngörmede izometrik egzersiz testi pozitif olan gruba sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ veya bilateral ve unilateral çentik bulunması ilave edildiği takdirde sensitivite artmaktadır. Buna karşılık izometrik egzersiz testi pozitifliği ile Doppler patolojileri birlikte kullanılmak istenirse sensitivite düşmektedir; yani izometrik egzersiz testi ve uterin arter Doppleri preeklampsi öngörüsünde farklı basamakları ifade etmektedir diye düşünebiliriz. İleride bu parametrelere biyokimyasal parametrelerde eklenecek olursa sensitivite ve spesifite oranları arttırılabilir kanısındayız.

6.SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne Aralık 2009 ve Şubat 2011 tarihleri arasında 15-23. gebelik haftasında başvuran 321 gebe kadının dahil edildiği 'Preeklampsiyi önceden öngörmede izometrik egzersiz testi ve Doppler ultrasonografinin yeri' adlı çalışmamızın sonuçları şu şekilde sıralanabilir.

1. Çalışma grubuna alınan 321 gebeden 297 'sinde preeklampsi gelişmezken 24 gebede preeklampsi gelişmiştir.
2. Preeklampsi gelişen ve gelişmeyen grupların özellikleri ayrı ayrı incelendiğinde yaş, primigravida, hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, diabetes mellitus öyküsünde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmezken VKİ'de preeklampsi gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranlar elde edilmiştir.
3. Preeklampsiyi önceden öngörmede Doppler bulgularından olan sağ ve sol uterin arter $RI \geq 0,58$ değerleri, unilateral ve bilateral çentik varlığı preeklampsi gelişen ve gelişmeyen grupta ayrı ayrı incelenerek sensitivite ve spesifite hesaplandı.

4. Sağ uterin arter RI $\geq 0,58$ değerinin preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %95,8 ; spesifitesi %88,2 olarak hesaplandı.
5. Sol uterin arter RI değerinin $\geq 0,58$ preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %91,7 ve %73,4 olarak bulundu.
6. Bilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %62,5; spesifitesi %98,7 olarak hesaplandı.
7. Unilateral uterin arterde çentik varlığının preeklampsiyi önceden öngörmedeki sensitivitesi %87,5 spesifitesi %91,6 olarak bulundu.
8. İzometrik egzersiz testi pozitifliği ile preeklampsi ilişkisi incelendiğinde izometrik egzersiz testinin sensitivitesi %41,7 spesifitesi %94,3 olarak hesaplandı.
9. İzometrik egzersiz testi veya Doppler usg bulgularından herhangi biri kombine edildiğinde preeklampsiyi önceden öngörmede sensitivite de artış olurken spesifite de azalma izlenmiştir.
10. İzometrik egzersiz testi ve Doppler patolojileri birlikte kullanıldığında ise sensitivitede azalma izlenirken spesifitede artış izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Magdy SM, Akolisa A, David G, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, α -tocoferol and beta-carotene in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 150- 7.
2. Saęol S, Özkınay E. Preeklampsı etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi 2000; 10: 7- 15.
3. Degani S, Abinader E, Eıbschutz, MD, M. Oettinger, MD, :Isometric exercise test for predicting gestational hypertension. Obstet Gynecol 1985;65:652-654.
4. R. K. Marya,S. Rathee, MD R. Mittal, MB, BS Departments of Physiology, and Obstetrics and Gynaecology Medical College and Hospital Rohtak, 124 2001 India.
5. Tomado S, Kitanaka T, Ogita S, Hidaka A. Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School, Japan. Eur J Obstet Gynecol Biol. 1994 Sep;(3):169-172.
6. National Institutes of Health / National Heart Lung and Blood Institute. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2000.
7. Sibai Baha M., Stella Caroline L, Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia, Am J Obstet Gynecol 2009;200:481.e1-481.e7.
8. ACOG (American Collage of Obstetricans and Gynecologists) Practice Bulletin no 33 Diagnosis and manangement of preeclampsia and eclampsia. Obstet.Gynecol 2002;99:159.

