

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELERDE UTERİN ARTER KAN AKIM HIZI PATERNİ VE SERUM İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuba Bıyık

Trabzon- 2019

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELERDE UTERİN ARTER KAN AKIM HIZI PATERNİ VE SERUM İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuba Bıyık

Tez Danışmanı Prof. Dr. Turhan ARAN

Trabzon- 2019

TEŐEKKÖR

Başta tez çalıŐmamda ve eğitimimde katkılarından dolayı tez danıŐman hocam Prof. Dr. Turhan ARAN'a ve diğer hocalarıma, laboratuvar çalıŐmalarında desteği ve yardımları için Doç. Dr. Ahmet MENTEŐE ve ArŐ. Gör. Serap ÖZER YAMAN'a teŐekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Gebelerde Uterin Arter Kan Akım Hızı Paterni ve Serum İskemi Modifiye Albumin Düzeyi İlişkisi

AMAÇ: Gebelerde uterin arter Doppler velosimetresi incelemesi ile maternal serum iskemi modifiye albumin düzeyleri ve bunların gebeliğin hipertansif hastalıkları başta olmak üzere kötü perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi saptamak

METHOD: Çalışma 22-24. gebelik haftaları arasındaki 120 tekil gebe üzerinde yürütüldü. Gebeler uterin arter doppler bulgularına göre her grupta 30 gebe olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Gruplar uterin arterde bilateral, ipsilateral (plasental yüz ile aynı tarafta), kontralateral (plasental yüz olmayan tarafta) notch olan ve bilateral notch olmayan olarak tanımlandı. Tüm gebelerde maternal serum IMA düzeyi çalışıldı. Gebeler takip edilerek, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, HELLP sendromu kapsayan perinatal komplikasyonlar ve yenidoğan sonuçları kaydedildi. Grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare ve independent T testi kullanıldı.

BULGULAR: Uterin arterde bilateral notch olan gebelerde, notch olmayanlara göre maternal serum IMA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Preeklampsi ipsilateral notch ve bilateral notch olan grupta en yüksek oranda saptandı.

SONUÇ: Preeklampsi öngörüsünde uterin arter doppler incelemesi ve maternal serum IMA düzeylerinin kombine edilerek kullanılabilir. Geniş vaka serili prospektif çalışmayla tarama testi olarak etkinliğin araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, İskemi Modifiye Albümin, Uterin Arter Doppler Velosimetresi

SUMMARY

The Relationship Between Uterine Artery Blood Flow Pattern and Serum Ischemia-Modified Albumin Levels in Pregnant Women

OBJECTIVE: To determine the relationship between uterine artery Doppler velocimetry and maternal serum ischemia-modified albumin levels and their relationship with adverse perinatal outcomes.

METHODS: The study was conducted on 120 pregnant women with singleton pregnancy at 22-24 weeks of gestation. Pregnant women were allocated into 4 groups according to uterine artery Doppler findings and each group consisted of 30 pregnant women. Groups were defined as bilateral notch in the uterine artery, ipsilateral (on the same side of the placental side), contralateral (on the other side), and no-notch. Maternal serum IMA levels were also measured. Pregnant women were followed up and perinatal complications including gestational hypertension, preeclampsia, HELLP syndrome and neonatal outcome were noted. Chi-square and independent T test were used for statistical analysis.

RESULTS: Maternal serum IMA levels were significantly higher in pregnant women with bilateral notch when compared to those with no-notch. The rate of preeclampsia was the highest in pregnant women with ipsilateral and bilateral notch.

CONCLUSION: The combined use of maternal serum IMA measurement and uterine artery Doppler study may have a role in prediction of preeclampsia. However, this result needs to be supported with prospective studies.

Keywords: Preeclampsia, Ischemia-Modified Albumin, Uterine Artery Doppler Velocimetry

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR.....	38
KAYNAKLAR	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Gestasyonel Hipertansif Hastalıkların Ağırlığını Gösteren Belirteçler (27)..	5
Tablo 2:	Çalışma Gruplarındaki Gebelerin Demografik Verileri	27
Tablo 3:	Gruplar Arasında Maternal Komplikasyonlar ve Oranları	28
Tablo 4:	Gebe Grupları Arasında Maternal Serum İMA Düzeyleri ve Uterin Arter Doppler Bulguları	29
Tablo 5:	Gruplar Arasındaki Doğum Şekli Oranları ve Yenidoğan Ağırlıkları Ortalaması	30



KISALTMALAR DİZİNİ

ABSU:	Absorbans Ünitesi
ACB:	Albumin kobalt bağlama testi
AGA :	Appropriate for Gestational Age- Doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun
ALT:	Alanin Aminotransferaz
ANP:	Atrial Natriüretik Peptit
AST:	Aspart Aminotransferaz
ATP:	Adenozin Trifosfat
BMI:	Body Mass Index
Ca:	Kalsiyum
CW:	Sürekli dalga Doppler (Continuous wave Doppler)
DM:	Diabetes Mellitus
DTT:	Dithiothreitol
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMR:	Erken Membran Ruptürü
FDA:	Food and Drug Administration
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHT:	Gestasyonel Hipertansiyon
Hertz:	Hz
HLA-A:	Human Leukocyte Antigens- A
HLA-B:	Human Leukocyte Antigens- B
HPL:	Human Placental Lactogen
IUGR:	İntrauterin Gelişme Geriliği
IVF:	In vitro fertilizasyon
İMA:	İskemi Modifiye Albümin
K:	Potasyum

MPV:	Ortalama trombosit hacmi (Mean Platelet Volüm)
Na:	Sodyum
NPV:	Negatif Prediktif Değer
PAPP-A:	Pregnancy-associated plasma protein A
PGI2:	Prostoglandin I2
PI:	Pulsatilite indeksi (Empedans indeksi)
PIGF:	Serbest plasental büyüme faktörü
PPV:	Pozitif Prediktif Değer
PRF:	Puls tekrarlama hızı
PW:	Değişken dalga Doppler (Pulsed Wave Doppler)
RI:	Rezistans indeksi (Pourcelot indeksi)
S/D:	Sistol/Diyastol oranı
sEng:	Soluble endoglin
sFlt-1:	Soluble Fms benzeri tirozin kinaz 1
SGA:	Small for Gestational Age
SP1:	Pregnancy-specific beta-1 glycoprotein
TGF-alfa:	Transforming Growth Faktör-Alfa
TGF-beta:	Transforming Growth Faktör-Beta
Th:	T Helper
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

GİRİŞ

Gebeliğin hipertansif hastalıkları tüm gebeliklerin % 5-10'unda görülür.(1) Gelişmiş ülkelerde anne ölümlerinin yaklaşık % 16'sından sorumlu olup, önlenebilir niteliktedir.(2)

Preeklampsi hücresel düzeyde patolojik bulguları klinik bulguları çıkmadan çok önce başlayan, klinik bulguları ani ve dramatik bir şekilde ortaya çıkabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu yüzden hastalığı öngörmek, beraberinde koruma stratejileri getirerek, ortaya çıkabilecek mortalite ve morbiditeyi en aza indirme açısından, en az tedavi stratejileri kadar önemlidir. Preeklampsinin kesin tedavisi günümüz için doğum olsa da, hastalığın öngörüsüyle beraber hastalığın gelişimi yavaşlatılabilir, durdurulabilir, kötü perinatal sonuçlar azaltılabilir ya da önlenebilir. Bu nedenle gebeliğin hipertansif hastalıkları ve bunlara eşlik edebilecek obstetrik komplikasyonların öngörüsü için tarama testleri, günümüzde üzerinde oldukça durulan araştırma konularıdır. Preeklampsi öngörüsü için birçok yöntem önerilmiş ancak etiopatogenezinin net ortaya konulamaması nedeniyle ideal bir tarama testi oluşturulamamıştır.

Albümin molekülünün nikel, bakır, kobalt gibi iki değerlikli ağır metalleri bağlayan N-terminal bölgesi (amino ucu), iskemi sonucu asidoz ve hipo-oksjenasyonla beraber ortaya çıkan hidroksil radikallerle yapısal değişikliğe uğrar ve iki değerlikli ağır metalleri bağlayamaz hale gelir. Albüminin oluşan bu yeni formuna İskemi Modifiye Albümin (IMA) adı verilir.(3,4) İskemide birkaç dakika içinde düzeyi artmaya başlayan ve on dakika içinde kanda düzeyi saptanabilen hale gelen IMA, Food and Drug Administration (US FDA) tarafından, düşük riskli hastalarda akut koroner sendromun dışlanmasında erken bir belirteç olarak kullanılması için onaylanmıştır.(5) Gebelik suprafizyolojik IMA düzeyleri ile ilgili ilk fizyolojik durum olarak tanımlanmıştır.(6) Ayrıca preeklampsi,(7,8) GDM,(9) SGA ile komplike gebelikler,(10) erken gebelik kaybı,(11) tekrarlayan gebelik kaybı (12,13) gibi durumlarda da yükseldiği saptanmıştır. İskemi için yeni bir belirteç olan IMA'nın, oksidatif distres, hipoksik ortam, anormal plasantasyonla ilişkili olan preeklampsi ve diğer olası obstetrik komplikasyonlar için de yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada plasenta lokalizasyonuna göre uterin arter doppler incelemesinde notch varlığı, maternal serum IMA düzeyleri ve gebeliğin hipertansif hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırılmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

I- Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

National Institutes of Working Group On Hypertension In Pregnancy'ye göre 4 tip hipertansif hastalık tanımlanmaktadır: (14)

1) Gestasyonel Hipertansiyon (PIH=Pregnancy Induced Hypertansiyon, Geçici Hipertansiyon, Gebeliğin Uyardığı Hipertansiyon)

Önceden normotansif olan bir kadında, gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan ve en geç postpartum 12. haftada düzelen, proteinüri ve uç organ hasarının eşlik etmediği, 140/90 mmHg ya da üzeri kan basıncı olması durumunda tanı konulur. Bu yüzden net tanısı ancak postpartum dönemde konulur. Yaklaşık yarısında preeklampsi gelişir. Primigravidlerde %6-17, multiparlarda %2-4 oranında görülmektedir.

2-)Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce bilinen hipertansiyon varlığında veya gebeliğin 20. haftasından önce 140/90 mmHg ve üzerinde ölçülen tansiyon değeri veya hipertansiyonun postpartum 12. haftadan sonra devam etmesi durumunda tanı konulur. Uç organ hasarı yoktur.

3)Kronik Hipertansiyon Zemininde Süperempoze Preeklampsi

Daha önceden bilinen kronik hipertansiyon varlığında, yeni başlangıçlı ya da artış gösteren hipertansiyona; proteinüri ya da uç organ hasarı eşlik etmesi durumunda tanı konulur.

4) Preeklampsi ve Eklampsi

Preeklampsi insidansı bölgere göre farklılık göstermekle beraber primigravidlerde %10–14, multigravidlerde %5.7–7, geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda ise %18'dir. Önceden normotansif olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan, 140/90 mmHg ya da üzeri kan basıncı ile eşlik eden herhangi bir uç organ hasarı olması durumunda preeklampsi tanısı konulur. Bunlar proteinüri (≥ 300 mg/gün veya spot idrarda protein/kreatinin ≥ 0.3 veya $\geq 1+$ dipstik), trombositopeni (trombosit < 100.000), böbrek yetmezliği (serum kreatinin > 1.1 mg/dL veya böbrek hastalığı olmayanlarda önceki

değerin 2 kat artışı), karaciğer tutulumu (ALT, AST düzeylerinde iki kat artış), serebral veya görsel semptomlar (baş ağrısı, görme bulanıklığı, konvülsiyonlar), akciğer ödemi(15). Tanı için proteinüri şart değildir.(15)

Preeklampsili gebelerde başka nedenlerle açıklanamayan generalize tonik-klonik konvülsiyonların başlaması eklampsi olarak tanımlanır. Görülme sıklığı, bölgeler arasında farklılık göstermekle beraber, 100 ile 3448 gebelikte 1 olarak değişmektedir.(16)

Konvülsiyonların %50'si doğum öncesi, %30'u doğum esnasında, %20'si ise doğum sonrasında oluşur. Postpartum konvülsiyonlar için en kritik zaman ilk 48 saattir, %50'si bu zamanda ortaya çıkar. Postpartum 6. haftaya kadar gelişebilmektedir.

Eklampsi patogenezi net değildir. Yüksek kan basıncının neden olduğu serebral arterlerdeki vazospazm, iskemi-infarkt, sitotoksik intrasellüler ödem, beyinde otoregülasyonun bozulmasına neden olur. Beyin kanlanması otoregülasyonunun bozulması sonucu, hiperperfüzyon, endotelial hasar, vazojenik ödem meydana gelir.(17)

5) HELLP Sendromu

Karaciğer enzimlerinde yükselme (Laktat dehidrogenaz >600 IU/L, AST \geq 70 IU/L), trombositopeni (trombosit sayısı <100.000) ve hemoliz (bilirubin>1.2 mg/dl, laktat dehidrogenaz >600 IU/L, anormal periferik kan yayması) ile karakterize bir sendromdur.(18) Preeklampsinin şiddetli bir formu olarak değerlendirenlerin yanında, hastaların %15-20'sinde hipertansiyon ve proteinüri gibi öncül bulgular olmadığından farklı bir klinik antitite olarak da değerlendirilenler mevcuttur. Ağır preeklampsi veya eklampsi olan kadınların yaklaşık % 20 'sinde gelişir.(19)

Preeklampsi risk faktörleri (20,21) 18 yaş altı ve 40 yaş üzeri anne yaşı, ırk ve etnik köken (siyah ırkta daha fazla), sosyoekonomik düzey, kalıtım, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, ailede preeklampsi- eklampsi öyküsü, çoğul gebelik, nulliparite, pregestasyonel diyabet, polihidramnios, molar gebelik, non-immun fetal hidrops, gebelik öncesi yüksek vücut kitle indeksi, renal hastalık, romatolojik hastalık, kollajen doku hastalıkları, daha önceden tanı almış hipertansiyon, daha önceki gebelikte arasında 10 yıldan uzun zaman geçmiş olması, hiperhomosistinemi, önceden varolan trombofili,(22)

kısıtlı sperm maruziyeti, donör inseminasyonu,(23) oosit donörü sonucu elde edilen gebelikler,(24) maternal enfeksiyonlardır.(25)

Erkek fetus, hipertiroidizm, sakrokoksigeal teratom, epilepsi, migren, bariyer kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolları enfeksiyonları, triploidi, hiperemezis gravidarum gibi durumların da preeklampsi etiyojisinde olabileceği belirtilmiştir ancak net kanıtlar mevcut değildir.(26)

Tablo 1: Gestasyonel Hipertansif Hastalıkların Ağırlığını Gösteren Belirteçler (27)

	Şiddetli özellikleri olmayan	Şiddetli özellikli
Diastolik kan basıncı	< 110 mmHg	≥ 110 mmHg
Sistolik kan basıncı	< 160 mmHg	≥ 160 mmHg
Proteinüri (düzeyi önemsenmemektedir)	Var/Yok	Var/Yok
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozuklukları	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Serum kreatinin düzeyi	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Serum transaminaz yüksekliği	Yok	Var
Fetal büyüme kısıtlılığı	Yok	Var
Akciğer ödemi	Yok	Var

II-Gestasyonel Hipertansif Hastalıklar-Etiyopatogenez

Preeklampsi etiyojisi hala net olarak aydınlatılamamıştır. En önde düşünülen sebep anormal trofoblastik invazyon olmakla beraber etiyojide endotel hücre aktivasyonu, immunolojik, genetik ve nutrisyonel faktörler düşünülmektedir.

Normal implantasyonda uterusun spiral arterielleri, endovasküler trofoblastlarla invazyona uğrar ve yeniden yapılanma sürecine girer. Bunun amacı dar lümenli ve yüksek dirençli spiral arterleri, geniş lümenli ve düşük dirençli damarlara dönüşürmektir. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. İlk trimesterde birinci trofoblastik dalga invazyonu olur ve spiral arterlerin desidua- myometrium sınırına gelerek desidual segmentleri değiştirir. Daha sonra ikinci trofoblastik dalga invazyonu, 12.-16. gebelik haftalarına

meydana gelir ve spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirir. 20. gebelik haftası civarında tamamlanır.(28) Preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon mevcuttur. Spiral arteriollerin lümenindeki anormal daralma nedeniyle yüksek dirençli damarlar oluşur, böylece plasental kan akımında azalma meydana gelir.

Erken gebelikte düşük oksijen ortamı sağlanması gerekir çünkü embriyo moleküler oksijene çok duyarlıdır ve oksidatif stresten korunması gerekir. Bu yüzden normalde endovasküler trofoblastlar spiral arterlerin lümenine geçerek tıkaçlar oluşturur, 11. haftada spiral arter tıkaçı ortadan kalkar ve maternal kan intervillöz boşluğa girer.(29) Bu tıkaçların daha erken kaybolması da preeklampsiyi tetikleyebilir, erken başlayan intervillöz akım nedeniyle embriyo ve plasental yapılar oksidatif strese maruz kalır.

Spiral arterlerin anormal trofoblastik invazyonuyla yüksek basınçlı hale gelen kan akımı nedeniyle endotelde iskemi-reperfüzyon tipi hasar oluşur.(30) İntervillöz mesafede oluşan hipoksinin neden olduğu Tümör Nekrozis Faktör-alfa ve interlökinler gibi sitokinlerin artırdığı oksidatif distres nedeniyle serbest radikaller ortaya çıkar. Bunun sonucunda aterosiz ve aterosizde görülen lipid yüklü makrofajlarda (köpük hücreleri) artma,(31) kapiller geçirgenlik artışı, mikrovasküler kooagülasyon aktivasyonu oluşur. Antianjiyogenik faktörler ve maternal kandaki lökositlerin aşırı aktivasyonunun endotel hasarına neden olduğu düşünölmektedir. Preeklampsi gelececek gebelerde trofoblastlardan özellikle 2 antianjiyogenik faktörün üretimi artar:

-Soluble Fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1): sFlt-1 düzeyi artışıyla dolaşımdaki serbest plasental büyüme faktörü (PlGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyi azalır. Bu da endotel disfonksiyonuna neden olur. sFlt-1 düzeyleri preeklampsi ortaya çıkmadan aylar önce maternal serumda artmaya başlar.(32)

-Soluble endoglin (sEng): Plasenta kaynaklı bir moleköl olan sEng, Transforming Growth Faktör-Beta (TGF-beta) ailesinin yardımcı reseptörü olan endoglini bloke eder.(32) Preeklampside düzeyi klinik ortaya çıkmadan aylarca önce artar. Nitrik okside bağlı vazodilatasyonu azaltır.

Preeklampside endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit sentaz ekspresyonu azalır, güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit sentezi inhibe olur. Anjiyotensin 2 gibi vazopressörlere duyarlılığı arttıran ve kooagülasyona yatkınlık oluşturan maddeler

salgılanır, prostoglandin dengesinde bozulma meydana gelir. Vazokonstriksiyon nedeniyle hipertansiyon ortaya çıkar.(33) Trombosit ve fibrinojenin subendotelial tabakada birikmesiyle iskemi, kanama, nekroz, hipovolemi ve uç organ hasarları oluşur. Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 düzeyi sağlıklı gebelerde de artar ancak preeklampsili gebelerde çok daha yüksek düzeydedir.

Preeklampside endotelde prostasiklin (PGI₂) üretimi azalır, trombositlerden tromboksan A₂ sekresyonu artar. Prostrasiklin/tromboksan A₂ oranı azalır.(34) Bu da Anjiyotensin 2 duyarlılığında artışla beraber vazokonstriksiyona neden olur.

Preeklampside fetal antijenlere ve paternal kaynaklı plasentaya karşı maternal immün toleransta bozulma olabilir. Plasenta antijenlerini bloke eden antikörlerin oluşum aşamasında bozulmayla sitokinler ve nötrofiller aktive olur. Preeklampsisi gelişen gebelerde ikinci trimesterin erken dönemlerinde başlayarak Th1 etkisi artar ve Th1/Th2 oranı değişir.(35) HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan gebelerde şiddetli preeklampsisi daha sık görülür. Ayrıca yeni bir partnerden çocuk sahibi olan kadınlarda ve bariyer korunma yöntemi kullanan kadınlarda artmış sıklık preeklampsisi etiyolojisinde immünolojik faktörleri destekler.(36)

Preeklampsisi multifaktörel, poligenik bir hastalıktır. Ancak genetik geçiş paterni net olarak doğrulanamamıştır. Annesinde preeklampsisi olan gebelerde daha yüksek oranda preeklampsisi görülmesi bunu destekler.(36)

Kalsiyumun anjiyotensine karşı damar duyarlılığını azaltması nedeniyle üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Cochrane derlemesinde, yüksek riskli gruplarda düşük doz kalsiyum alımının preeklampsisi riskini azalttığı ancak neonatal sonuçlar üzerinde yararı olmadığı bulunmuştur. Ancak preeklampsisi üzerinde faydası olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.(37,38,39) Antioksidan özellikleri nedeniyle Vitamin C ve E desteği üzerinde durulmuş ancak randomize çalışmalarda preeklampsisi için net fayda izlenmemiştir.(40)

III) Preeklampsisi Öngörüsünde Kullanılan Yöntemler

Preeklampsisi öngörüsü için net bir yöntem belirlenememişse de çeşitli yöntemler, testler ve belirteçler için yapılmış çalışmalar mevcuttur.