9. SOGC, Clinical Practice Guideline, Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders Of Pregnancy. J Obstet Gynecol Canada 2008 March; 30 (3).
10. Lyall F, Belfort M: Pre-eclampsia Etiology and Clinical Practice, 1st edition, Cambridge University Pres 2007.
11. RCOG (Royal College of Obstetrician and Gynecologists), The management of Severe Pre-eclampsia/eclampsia, Guideline No:10 (A) March,2006.
12. Eskanazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. J Am Med Assoc. 1991;266:237-71.
13. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. Am J Epidemiol. 1995; 142: 437-41.
14. Lindheimer MD, Taler S, Cunningham FG: Hypertensive Disorders in pregnancy. J Am . Soc Hyper 6:484,2009.
15. Worley LC, Hnat Md, Cunningham FG: advanced extrauterine pregnancy: Diagnostik and therapeutic challenges. Am J Obstet Gynecol 198(3):297.el 2008.
16. Gibbs RS., Karlan BY, Haney AF, Nygaard İ, Donforth's Obstetrics and Gynecology. 10th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2008; 257-276.
17. Fishher SJ, McMaster M, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG(eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 3rd ed. New York, Elsevier, 2009, p73.
18. Madazlı R, Budak E, Calay Z, et al: Correlation between plasental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 107:514, 2000.

19. Cuning FG, Mac Donald Pc, Gant Nf, Leveno KJ, Hankins GDV, Clark SL. Williams Obstetrics. 23rd edition, Connecticut, the Mc Graw-HILL 2010 P:706-756.
20. Serin IS, Ozçelik B, Basbug M, Kiliç H, Okur D, Erez R. Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002 Jan 10;100(2):143-5. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Erciyes, 38039, Kayseri, Turkey.
21. Sarıkaya M, Başbuğ M, Preeklampsi profilaksisinde düşük doz vitamin E'nin yeri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum A.D. Uzmanlık tezi 2001.
22. Ward K, Lindheimer MD: Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 3rd ed. Elsevier, In press, 2009.
23. Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, et al: Circulating endothelial cells: A marker of vascular damage in patients with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 198:317.el, 2008.
24. Chavarria ME, Lara-González L, González-Gleason A, et al: Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 188:986, 2003.
25. Taylor RN, Roberts JM: Endothelial cell dysfunction. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd ed. Stamford, C.
26. Widmer M, Villar J, Benigni A, et al: Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. Obstet Gynecol 109:168, 2007 T, Appleton & Lange, 1999, p 395
27. Wicke C, Pereira PL, Neeser E, et al: Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options-a unicenter study. Am J Obstet Gynecol 190: 1 06, 2004.

28. Zwart N, Richters A, Öry F, et al: Eclampsia in The Netherlands. *Obstet Gynecol* 112:820,2008.
29. Moutquin JW, Rainville C: A prospektive study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;1985;151:191.
30. Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer MD: Tests to predict preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, In press, 2009, p 191.
31. Cnossen JS, de Ruyter-Harhijarvi H, van der Post A, et al: Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85(5):519, 2006.
32. Leeftang MM, Cnossen IS, van der Post JA, et al: Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 133(1): 12, 2007.
33. Demir Z. Tayyar M. Preeklampsia etyopatogenezinde doğal antikoagülanlar ve plasental apoptozis. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum A.D. Uzmanlık tezi 2003.
34. Basbug M, Demir I, Serin IS, Ozcelik B, Saraymen R, Narin F, Tayyar M. Maternal erythrocyte malondialdehyde level in preeclampsia prediction: a longitudinal study. Departments of Obstetrics and Gynecology, Erciyes University Medical School, Kayseri, Turkey *J Perinat Med*. 2003;31(6):469-74.
35. Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Jan;83(1):37-45.
36. Fleischer A.C., Manning F.A., Jeanty P., Romero R. (Çeviri: Yüksel A.Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi. Ulusal Tıp Kitabevi, 5. baskı; p: 223-30.

37. Schmidt W, Kurjak A. Color Doppler Sonography in Gynecology and Obstetrics. Thieme 2005; p: 116-22.
38. Van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quartero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 May; 5(5): 328-3.
39. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec; 18(6): 583-6.
40. Gomez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. 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 Oct; 26(5): 490-4.
41. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet.* 1983 Mar; 26;1: 675-7.
42. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, D'Alton ME. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep; 193(3): 1208-12.
43. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Mar; 7(3): 182-8.

44. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 Feb; 9(2): 94-100.
45. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet*. 1990 Jun 30; 335(8705): 1548-51.
46. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol*. 1993 Jul; 82(1): 78-83.
47. Hook JWV, Gill P, Easterling TR, Schmucker B, Carlson K, Benedetti JT: The hemodynamic effects of isometric exercise during late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 169:870-3,1993.
48. Nisell H, Hjemdahl P, Linde B, Lunell NO: Sympatho adrenal and cardiovascular reactivity in pregnancy-induced hypertension. Responses to isometric exercise and a cold pressor test. *Br J Obstet Gynaecol* 92:722-31, 1985.
49. Lotgering FK, VandenBerg A, Struijk PC, Wallenburg HCS: Arterial pressure response to maximal isometric exercise in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 166:538-42, 1992.
50. Baker PN, Johnson IR, The use of the hand-grip test for predicting pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Biol*. 1994 Sep;56(3):169-72.
51. Gant WF, Daley G, Worley R, Whalley P, Crosby W, Macdonald P: A clinical test useful for prediction of the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 120:1-7, 1974.