1-Kan basıncı ölçümü: Gebenin risk faktörü olup olmadığına bakılmaksızın her vizitte mutlaka her gebenin kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncı hastanın dinlenmiş olup olmaması, pozisyon, kullanılan alet, anksiyete, obezite, ölçen kişi, sigara gibi faktörlerden etkilenmektedir. 9-20. gebelik haftalarında ölçülen diastolik kan basıncı değerinin yüksek (>85 mmHg) olması, preeklampsi için yüksek spesifite göstermiş ancak pozitif prediktif değeri düşük bulunmuştur.(41) Ayrıca gebelikte fizyolojik olarak 2. trimesterde kan basıncı değerinde düşme görülür. Bu yüzden tek başına kullanılması anlamlı değildir.

2-Anjiotensin infüzyon testi: Preeklampside anjiyotensin duyarlılığında azalma, anjiotensin 2 reseptörlerinde fizyolojik azalma esasına dayanan bu test, ilk kez Assali tarafından uygulanmıştır. Diastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyon gerekirse, gebe preeklampsi için riskli kabul edilir.(42) Pozitif prediktif değerinin düşük olması, yanlış negatiflik oranının yüksek olması, komplike olması nedeniyle klinik pratikte kullanımı yoktur.

3-Roll-over testi: İlk kez Gant ve ark. tarafından yapılan bu testte, 28-32. haftalardaki gebeleri önce sol yan, sonra sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçlarını ölçmüşlerdir. 20 mmHg ve daha fazla yükselme varsa pozitif kabul edilir.(42) Preeklampsi gelişen kadınlarda pozitif prediktif değerinin %33 olması nedeniyle tercih edilmez.

4-Plasma Antitrombin 3 düzeyi: Preeklampside Antitrombin 3 düzeyi, belirgin olarak düşüktür ve hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir. Ancak geç bir bulgu olması nedeniyle, tarama testi olmak için uygun değildir.(42)

5-Fibronektin düzeyi: Preeklampside endotel hasarına bağlı olarak fibronektin düzeyi artar. Özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiği, preeklampsi gelişen gebelerde 16. haftada yüksek seyrettiği, organ tutulumu varsa daha yüksek olduğu bulunmuştur.(43,44)

6-Atriyal Natriüretik Peptit (ANP): Atriumların myokardial hücrelerinden salınan ANP vazodilatasyon etkisine sahiptir ve preeklampside artmıştır. Ancak preeklampsi öngörü değeri tartışmalıdır.

7-Serum ürik asit düzeyi: Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı maternal kanda ürik asit artar ancak perinatal sonuçlar ile korele değildir.(45)

8-İdrar kalsiyum, kallikrein düzeyleri: Gebeliğin 13-20. haftaları arasında üriner kallikrein/kreatinin oranı <200 olması durumunda, pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer %99 olarak bildirilmiştir. Net bir sonuç için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

9-Ortalama trombosit hacmi (Mean platelet volüm, MPV): Preeklampside trombosit yıkımıyla beraber ortalama trombosit hacminde artış olabileceği ile ilgili sonuçlar elde edilmiştir.(46) Ancak preeklampsi öngörüsünde kullanılmasıyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

10-Homosistein düzeyleri: Preeklampside düzeyi artmıştır ancak tarama testi olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

11-Oksidatif stres belirteçleri: Preeklampside oksidatif stres nedeniyle reaktif oksijen ürünlerinde artma meydana gelir. Demir, lipoproteinler, trigliseridler, malonilaldehid, serbest yağ asitleri bu oksidatif stres belirteçleri arasında sayılabilir.(42)

12-Plasental peptitler: PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A), SP1 (Pregnancy-specific beta-1 glycoprotein), HPL gibi peptitlerin 17. gebelik haftasında azalması preeklampsi ile ilişkilidir(47). İnhibin A ve Aktivin A, gestasyonel hipertansiyon ve ve preeklampside düzeyleri artan glikoproteinlerdir. Plasentadan salgılanan leptinin, preeklampside gen ekspresyonu artar ancak preeklampsi ile ilgili çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir.(48,49,50,51)

13-Kanda ve idrarda anjiogenik faktörler: Antianjiogenik bir protein olan sFlt-1 (soluble fms-like tyrozin kinaz-1), anjiogenik proteinler olan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve PlGF (plasental büyüme faktörü)'yi azaltır. Bir diğer antianjiogenik protein sEng (soluble endoglin) ise TGF-β'nın vazodilatasyon etkisini azaltır.

Yapılan çalışmalarda, erken başlangıçlı preeklampside idrarda sEng düzeyi yükselmektedir.(52) İlk trimester serum PlGF ve sFlt-1 düzeylerinin, preeklampsiyi öngörebileceği bildirilmiştir. Maternal serumda ya da idrarda sFlt-1:PlGF veya sFlt-

1:VEGF oranlarının, maternal kanda sEng ile kombine edilerek öngörü açısından bilgi vereceği üzerine çalışmalar vardır ancak daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.(53)

14-İmmünolojik faktörler: Preeklampside TNF-alfa, İnterlökin 1, İnterlökin 10 ve çoğu mediyatörün düzeyleri artar. İnterlökin 4 düzeyi ilk trimesterde normotansif kadınlarda yüksektir ancak gebeliğin 2. yarısından itibaren yüksek olmasının preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(54)

15-Doppler ultrasonografi: Uteroplasental dolaşımında ilk trimesterde olması gereken fizyolojik değişimlerdeki kusurlar preeklampsiye neden olabileceği için, Doppler ultrasonografiyle tarama yapılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Sadece uteroplasental dolaşım değil aynı zamanda fetal dolaşım da incelenerek kötü periantal sonuçlar tahmin edilebilir. Uterin arter Doppler incelemesinin preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal büyüme kısıtlılığı gibi kötü perinatal sonuçların öngörüsünde farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Bunların dışında preeklampsi öngörüsünde idrar albümin/kreatinin ve kalsiyum/kreatinin oranları, vazopressine karşı trombosit kalsiyum cevabında farklılık, CD63 platelet yüzey antijen artışı ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da yeterli değildir. Sonuç olarak preeklampsi için henüz ideal bir tarama testi mevcut değildir.

IV- Uteroplasental Dolaşımın Anatomisi ve Doppler Ultrasonografi

Uterin arter kan akımı gebelik boyunca artış gösterir, gebeliğin başında ortalama 50 ml/dk iken termde 500-750 ml/dk 'ya ulaşır.

Uterusun kanlanması esas olarak internal iliak arterin dalı olan uterin arterlerden sağlanır, aorta abdominalisin dalı olan ovarian arterler de az miktarda katkıda bulunur. Gebelik sırasında uterin arter çapı ortalama 3 katına çıkar. Uterin arterler uterusun yan duvarlarından yükselerek uterus kornusuna ulaşır, burada ovaryan arterlerle anastomoz yaparlar.(55) İki uterin arter myometriyum içerisinde iki taraflı 10-15 arkuat artere ayrılır, bunlar myometriyumun yüzeyel tabakasında radial arter olarak dallanır. Radial arterler myometriyumun orta 1/3 kısmını geçtikten sonra endometriuma dik açı yapacak şekilde endometriumu besleyen bazal arterlere dallanır. Bazal arterler ise desidua ve intervillöz sahayı besleyen ortalama 100 -120 spiral artere dallanır.(56) Gebelikte maternal dolaşım

ile plasentanın intervillöz aralığı spiral arterlerle birbirine bağlanarak uteroplazental dolaşım meydana gelir.

1) Doppler Ultrason Fiziği

Doppler Etkisi (Doppler Kayması) ilk kez 1842’de Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Bu etkiye göre, kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirlerine yaklaşıyorlarsa yansıyan ses dalgaları birbirine yaklaşır, dalgaboyu azalır ve alıcıya yüksek bir frekansta ulaşır. Eğer kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirlerinden uzaklaşıyorlarsa yansıyan ses dalgalar uzaklaşır, dalgaboyu artar ve alıcıya düşük bir frekansta ulaşır.

Klinikte iletici ve alıcı sabit, yansıtıcılar yani damarlardaki eritrositler hareket halindedir. Yolun uzunluğunu etkileyen eritrositlerin hareketli olmasıdır. Kan akımı kaynağa doğru ise yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer kan akımı kaynaktan uzaklaşıyor ise yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Doppler açısı ayarlanır, frekans hesaplanır, doku içerisindeki ilerleme hızı sabit kabul edilir. Böylece Doppler etkisiyle kan akım hızı hesaplanır.

Radyoloji uygulamalarında Doppler ultrasonun en sık formu renkli Doppler ultrason görüntülemesidir. Birçok örnekleme ile elde edilen akım bilgisi, akımın transdüserine göre yönü ve hızına göre renklendirilip, gri-skala damar görüntüsü içine yerleştirilir. Renkli Doppler ultrason görüntüleri akım hakkında niteliksel bilgi verir. Bu nedenle pratikte çoğunlukla yalnız başına değil, grafik şeklinde niceliksel bilgi sağlayan Doppler spektrumu ile birlikte kullanılır ve bu yöntemde de “Renkli Dupleks Doppler Görüntüleme” denir. Tripleks Doppler Görüntüleme ise, B-Mod renkli Doppler ve puls Doppler birlikte çalıştırılır. Eş zamanlı olarak izlenme fırsatı verdiği için uygun görüntü bulunması kolaylaşır.

2) Doppler İndeksleri

a-Sistol/Diyastol oranı (S/D): Sistolde maksimum hızın tepe değerinin, diastolde minimum hızın tepe değerine oranıdır. (57)

b-Rezistans indeksi (RI, Pourcelot indeksi): Pik sistolik hızın diyastol sonu hızdan farkının, yine pik sistolik hıza bölünmesi ile hesaplanır. (58)

$$RI: (S-D) / S$$

c-Pulsatilite indeksi (PI, Empedans indeksi): Pik sistolik hızın diyastol sonu hızdan farkının, ortalama hıza bölünmesi ile hesaplanır.

$$PI: (S-D) / M$$

S: Sistolde maksimum hızın tepe değeri

D: Diastolde minimum hızın tepe değeri

M: Zamana göre ortalama en fazla akım hızı

Bu indekslerin avantajı açı düzeltilmesi ve damar çapının ölçülmesine gereksinim göstermemesidir. Aralarında pratikte fark olup olmadığı açık değildir ancak klinik pratikte PI daha çok tercih edilir.(59) PI, minimal diastolik kan akımının varlığında, diastolik akım kayıplarında bile daha güvenilirdir. İnen aorta, orta serebral arter ve renal arterlerin akımlarının incelemesinde, ölçümdeki değişimlerden daha az etkilenir. S/D oranı ve RI, diastolik hızların olmadığı durumlarda bilgi vermez. RI için üst sınır 0,65-0,85 arasında değişmektedir.

Anormal uterin arter Doppleri, bir cut-off değerini ya da belirli bir referans aralığına ait persantilin üzerindeki ölçümlerin varlığı olarak tanımlanır. Spiral arterlerde anormal trofoblast invazyonu nedeniyle damar lümenlerinde darlık oluşursa direnç artar, bu da uterin arterde persistan notch ve/veya uterin arter Doppler indekslerinde artışa sebep olur. Erken diastolik notch, erken diastolik kan akım hızında diastolik tepe hızının altında kalan kalıcı bir azalmayı ifade eder.

Uterin arter dalga şeklini objektif olarak değerlendirmek için Doppler indeksleri ileri sürülmüştür:

- tepe sistolik/protodiastolik oranı (A/C) (60)

- maksimum diastolik hız – protodiastolik/ diastol sonu hız (D-C/B) (60)

(A: tepe sistolik hız, B:diastol sonu hız, C:erken diastolik hız, D:maksimum diastolik hız)

Irion ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, $A/C > 2.5$ olmasının, notch saptamada %88 duyarlılık ve %86 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur.(61)

Notch tanısının göreceli olarak subjektif olması nedeniyle daha objektif olarak tanımlanabilmesi için çalışmalar yapılmıştır. Bower ve arkadaşları, subjektif diastolik notch tanısıyla en çok uyum gösteren değer $(D-C/B) > 0.15$ olması gerektiğini saptamışlardır.(60)

Anormal Uterin Arter Dalga Formları

- 1) Sağ ve sol uterin arter S/D oranları arasında farkın > 1 olması
- 2) Sistolik çentiklenme varlığı
- 3) Direnç indekslerinin yükselmesi ($S/D > 2.6$ olması)
- 4) Gebeliğin 24-26. haftalarından sonra devam eden diastolik çentiklenme

$PI > 1.5$,(60) $RI > 0.68$ (62) veya 90. persantilin(63) üzerindeki değerlerin, preeklampsi ve SGA gelişimini öngörmeye anlamlı olduğu saptanmıştır.

3) Doppler Teknikleri

a-Sürekli dalga Doppler (Continuous Wave Doppler = CW)

b-Değişken dalga Doppler (Pulsed Wave Doppler = PW)

c-Renkli Doppler Sonografi

Sürekli Dalga Doppler (Continuous Wave Doppler = CW)

Ses dalgalarını sürekli olarak alan ve veren iki adet transdüser vardır. Kaynak ultrason ışını yayar, diğeri ise geri dönen ekoları toplar. Akımın varlığını ve yönünü saptar. Dezavantajı hareketli yerlerden gelen tüm sinyalleri toplaması nedeniyle, bunun hangi derinlikten geldiğini ve sinyalin kaynağını saptamada yetersizdir. Ucuz ve taşınabilir. Yatakbaşı değerlendirmelerde ve intraoperatif olarak yüzeysel damarlarda akım değerlendirmesinde faydalıdır.

Değişken Dalga Doppler (Pulsed Wave Doppler=PW)

Ses dalgaları birbirini takip eden aralıklı şekilde gönderilir, giden ve geri dönen ses dalgası arasında belli bir süre oluşur. Böylece oluşan Doppler şiftiyle akım hızının derinliği belirlenir. Doppler ile gerçek zamanlı gri-skala görüntü birleştirilmesiyle proba dönen ses dalgaları, hem gerçek zamanlı görüntü, hem de Doppler dalga formunu verir. Perikallosal arter gibi trasesi değişen damarları görüntülemek için kullanılabilir.

Renkli Doppler Sonografi

Renkli Doppler sonografi, kanın ortalama hızını renk ile göstererek kan akımının yönünü ve türbülansı gösterir. Ölçüm yapılabilecek en iyi bölgeyi belirlemeyi sağlar. Renkli Doppler akım hızı haritalaması (CDV), time-domain ultrasonografi (TDU) ve renkli Doppler güç spektrumu analizi (Renkli Doppler Enerji ya da CDE) bunlara verilebilecek örneklerdir.

4) Nyquist Sınırı

Nyquist teorisine göre periyodik bir hareketin olduğu gibi doğru bir şekilde gözlemlenebilmesi için gözlemeleme frekansı gözlenen periyodik hareketin frekansının en az iki katı olmalıdır. İnceleme yapılan kan akımında puls tekrarlama hızı (PRF) (Bir saniye içinde gönderilen ses dalgası pulsu), Doppler frekansının iki katından daha az olursa Nyquist sınırı aşılır ve “aliasing” adı verilen artefakt meydana gelir.

5) Enstrümantasyon ve İnceleme Tekniği

- Doppler incelemesi yapılırken hastanın mesanesi boş olmalı
- İkinci trimesterde araştırma yapılacağı zaman, önce genel bir obstetrik ultrasonla plasentanın konumu belirlenir. Daha sonra prob, iliak fossaya doğru yönlendirilir. External iliak arter uzunlamasına görüntülenir. Uterin arterin external iliak arteri çaprazladığı nokta belirlenir. Çaprazlaşmanın 1-2 cm medialinde ve dallanmadan önceki yer tespit edilir.
- Tam arter çapını kapsayan, 2 mm olacak şekilde örnekleme yapılmalı

- Prob damara en düşük açıda yerleştirilerek, prob ile damar arasındaki açı mümkün olan en düşük derecede olmalı
- İnsonasyon açısı 15-50 derece (<60 derece) olmalı
- Puls tekrarlama hızı (PRF) 4-6 kHz olmalı
- Wall Filter = 60-120 Hz olmalı
- İyi kalitede en az 3-5 dalga tespit edilmeli
- Birinci trimester sırasında yapılan çalışmalarda transvajinal ultrason kullanılabilir. Transvajinal ultrason kullanılacaksa ölçüm, serviksin internal os hizasından yapılır.
- Termal indeksin 1.5, mekanik indeksin 1.9 düzeyinin üzerine çıkması önerilmez.

6) Uteroplental Dolaşımında Normal Doppler Akım Hızı Dalga Formları

Gebe Olmayan Uterus

Gebe olmayan uterusu kan akımına karşı yüksek empedans mevcuttur. Doppler indeksleri menstürel siklus fazına göre değişim gösterir.(64) Foliküler faz sırasında, diastol sonu akım kaybı ve erken diastolik notchlar daha fazladır.(65) Midluteal fazda (21. gün) uterin arter kan akımındaki yüksek direnç, infertilite ve tekrarlayan düşüklerle ilişkilidir.(66,67) İnfertil kadınlarda, infertilite sebebinden bağımsız olarak PI değeri daha yüksektir.

Birinci Trimester

12. gebelik haftasından önce uteroplental arterlerin ucu trofoblastik tıkaçlar tarafından kapanmıştır ve çok az miktarda maternal kan intervillöz alana ulaşır. Bu yüzden plasenta içinde renkli Doppler sinyalleri 12. gebelik haftasından sonra alınır.(68) Son adet döneminden sonraki 5 hafta civarında implantasyon bölgesinde düşük empedans mevcuttur. RI 6. haftadan 12. haftaya doğru azalır.(69) Uterin arterlerde S/D oranı artmış, diastolik sonu hız azalmış, sistolik deselerasyon eğrisinde notch bulunmuştur.(69)

Normal ilk trimester gebeliklerde uterin arter Doppler dalga formlarında erken diastolik notch bulunabilir. Yüksek direncin ikinci trimesterde azalmasıyla giderek kaybolur.(69,70)

İkinci ve Üçüncü Trimester

İkinci trimesterde uterin arter çapında ve tepe hızlarında artış meydana gelir. 6 ila 24. gebelik haftaları arasında uterin arterlerde empedans gittikçe azalır ve sonrasında da sabit kalır. Gebeliğin 24-26. haftalarından sonra, plasentanın yerleştiği tarafla karşı taraf arasında uterin arter S/D oranı farkı ve diastolik notch kaybolmalıdır.(71) 24-26. gebelik haftasından sonra görülen notch, fizyolojik değildir.

Puerperium

Uterusun perfüzyonu, postpartum ilk birkaç saatte çok hızlı bir şekilde değişir. Postpartum ilk 24 saat içinde kan akımı önemli ölçüde azalır, S/D oranı artar ve kan akım hızı yüksek seyretmeye devam eder. Postpartum 2. günde, S/D oranı ve PI'daki artış belirgindir ve diastolik notch tekrar görülür. Postpartum 6. haftaya kadar başlangıçtaki empedanstaki azalmadan başka değişiklik izlenmez. Postpartum 6. haftadan itibaren 3. aya kadar RI tekrar artmaya başlar.(72)

7) Plasental Yerleşim Yeri ve Örnekleme Bölgesi

Uterusta kan akışının dağılımı standart değildir. Arkuat ve subplasental damarlardan farklı olarak uterin arter Doppler incelemesinin avantajı, uteroplental vasküler yataktaki dirençler toplamını yansıttığından perfüzyon hakkında daha net bilgi verir.(73,74)

Örnekleme yapılırken her 2 uterin artere bakılmalıdır. Plasentanın yerleştiği yer ile karşı taraf arasındaki Doppler indekslerinde farklılıklar vardır. Her iki uterin arter tarafından, plasentanın yerleşim yerine göre farklı sayıda kotiledon beslenmesi, bunun olası nedenidir.

S/D oranı, RI ve PI plasentanın yerleştiği tarafta düşüktür.(75) Gebeliğin ortalarına kadar daha belirgin olan bu fark, üçüncü trimestere doğru yavaş yavaş kaybolur.(66) Gebeliğin hipertansif hastalıklarının öngörüsünde plasentanın yerleştiği taraftaki anormal

uterin dalga formu varlığı, karşı tarafa göre daha güvenilirdir. Eğer plasenta lateral değil de santral yerleşimli ise her iki uterin arter dalga formları arasında fark olmamalıdır. Gebeliğin 26. haftasından sonra sol ve sağ uterin arterlerin S/D oranları arasında kalıcı bir fark olması, artmış preeklampsi ve SGA riskini gösterir.(71)

Uterusta plasentanın yerleşim yerinin uterin arter Doppler velosimetresi ile ve gebelik sonuçlarıyla karşılaştırılarak, uterusta kan akımı dağılımının postansiyel belirleyicisi olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda plasenta maternal omurgaya çizilen hayali çizgiyi geçerse lateral yerleşimli, çizginin üzerinde olursa santral yerleşimli olarak tanımlanır. Plasenta yerleşim yerinin özellikle lateralizasyonunu fetal büyüme kısıtlılığı,(76) preeklampsi,(77) fetal malpozisyon, malpresentasyon, erken doğum(78) ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Altta yatan mekanizma net olmasa da olası mekanizma, plasentanın tek ipsilateral uterin arterden daha az kan almasıdır. Buna karşılık santral yerleşmiş bir plasenta hem uterin arterlerden, hem de gelişen sayısız vasküler anastomozdan kan alır. Bu durum lateral plasentasyonu olan gebeliklerde endovasküler trofoblast invazyonu, uteroplental yetmezlik ve fetal/maternal komplikasyonlar açısından predispoze edebilir.(75,76,79)

Sonuç olarak plasenta yerleşim yeri ile Doppler endeksleri ve perinatal sonuçları karşılaştıracak çok daha fazla çalışma gereksinimi mevcuttur.