52. Foxdal P, Sjodin B, Rudstam H, Ostman C, Östman B, Hedenstierna GC: Lactate concentration differences in plasma, whole blood, capillary finger blood and erythrocytes during submaximal graded exercise in humans. *J Appl Physiol* 61:218, 1990.
53. 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 Oct; 93(10): 1049-59.
54. Dekker GA, van Geijin HP: Hypertensive disease in pregnancy. *Current op obstet Gynecol* 4: 10-27, 1992.
55. Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertansion and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 102: 181, 2003.
56. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia. *Lanset* 365: 785, 2005.
57. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS: Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 14:368, 2003.
58. Cedergrén MI: Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 103:219, 2004.
59. Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikström AK. Maternal Body Mass Index, Height, and Risks of Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2011 Oct 6. doi: 10.1038/ajh.2011.175
60. Mandal D, Manda S, Rakshi A, Dey RP, Biswas SC, Banerjee A. Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis . *J Assoc Physicians India.* 2011 Aug;59:486-9.
61. Yang JM and Wang KG: Relationship between acute fetal distress and maternal-palecental-fetal circulations in severe preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 74:419-424, 1995.

- 62.** Gleicher N, Boler LR, Norusis M, Del Granado A: Hypertensive diseases of pregnancy and parity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154:1044-9, 1986.
- 63.** Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al: Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 338:701, 1998.
- 64.** Lin L, August P: Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 105:182, 2005.
- 65.** Mello G, Paretti E, Marozio L: Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large scale case-controlled study. *Hypertension* 46:1270, 2005.
- 66.** Chesley LC: Hypertensive disorders in pregnancy. New York, Appleton Century-Crofts, 1978. 67)
- 67.** Camobell S, Pearce JM, Hackett G, et al. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53.
- 68.** Hanretty KP, Primrose MH, Neilson JP, Whittle MJ. Pregnancy screening by doppler uteroplacental and umbilical waveforms. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1163-7.
- 69.** Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of antenatal scanning: prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:989-94.
- 70.** Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of uterine arteries at 20 weeks gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:339-45.

- 71.** Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest.* 2010 Apr; 70(2): 126-31.
- 72.** Abbas Z. Preeklampsi ve intrauterine gelişme geriliği prediksyonunda birinci trimester doppler ultrason, maternal ekokardiografi ve biyokimyasal parametrelerin (PAPP-A, İnhibin A, Aktivin A, sE-Selektin) yeri. Uzmanlık tezi; 2005.
- 73.** Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsal K. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Aug; 75(7): 612-9.
- 74.** Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993 Jan 1; 3(1): 18-22.
- 75.** Fonseca E, Yu CK, Singh M, Papageorgiou AT, Nicolaides KH. Relationship between second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Mar; 27(3): 301-305.
- 76.** Jacobson SL, Imhof R, Manning N, Mannion V, Little D, Rey E, Redman C. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jan; 162(1): 110-4.
- 77.** Soares SC, Fratelli N, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb; 29(2): 146-9.
- 78.** Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Aug; 12(2): 78-88.

- 79.** Schmidt W, Kurjak A. Color Doppler Sonography in Gynecology and Obstetrics. Thieme 2005; p: 129-134.
- 80.** Mires GJ, Christie AD, Leslie J, Lowe E, Patel NB, Howie PW. Are 'notched' uterine arterial waveforms of prognostic value for hypertensive and growth disorders of pregnancy? *Fetal Diagn Ther.* 1995 Mar; 10(2): 111-8.
- 81.** M.A.G. Coleman, L.M.E. McCowan and R.A. North. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 7–12.
- 82.** Dekker GA, Maskovitz JW, Wallenburg HCS: Prediction of pregnancy-induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 817-821, 1990.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Gülender TAŞ TEKİN'e ait 'PREEKLAMPSİYİ ÖNCEDEN ÖNGÖRMEDE İZOMETRİK EGZERSİZ TESTİ VE DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN YERİ' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza:

Başkan.....*Prof. Dr. Mustafa Başkaya*.....İmza

Üye.....*Prof. Dr. İsmail Aygün*.....İmza

Üye.....*Prof. Dr. Bülent Özele*.....İmza

Üye.....*Prof. Dr. İbrahim Serdar Demir*.....İmza

Üye.....*Doç. Dr. M. Tuncay Özcan*.....İmza