8) Uterin Arter Doppler Velosimetresinin Klinikte Kullanımı

Doppler incelemesi tıp alanında 1957'den beri kullanılmaktadır. Uterin arter Doppler incelemesi basit, güvenilir, hızlı, ekonomik, zararsız, non-invazif olması gibi ideal bir tarama testindeki birçok özelliğe sahiptir.

Normalde küçük müküler spiral arterlerin lümenlerinin artmasıyla, uteroplental dolaşımdaki yüksek direnç, düşük dirence çevrilmiş olur. Anormal trofoblast invazyonunun görüldüğü durumlarda, uteroplental dolaşımda yüksek empedanslı akım meydana gelir. Bunun sonucunda preeklampsi ve/veya SGA ortaya çıkabilir.

23. gebelik haftasında uterin arterlerin Doppler incelemesiyle gebelik komplikasyonları (preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, plasenta dekolmanı ve fetal ölüm) için tek basamaklı bir taramanın, ilerleyen haftalarda yetersiz plasentasyon nedeniyle 34.

hafta öncesinde doğum gerektiren ciddi komplikasyonların çoğunu belirlemede önemli olduğu bulunmuştur. En yüksek risk grubunda, yüksek ortalama uterin arter PI ve bilateral notch olduğu görülmüştür. Önemli olarak 34. gebelik haftasından önce kötü perinatal sonuçlar, plasenta dekolmanı ve fetal ölüm için negatif prediktif değerlerin %96-99'un üzerinde bulunmuştur.(80) 24.gebelik haftasında uterin arter Doppler incelemesi normal olan, risk grubunda olmayan populasyon preeklampsi, SGA, dekolman plasenta, ölü doğum, neonatal ölüm gibi kötü perinatal sonuçlar açısından düşük risk grubunda değerlendirilebilir.(81)

Tüm bu verilere bakıldığında uterin arter Doppler velosimetresinin, preeklampsi ve/veya SGA gelişimi açısından yüksek riskli populasyonu belirlemede etkin olduğunu görülmüştür. Ancak preeklampsi ve kötü perinatal sonuçları öngörmeye duyarlılık ve pozitif prediktif değerleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Kullanılan Doppler indekslerine bakılmaksızın uterin arter Doppler velosimetresinin düşük riskli populasyonlarda düşük-orta, yüksek riskli populasyonlarda düşük düzeyde preeklampsi öngörüsü değerini taşıdığı sonucu ortaya çıkmıştır.(82) Bu yüzden, uterin arter Doppler velosimetresinin klinikte rutin kullanımının desteklemediği sonucu çıkmaktadır. Ancak ikinci trimester uterin arter Doppler velosimetresinin, 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkan preeklampsi gelişimini öngörmeye orta-iyi düzeyde olduğu önemli bir noktadır. Bir diğer önemli avantajı, uterin arter Doppler velosimetresi %96-99 oranında yüksek negatif prediktif değere sahiptir.(83)

Preeklampsinin etiyolojisinde ilk trimesterdaki fizyolojik değişimlerin hatalı olmasından dolayı, preeklampsi öngörüsünde ilk trimester uterin arter Doppler velosimetresi incelenmesi önem kazanır. Ayrıca preeklampside klinik bulgular ortaya çıkmadan çok önce değişimler başlar. Ancak ilk trimester uteroplazental dolaşımında fizyolojik direnç artışı, uterin arter Doppler velosimetresi ile ilgili karışıklık yaratabilir. Tarama algoritmalarına bir ya da daha fazla belirteç eklenerek, uterin arter Doppler incelemesinin duyarlılığı ve prediktif değeri artırılabilir.

V- İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (IMA)

Albümin karaciğerde sentezlenen, 585 aminoasit kalıntısından oluşan, 6.5 kDa ağırlığında, yarı ömrü 19-20 gün olan, fizyolojik pH'da negatif yüklü, insan plazmasında

en bol bulunan proteindir.(84,85) 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasidinden meydana gelmiştir.

Serum albümin konsantrasyonunun normal değeri 3. 5–5. 3 g/dL dir. Damar içerisinde oluşturduğu onkotik basınç etkisiyle damar ve doku boşlukları arasındaki sıvı dengesinin sağlanması, östrojen, kortizol, tiroid hormonlarının, indirekt bilirubinin, çeşitli ilaçların (penisilin, warfarin vs..) ve toksik maddelerin taşınması, katyonların (Ca, Na ve K) bağlanması, serbest yağ asitlerinin karaciğere ve kas hücrelerine taşınması gibi birçok görevi vardır.(86)

Albümin molekülünün N-terminal bölgesi (amino ucu), özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi, nükleik asit, lipidler ve diğer proteinlerin yanı sıra, nikel, bakır, kobalt gibi iki değerlikli ağır metalleri bağlar.(87)

N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar, iskemi veya reperfüzyon sırasında oluşan serbest radikaller, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi durumlardır.(4,88) İskemi sonucu pH düşer ve hipo-oksiyasyon başlar. Hidroksil serbest radikaller üretildiğinde, albümin molekülünün N-ucu zarar görür ve iki değerlikli ağır metalleri bağlayamaz hale gelir. Albüminin hidroksil radikalinin etkisiyle N terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelmiş bu formuna, iskemi modifiye albümin (IMA) adı verilir.(4,89) IMA'nın serbest metallere olan bağlanma kapasitesi, normal serum albüminine göre oldukça düşüktür.(90)

IMA oluşumu için teoriler varsa da henüz tam kanıtlanamamıştır. Asidozla ilişkili iskemide, azalmış oksijene bağlı olarak hücrelerde anaerobik ortam oluşur ve laktik asit artar. Na-K ATPaz pompasının görev yapmaması sonucu ortamdaki ATP azalır. Normalde intrasellüler ortamda ya da kanda albümin, seruloplazmin, transferrin gibi taşıyıcılara bağlı olarak bulunan demir ve bakır, iskemi meydana geldiğinde dolaşıma salınır.(91) Dolaşımdaki indirgeyici maddelerle bakır, indirgenmiş bakır (+2 değerlikliden, +1 değerlikli bakıra dönüşür) formuna dönüşür ve oksijeni süperoksid radikallerine dönüştürür. Oluşan süperoksidler, süperoksid dismutaz enzimiyle hidrojen peroksit ve oksijene, hidrojen peroksit de katalaz enzimiyle su ve oksijene çevrilir. Bu reaksiyonlar Fenton reaksiyonları olarak adlandırılır ve zararlı okside metal iyonları ve hidroksil radikalleri artar.(92) N-terminal ucuna +2 değerlikli bakır bağlanan albümin, serbest hidroksil radikalleri tarafından hasara uğratılır. Böylece IMA oluşmuş olur.

Albüminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuştur fakat bu bölgelerin görevleri ve önemi net değildir.

İskemide birkaç dakika içinde düzeyi artmaya başlayan ve on dakika içinde kanda düzeyi saptanabilen hale gelen IMA, Food and Drug Administration (US FDA) tarafından düşük riskli hastalarda akut koroner sendromun dışlanmasında erken bir belirteç olarak kullanılması için onaylanmıştır.(5) Miyokardiyal hasarda; nekroz gelişmeden(93) ve dakikalar sonra yükselip, perfüzyon tekrar sağlanırsa bazal değerine 4-6 saat sonra döndüğü bulunmuştur.(94) FDA, miyokard iskemisi tanısında IMA'nın cut-off değerini ACB yöntemiyle >95 kU / L olarak belirlemiştir.

IMA'nın iskeminin şiddetini de gösterebileceği yönünde bulgular vardır(95) ancak iskemiye spesifik değildir. Bunun yanında iskemi için yüksek negatif prediktif değer ve duyarlılığa sahiptir.

IMA, Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış, spektrofotometrik olarak albumin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür.(87) Normal şartlarda kobalt, dolaşımında minimal düzeylerde albümine bağlanır. Hidroksil radikallerle zarara uğramış albumin, kobaltı bağlayamaz. Böylece IMA seviyeleri dolaylı olarak ölçülmüş olur. ACB testi, insan albüminin N-terminaline bağlanabilen hücre dışı kobaltı kantitatif olarak ölçer.(90) Yaklaşık 30 dakikada sonuç verir.

2 çeşit test mevcuttur: (4,96)

- 1- Manuel test (Cobas Fara® / Albumin Kobalt Binding® Testi): A.U., ABSU gibi abrosbans birimlerinde ölçüm verir.
- 2- Otomatik ticari test (RocheCobas Mira® Plus): kUI – 1 gibi farklı birimlerde sonuç verir.

Bunlardan başka ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), nadiren kullanılan bir yöntemdir.(11)

Bar-Or ve ark. (4) ve Bhagavan ve ark., (88) myokard iskemisi sırasında insan serum albümininin N-terminal ucunun kobalta bağlanmasında azaldığını bulmuşlardır.

Serbest kobalt seviyelerinin ölçülmesinde dithiothreitol (DTT) adı verilen reaktif kullanılır. 470 ila 500 nm arasında değişen bir spekturumda bir renk oluşturur.

Hastalardan alınan serum örneğine kobalt eklenir. Albümine bağlı olan kobalt, dithiothreitol ile reaksiyona girmez. Serbest kobalt, DTT ile boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür ve serbest kobalt miktarı, IMA değeri olarak belirlenir.(97) Albümine bağlı kobalt miktarı ve renk oluşumu arasında ters ilişki vardır.(98)

Kobalt için üç tane daha bağlanma bölgesi tanımlamıştır ve bunların iki tanesi N-terminal bölgeden daha yüksek bağlanma kuvvetindedir.

Ayrıca miyokard iskemisi, yağ asitlerinin salınımında artışa neden olur ve albümine bağlanan yağ asidi miktarı arttığı için albüminin kobalt bağlama yeteneği azalır. Bunun nedeni albümine yağ asidi bağlanmasının, kobalt bağlama bölgesi üzerinden negatif allosterik etkileşimle olmasındandır. ACB testinde karışıklığa neden olan bir diğer madde laktattır.

Serum örneği heparinize olmayan kapalı bir tüpe çekilmeli, 1 saat içinde santrifüj edilmelidir. Kan alındıktan sonra en fazla 5 saat bekletilmelidir. Ölçüm yapılırken dilüsyon olamamasına dikkat edilmelidir. Bu sırada bekleyecekse, cihaza girmeden önce + 4 ° C'de saklanmalıdır. Eğer uzun süre saklanacaksa, -20 ° C'de tutulmalı ve +4 ° C'de çözülmalıdır.(99) -20° C' de saklandığı zaman IMA değerleri stabildir fakat taze serum ile karşılaştırıldığında hafif yüksektir.(85)

Albümin değerleri normal düzeyde seyreden olgularda, IMA düzeyleri arasında önemli düzeyde farklılık yoktur. Albümine bağlı bir düzeltme ile beraber, IMA'nın duyarlılığı artacaktır. IMA düzeyinin daha doğru düzeyde saptanması için, toplam albümin seviyeleri 3 ila 5.5 g / dL arasında olmalıdır. Özellikle albümin seviyelerinin düşük olduğu durumlarda (<3.5 g / dL) IMA sonuçlarındaki değişim daha belirgindir.(100) Bu yüzden normal albümin değerleri, normal erişkin popülasyona göre düşük olan yenidoğan ve gebelerdeki çalışmalarda bu noktaya dikkat edilmelidir. Albümin seviyeleri 0 ile 6 g / dL arasında değişen numunelerdeki IMA değerleri, albüminin her 1 g / dL değişmesiyle birlikte ortalamadan % 37-48 sapma gösterir.(101) Albüminde 1 g/dL'lik bir değişiklik, IMA seviyesinde %2.6 oranında bir değişikliğe yol açmaktadır.(102)

IMA'nın konsantrasyonu yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermez. Normalde IMA total albuminin %1-2'si iken, iskemik durumlarda bu oran %6-8'dir.(87)

İskemi varlığı perinatolojide ciddi etkilere sahip olabileceği için bu alanda IMA düzeyleri ile ilgili çalışmalar önem kazanmaktadır.

Komplike olmayan gebelikte IMA

Komplike olmayan gebelikte IMA düzeyi ile ilgili ilk çalışma 2007 yılında Prefumo ve ark tarafından yapılmış olup, gebelik suprafizyolojik IMA düzeyleri ile ilgili ilk fizyolojik durum olarak tanımlanmıştır.(6) Diğer yapılan çalışmalarda da bu sonuca ulaşılmıştır.(103)

Embriyoyu oksidatif stresten koruma amacıyla endovasküler trofoblastlar, spiral arterlerin lümenine geçerek tıkaçlar oluşturur. Oluşan hipoksik ortam, gebelikte IMA düzeyinin artmasının sebebi olabilir. İlk trimesterin geç döneminde bu tıkaçlar ortadan kalktıktan sonra intervillöz aralıkta maternal kan dolaşmaya başlar. Artan oksijen konsantrasyonlarıyla beraber oksijen radikalleri, IMA düzeyinde artmaya sebep olabilir. Birinci trimesterdaki yüksek IMA düzeyi, oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülebilir. Hem gebelikte hem miyokard iskemisinde IMA düzeyleri artacağı için, gebelerde miyokard iskemisi tanısında IMA kullanırken yanlış pozitif sonuç görülebileceği unutulmamalıdır.

Gebelikteki IMA düzeyleri için referans değerlerinin daha büyük popülasyonlu çalışmalarla doğrulanması gerekir.

Komplike Gebeliklerde IMA

Preeklampside anormal trofoblastik invazyon sonucu ve spiral arterlerin lümenindeki anormal daralma nedeniyle plasental kan akımı azalır. Ayrıca spiral arterlerde oksidatif stresten koruyan tıkaçın ilk trimesterdan önce ortadan kalkmasıyla, maternal kan intervillöz aralığa girer ve oksidatif stres oluşur. Hipoksik bir ortam meydana gelir. Preeklampsili gebelerde hem IMA, (7,8) hem IMA/albumin(104) oranı yüksek bulunmuştur. Preeklampside IMA için cut-off değeri 0.31 ABSU olarak bildirilmiştir (%80 duyarlılık ve %77.8 özgüllük). IMA şiddetli preeklampside, hafif preeklampsiye göre daha yüksektir.(8)

Ayrıca preeklampsili gebelerden doğan fetusların kordon kanında, sağlıklı gebelere kıyasla IMA seviyeleri daha yüksek bulunan sonuçlar bildirilmiştir.(105)

Çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar çıkabilmektedir. Bunun nedenlerine bakıldığında, hem gebeliğin hem de preeklampsinin hemodinamik parametreleri değiştirmesi, albümin düzeylerindeki farklılıklar, IMA için farklı birimler kullanılması, hastalığın klinik spektrumunun geniş olması, az sayıda olgu sayılabilir. ACB testinde laktatın karışıklığa neden olması ve preeklampsili gebelerin plasentalarında pirüvat ve laktatın daha az sentezlendiği gösterilmesi(106) bir diğer etkidir. Bu yüzden IMA düzeyleri hesaplanırken, bu hastalar için düzeltilmelidir.

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)'da IMA düzeyleri yükselir.(9) Tip I diabetli hastalarda IMA özellikle ketoasidoz varlığında yüksek seyrederken, insülin tedavisinden sonra seviyesi düşer. IMA düzeyleri, Tip II diabetik olgularda tanı anında vasküler komplikasyonlar olmadan artmaz(105), oksidatif stresle beraber kronik hipoksinin görüldüğü durumlarda yükselir(98). Hastalığın ciddiyeti ile pozitif korelasyonu olan diabetik retinopati olgularda IMA düzeyi artmaktadır.(107) Tip II diabette, açlık plazma glukozu ile IMA seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(98) Ayrıca diabetik anne bebeklerinde kord kanında IMA düzeyleri yüksek bulunmuştur.(108)

Tüm bunlara bakıldığında maternal IMA düzeylerinin özellikle ilk trimesterde görülen oksidatif distres, hipoksik ortam, anormal plasantasyonla ilişkili olan preeklampsi, diabetes mellitus ve SGA ile komplike olan gebeliklerde, ilk trimester erken gebelik kayıpları ve tekrarlayan gebelik kayıplarında arttığı bulunmuştur. Ayrıca intrauterin hipoksida ve doğum asfiksisinde kordon kanı IMA seviyeleri artar. Yüksek kordon kanı IMA seviyeleri görülen yenidoğanları, iskeminin uzun dönem sonuçları açısından takip etmek gerekir.

GEREÇ- YÖNTEM

Çalışmamıza 2018/24 protokol numarası ile 16.4.2018 tarihinde, KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onay verilmesinin ardından başlandı. Çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji ünitesine gebe izlemi amacıyla başvuran, çalışmaya katılmaya gönüllü, çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş, 22-24. gebelik haftaları arasındaki gebeler üzerinde uygulandı. Çalışmaya,

- Kronik hipertansiyon
- Kronik böbrek hastalığı
- Kalp hastalığı
- Uterin anomali
- IVF gebelik
- Diabetes mellitus
- Çoğul gebelik
- Fetal büyüme kısıtlılığı
- Anöplöidi

tanılı gebeler dahil edilmedi.

Çalışma kriterine uygun gebelerin uterin arter kan akımları Doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Gebeler, uterin arter dalga formuna göre 4 gruba ayrıldı:

1. grup: Bilateral notch olmayan grup
2. grup: İpsilateral (plasental yüz ile aynı tarafta) notch olan grup
3. grup: Kontralateral (plasental yüz olmayan tarafta) notch olan grup
4. grup: Bilateral notch olan grup

Her grupta 30 gebe oluncaya kadar çalışmaya devam edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş, kilo, vücut kitle indeksi, gravida, parite, abort bilgileri kaydedildi. Gebeler doğuma kadar takip edildi ve bebeklerin doğum ağırlıkları, doğum şekli ile erken doğum (<37 hafta), erken membran rüptürü, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, ablatio plasenta, HELLP sendromu gibi komplikasyonlar kaydedildi.

Uterin Arter Doppler Velosimetresi İncelemesi

Gebeler mesanesi boş olacak şekilde, supin pozisyonda muayene masasına alındı. Ultrasonografiyle önce plasentanın konumu belirlendi. Sonra iliak fossada, uterin arterin external iliak arteri çaprazladığı nokta belirlendi. Prob bu çaprazlaşmanın 1-2 cm medialine, damar ile arasındaki açı en düşük olacak şekilde yerleştirildi. İnsonasyon açısı 15 derecede tutuldu. 100 Hz duvar filtresi kullanılarak ölçüm yapıldı. Bu şekilde her 2 uterin arter Doppler velosimetresi incelendi, plasenta ile ilişkisi ve notch var olup olmadığı değerlendirilip kayıt tutuldu.

İskemi Modifiye Albümin (IMA) Ölçümü

Gebelerden yaklaşık 5 ml kan alındı ve non-heparinize tüplere konuldu. Santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. -80 °C 'de muhafaza edildi.

Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

% 0.1'lik $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Çözeltisi: 25 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ hassas terazide tartıldı ve 15 mL distile su içeren behere ilave edildi. $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tamamen çözüldü, çözelti 25 mL'lik balon jøjeye aktarıldı ve hacmi distile su ile 25 mL'ye tamamlandı. Çözelti alüminyum folyo ile sarılı olan behere aktarıldı.

1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) Çözeltisi: 37.5 mg DTT hassas terazide tartıldı ve 15 mL bir miktar distile su içeren behere konuldu. Beher DTT tamamen çözülünceye kadar yavaşça çalkalandı ve çözelti 25 mL'lik balon jøjeye aktarıldı. Balon jojenin hacmi distile su ile 25 mL'ye tamamlandı. Çözelti alüminyum folyo ile sarılı olan behere aktarıldı.

% 0.9'luk NaCl: 9 g NaCl hassas terazide tartıldı ve bir miktar distile su (600 mL kadar) içeren behere eklendi. NaCl tamamen çözüldükten sonra çözelti 1 L'lik balon jöjeye aktarıldı ve hacim distile su ile 1 L'ye tamamlandı.

IMA Ölçümü

IMA seviyelerini belirlemek için albumin kobalt bağlama testinden faydalanıldı, albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirilen kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi.(4) 200 µL serum örneği plastik küvetlere eklendi. Üzerlerine %0.1'lik 50 µL CoCl₂.6H₂O ilave edildi ve hafifçe çalkalandı. Albüminin yeterli kobalt bağlamasını sağlamak amacıyla 10 dakika beklenildi. Renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) eklendi. 2 dakika beklendikten sonra reaksiyonunu durdurmak amacıyla %0.9'luk NaCl'den 1 mL eklendi ve reaksiyonun durdurulması sağlandı. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada 50 µL 1.5 mg/mL'lik DTT yerine 50 µL distile su konarak DTT'siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede 470 nm dalga boyunda ölçülerek kaydedildi. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi cinsinden (ABSU) verildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 21 programı kullanıldı. Demografik özelliklere yönelik veriler için yüzde ve frekans analizleri yapıldı. Verileri değerlendirirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, nicel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında independent T testi ve Bonfreroni düzeltmesi ile ANOVA testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p <0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Gebeler uterin arter doppler velosimetresi incelemesi sonucunda bilateral notch saptanmayan, bilateral, ipsilateral (plasenta ile aynı tarafta), kontralateral (plasentanın karşı tarafında) notch olanlar olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Her grupta 30 gebe olmak üzere çalışmaya toplam 120 gebe dahil edildi. Çalışma grubundaki gebelerin demografik verileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Çalışma Gruplarındaki Gebelerin Demografik Verileri

	Notch (-) (n:30)	İpsilateral Notch (n:30)	Kontralateral Notch (n:30)	Bilateral Notch (n:30)	p
Yaş	31.37 ± 5.02	29.90 ± 6.14	31.13 ± 5.98	33.53 ± 4.86	>0.05
Gravida	2 (1-6)	2 (1-7)	3 (1-7)	2 (1-7)	>0.05
Parite	2 (1-4)	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (0-5)	>0.05
Abortus	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-3)	>0.05
Bmi	32.69 ± 5.61	29.22 ± 5.44	31.36 ± 4.14	32.26 ± 4.22	>0.05

Yaş, Bmi verileri ortalama ± standart sapma olarak, Gravida, Parite, Abort medyan (minimum-maksimum) değer olarak hesaplandı

Bilateral notch saptanmayan grupta (n:30) 5 olguda GHT, 6 olguda GDM, 4 olguda preeklampsi, 2 olguda erken doğum vardı. GDM tanılı hastaların kan şekeri 1 olguda insülinle diğerleri ise diyetle regüle idi. Diyetle regüle GDM tanılı 1 gebeye preeklampsi eşlik ediyordu. 18 gebede maternal komplikasyon saptanmadı.

Bilateral notch bulunan grupta (n:30) 3 olguda preeklampsiye eşlik eden diyetle regüle GDM, 1 olguda GHT eşlik eden insülinle regüle GDM, 1 olguda GHT, 3 olguda diyetle regüle GDM, 5 olguda preeklampsi, 2 olguda spontan erken doğum, 1 olguda HELLP sendromu vardı. Spontan erken doğumların 1 tanesine preeklampsi eşlik ediyordu. 14 gebede maternal komplikasyon gelişmedi.

Kontralateral notch bulunan grupta (n:30) 1 olguda GHT, diyetle regüle GDM ve spontan erken doğum, 4 olguda diyetle regüle GDM, 1 olguda EMR nedeniyle erken

doğum, 3 olguda spontan erken doğum, 1 olguda proteinürinin eşlik ettiği spontan erken doğum vardı. 20 gebede maternal komplikasyon gelişmedi.

İpsilateral notch bulunan grupta (n:30) 1 olguda GHT, 2 olguda diyetle regüle GDM eşlik eden GHT, 5 olguda diyetle regüle GDM, 1 olguda insülinle regüle GDM eşlik eden erken doğum, 8 olguda preeklampsi, 1 olguda preeklampsinin eşlik ettiği spontan erken doğum, 1 adet spontan erken doğum vardı. 11 gebede maternal komplikasyon gelişmedi.

En yüksek preeklampsi oranı ipsilateral notch (%40) ve bilateral notch (%36.7) olan gruptaydı. En az preeklampsi oranı kontralateral notch (%6.7) olan grupta idi. Bilateral notch saptanmayan gebelerde preeklampsi oranı %13.3 idi. Gruplardaki maternal komplikasyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Gruplar Arasında Maternal Komplikasyonlar ve Oranları

	Notch (-) (n:30)	İpsilateral Notch (n:30)	Kontralateral Notch (n:30)	Bilateral Notch (n:30)	P
GDM	6 (%20)	7 (%26.7)	5 (%16.7)	7 (%23.3)	>0.05
Erken Doğum Tehdidi	4 (%13.3)	5 (%16.7)	9 (%30)	5 (%16.7)	>0.05
Erken Doğum	2 (%6.7)	3 (%10)	6 (%20)	2 (%6.7)	>0.05
Preeklampsi	4 (%13.3)	12 (%40)	2 (%6.7)	11 (%36.7)	>0.05

Veriler yüzde olarak hazırlandı, $p < 0.05$ anlamlı.

Maternal serum IMA düzeyi, en yüksek bilateral notch bulunan gebelerde idi (0.771 ± 0.100). En düşük maternal serum IMA düzeyi bilateral notch olmayan gruptaydı (0.701 ± 0.075). Kontralateral notch bulunan grupta (0.742 ± 0.075), ipsilateral notch bulunan gruptan (0.730 ± 0.060) daha yüksekti.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında bilateral notch olan grupta, bilateral notch olmayan gruba göre, maternal serum IMA düzeyi anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.005$). Bilateral notch olan gruptaki maternal serum IMA değerleri, ipsilateral ve

kontralateral notch bulunan gruba göre daha yüksekti ancak fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırasıyla $p=0.288$, $p=0.947$). Kontralateral notch bulunan gruptaki maternal serum IMA değerleri, ipsilateral notch bulunan gruptan yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gebe grupları arasındaki maternal serum IMA düzeyleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Gebe Grupları Arasında Maternal Serum IMA Düzeyleri ve Uterin Arter Doppler Bulguları

Gruplar	Notch (-) (n:30)	İpsilateral Notch (n:30)	Kontralateral Notch (n:30)	Bilateral Notch (n:30)	p
Serum IMA Düzeyi	0.701 ± 0.075	0.730 ± 0.060	0.742 ± 0.075	0.771 ± 0.100	0.009

Veriler ortalama ± standart sapma olarak hesaplandı.

Sezaryen doğum oranı %86.7 ile en yüksek bilateral notch olan grupta saptandı. Onu %80 ile ipsilateral notch olan grup ile bilateral notch olmayan grup takip etti. En az görülen grup %63.3 ile kontralateral notch olan gruptu. Bilateral notch olan grupta 23 gebe güven vermeyen fetal durum, 1 gebe HELLP sendromu, 1 gebe ilerlemeyen eylem, 1 gebe makat presentasyon nedeniyle sezaryene alındı. İpsilateral notch olan grupta 19 gebe güven vermeyen fetal durum, 2 gebe geçirilmiş sezaryen, 1 gebe plasenta previa, 1 gebe ilerlemeyen eylem, 1 gebe makat presentasyon nedeniyle sezaryene alındı. Bilateral notch olmayan grupta 6 gebe güven vermeyen fetal durum, 11 gebe geçirilmiş sezaryen, 5 gebe ilerlemeyen eylem, 2 gebe makat presentasyon nedeniyle sezaryene alındı. Kontralateral notch olan grupta 8 gebe güven vermeyen fetal durum, 9 gebe geçirilmiş sezaryen, 1 gebe ilerlemeyen eylem, 1 gebe makat presentasyon nedeniyle sezaryene alındı.

Yenidoğan ağırlıklarına bakıldığında ortalama ağırlığı bilateral notch olan grupta en düşüktü (2204.00 ± 1233.80). Sonrasında sırasıyla, ipsilateral notch olan grup (2348.67 ± 829.90) ve bilateral notch olmayan (2918.67 ± 888.50) grup geliyordu. En yüksek ortalama yenidoğan doğum ağırlığı kontralateral notch olan grupta idi (3111.00 ± 541.56). Gruplardaki doğum şekli oranları ve yenidoğan ağırlıkları ortalaması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Gruplar Arasındaki Doğum Şekli Oranları ve Yenidoğan Ağırlıkları Ortalaması

Doğum Şekli	Notch (-) (n:30)	İpsilateral Notch (n:30)	Kontralateral Notch (n:30)	Bilateral Notch (n:30)	p
Vajinal Doğum	%20	%20	%36.7	%13.3	>0.05
Sezaryen	%80	%80	%63.3	%86.7	>0.05
Yenidoğan Ağırlığı (Gram)	2918.67 ± 888.50	2348.67 ± 829.90	3111.00 ± 541.56	2204.00 ± 1233.80	>0.05

Doğum şekli yüzde olarak verildi, yenidoğan ağırlığı verileri ortalama ± standart sapma olarak hesaplandı, p<0.05 anlamlı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada midtrimester uterin arter Doppler velosimetresi incelemesinde notch varlığı ile maternal serum IMA düzeyleri ile bunların preeklampsi ve perinatal sonuçlarla ilişkisini araştırdık. Bilateral notch olan olgularda, ortalama maternal serum IMA düzeyi ve preeklampsi görülme oranlarının daha yüksek olduğunu gösterdik.

Preeklampsi maternal, fetal mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan, sebebinin ve etiyopatogenezinin net bilinmediği, gebeliği komplike eden bir hastalıktır. Üzerinde durulan etiyolojilere bakıldığında en çok spiral arterlerin anormal trofoblast invazyonu ile beraber, fizyolojik olarak spiral arterlerin lümeninin genişlememesi sonucunda uteroplazental dolaşımında yüksek dirençli akım oluşması ve kan akımının azalması olduğu görülür. Endotelde oluşan iskemi-reperfüzyon tipi hasar, intervillöz mesafede oluşan hipoksi, artan oksidatif distres ve serbest radikaller, bir diğer ileri sürülmüş hipotezdir.(109) Etiyolojide suçlanan bu ve diğer sebeplerin, gebeliğin ilk trimesterinde, yani preeklampsi kliniği çıkmadan çok önce meydana geldiği düşünülmektedir. Günümüz için kesin tedavisi doğum olan preeklampsi hastalığının öngörüsü bu nedenle önemlidir.

Preeklampsili olgularda uterin arter Doppler velosimetresi incelemelerinde, spiral arterlerdeki daralma nedeniyle yüksek dirençli akım, uterin arterde persistan notch ve/veya Doppler indekslerinde artış saptanmıştır. Bu yüzden uterin arter Doppler velosimetresinin, preeklampsi öngörüsünde kullanabileceği düşünülmüştür. Plasenta yerleşim yeri, her iki uterin arter Doppler velosimetresinde farklılığa neden olabilir. Ancak uterin arter incelemesinin arkuat ve subplasental damarlardan farklı olarak avantajı, uteroplazental vasküler yataktaki dirençler toplamını yansıttığı için toplam perfüzyonu daha net göstermesidir. Plasentanın yerleştiği tarafta Doppler indeksleri daha düşüktür. Plasenta ile aynı tarafta olan uterin arterdeki bir anormal dalga formu, gebeliğin hipertansif hastalığının öngörüsü için daha doğru bilgi verir. Gebeliğin 24-26. haftalarından sonra, plasentanın yerleştiği tarafta karşı taraf arasında uterin arter S/D oranı farkı ve diastolik notch kaybolmalıdır.(71) 24-26. gebelik haftasından sonra görülen notch, fizyolojik değildir. Biz çalışmamıza, uterin arterde notch varlığı araştırmak için; 24. gebelik haftasındaki gebeleri dahil ederek, 24. gebelik haftasına kadar görülebilecek, sonrasında persiste etmeyecek notchları dışlamayı hedefledik. Uterin arterde tek taraflı notch olan grupları, plasenta ile

olan ilişkisine göre ipsilateral ve kontralateral olarak gruplandırılarak, plasentanın uterin arter dalga akış formlarına ve perinatal sonuçlara etkisini araştırdık.

Preeklampsinin öngörüsü için çok çeşitli araştırmalar yapılmış, ancak ideal bir tarama testi geliştirilememiştir. Tarama algoritmalarına eklenen belirteçlerle beraber, duyarlılığın ve prediktivitenin arttırması hedeflenmiştir. Zimmermann ve arkadaşları,(62) gebeliğin hipertansif hastalıkları ve IUGR açısından riskli 175 gebe ve risk faktörü olmayan 172 gebe üzerinde, 21-24 gebelik haftaları arasında yaptıkları çalışmada, preeklampsi ve IUGR öngörmede, uterin arter Doppler velosimetresi incelemesinin, yüksek riskli grup için prediktif değerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bilateral notch, preeklampsi ve IUGR öngörüsü açısından, unilateral notch'a göre daha üstün bulunmuştur. Uterin arter Doppler velosimetre incelemesinin, düşük riskli grup için prediktif değerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Uterin ve uteroplasental dolaşımın patolojik Doppler velosimetresi incelemesi, yüksek riskli grupta preeklampsi ve/veya IUGR'ın güçlü bir belirleyicisidir. Albaiges ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,(80) 23. gebelik haftasında uterin arterlerin Doppler incelemesinin, 34. hafta öncesinde doğum gerektiren ciddi perinatal komplikasyonları öngörebileceği ve negatif prediktif değerinin %96-99'un üzerinde olduğu bulunmuştur.

Preeklamptik gebelerde maternal ve fetal komplikasyon riskini belirleme açısından uterin arter Doppler incelemesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Van Asselt ve arkadaşları,(110) 28 adet şiddetli özellikleri olan, 80 adet şiddetli özellikleri olmayan, toplam 108 preeklamptik gebede uterin arter ve umbilikal arter Doppler incelemesi yapmıştır. Bu çalışmada gebelerin SGA bebek doğurma oranları, uterin arterde tek taraflı notch varsa 8 kat, bilateral notch varsa 10 kat artmış olarak bulunmuştur. Bilateral notch varlığında sezaryen riski ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı riskinin de 4 kat arttığı saptanmıştır.

Plasenta yerleşim yeri her iki uterin arter Doppler indekslerinde farklılıklara neden olabileceği için, uterin arter Doppler velosimetresi incelemesi yapılırken her iki uterin arterde ölçüm yapılmalıdır. Plasentanın yerleştiği taraftaki anormal uterin dalga formu, gebeliğin hipertansif hastalıklarının öngörüsü için daha net bilgi verir. Bizim çalışmamızda da preeklampsi oranı en sık sırasıyla, ipsilateral notch olan ve bilateral notch olan grupta

izlendi (%40, %36.7). Bilateral notch olmayan grupta preeklampsi görülme oranı %13.3 ile bilateral ve ipsilateral notch olan gruptan düşük saptandı.

Contro ve arkadaşlarının yaptığı unilateral artmış uterin arter rezistansı, plasental yerleşim yeri ve gebelik sonuçları üzerine yaptığı çalışmada ise, unilateral artmış uterin arter empedansı olan ancak PI değeri normal olan gebelerde, obstetrik ve perinatal komplikasyonlar gelişme ihtimalinin daha yüksek olmadığı görülmüştür. Ayrıca bu hastalar arasında olumsuz gebelik sonuçlarının görülme sıklığı, plasental yerleşim yerinden etkilenmemiş görünmektedir. Unilateral anormal uterin arter Doppler incelemesi, lateral plasental yerleşim yeri olan gebelerde izlenebilir. Ancak plasenta implantasyonuna kontralateral damarda normal olarak bulunanlarda, plasental yerleşim yerinin uzağında olan uterus vasküler yatağına azalmış trofoblastik istila yaygın olarak kabul edilen bir açıklamadır. Buna göre plasenta ile aynı taraflı uterin arterde belirgin bir direnç azalması görülür, bu telafi edici etki nedeniyle lateral plasentalı gebelerde ortalama uterin arter empedansı genellikle normal sınırlar içindedir. Tek taraflı anormal uterin arter Doppler bulguları olan gebelerde ortalama PI değeri normal ise normal obstetrik ve perinatal sonuçlar beklenmektedir. Plasenta lokasyonunun lateral olduğu durumlarda gebelik sonucunun plasental lokasyondan etkilenmediği bildirilmiştir.(110)

İskemi modifiye albümin (IMA), albüminin hidroksil radikalinin etkisiyle N terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelmiş formu olup, hipoksi, asidoz ve oksidatif distres oluşan ortamları dolaylı olarak gösteren bir belirteçtir. Akut koroner sendrom tanısında, Food and Drug Administration (US FDA) tarafından erken bir belirteç olarak onaylanmıştır.(5) Preeklampsi ve ilişkili perinatal komplikasyonların etiyolojisinde hipoksi ve oksidatif distres olması nedeniyle, IMA'nın bu alanda kullanılabileceği gündeme gelmiştir. IMA seviyelerinin; pulmoner emboli,(112) zayıf glisemik kontrollü Tip 2 Diabetes Mellitus,(98) travma,(113) akut dekompanse kalp yetmezliği,(114) karaciğer yetmezliği, akut stroke, mezenter iskemisi, enfeksiyon, neoplazm, sistemik skleroz,(115) derin ven trombozu, böbrek hastalığı gibi durumlarda da arttığı gösterilmiştir.(87,116,117) Maraton koşucularında yapılan bir çalışmada, ağır egzersiz sonrası 24-48 saatte yükselme bildirilmiştir.(118) Buna karşılık, sepsis, kas iskemisi ve böbrek yetmezliği gibi artan laktat konsantrasyonları ile IMA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(119,120).

Gafsou ve arkadaşlarının (104) 22 gebe olmayan, 19 sağlıklı gebelik ve 20 preeklampitik gebeliği olan kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada, maternal serum IMA/albümin oranının sağlıklı gebelerde gebe olmayan kadınlara göre arttığını, hem maternal serum IMA hem maternal serum IMA/albümin oranının, preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır. Böylece maternal serum IMA'nın, preeklampsinin biyolojik belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Dsouza ve arkadaşları (7) 18 şiddetli özellikli olan, 32 şiddetli özellikli olmayan, toplam 50 preeklampitik gebe ve 50 sağlıklı gebe üzerinde çalışma yapmıştır. Preeklampside hem maternal serum IMA, hem de IMA/albümin oranı düzeyleri, sağlıklı gebelere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca preeklampsinin şiddeti ile maternal serum IMA düzeyleri arasında korelasyon mevcuttu. Maternal serum IMA ve albümin düzeyleri arasında negatif, maternal serum IMA/albümin oranı ile fetal doğum ağırlığı arasında zayıf negatif korelasyon bildirmişlerdir.

Üstün ve arkadaşları (8) 18 şiddetli özellikli, 18 şiddetli özellikli olmayan toplam 36 preeklampitik gebeyle, 18 sağlıklı gebeyi karşılaştırmıştır. Hem şiddetli özellikli olan hem şiddetli özellikli olmayan her 2 grupta, maternal serum IMA düzeyi, sağlıklı gruba göre yüksek bulundu. Ayrıca maternal serum IMA düzeyleri, preeklampsinin şiddetiyle pozitif korelasyon gösteriyordu. Preeklampside IMA cut-off değeri, %80 duyarlılık ve %77.8 özgüllük ile 0.31 ABSU olarak belirlendi. Bizim çalışmamızda da maternal serum IMA düzeylerine bakıldığında, en yüksek düzeyin bilateral notch bulunan grupta, sonrasında sırasıyla kontralateral, ipsilateral notch olan gruplarda olduğu görüldü. En düşük maternal serum IMA düzeyi bilateral notch olmayan grupta izlendi. Bilateral notch olan grupta, bilateral notch olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik vardı ($p=0.005$).

Papageorghiou ve ark. çalışmasında, daha sonra preeklampsi gelişen gebelerde sağlıklı gebelere kıyasla, ilk trimesterde IMA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu.(121) Preeklampsi kliniği çıkmadan önce IMA seviyelerinin artması, hastalığı öngörme açısından önemlidir.

Rossi ve ark. yaptığı bir çalışmada, SGA'lı fetüsü olan gebeliklerin 11.-14. haftalarında doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (AGA) olan gebelere göre IMA düzeyi yüksek bulunmuştur.(10) Başka bir çalışmada gebeliğin üçüncü trimesterindeki SGA

fetuslu gebelerdeki IMA düzeyleri, gebelik yaşına göre normal ağırlıkta fetusu olan gebelerden farklı değildi.(122) Bunun sebebi, SGA kliniği ortaya çıkmadan birinci trimesterdaki oksidatif stres ve anormal plasentasyon olabilir.

IMA düzeyi ultrasonografide fetal kardiyak aktivite yokluğu veya fetal nod yokluğu olan kadınlarda, sağlıklı gebe kadınlara göre anlamlı derecede yüksektir. Erken gebelik kaybı olan olgularda oksidatif stresin artmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Cengiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ilk trimesterde erken gebelik kaybı açısından IMA için prediktif cut-off değeri >163 ng/mL (sensitivitesi %75, spesifitesi %55) olarak bulunmuştur.(11)

İlk trimesterdaki tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar, sağlıklı ilk trimester gebelerle karşılaştırdıklarında hem IMA hem düzeltilmiş IMA değerlerinin daha yüksek olduğu, ancak albümin düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür.(12,13) Her ne kadar iskemik bir ortamın neden olduğu anormal plasentasyondan dolayı bu sonuçlar görülmüş olabilse de abortusun kendisiyle de ilişkili olabileceği için bu konuda net bir sonuca ulaşılması zordur.(11)

Ma ve arkadaşlarının (9) ikinci trimesterde diyet ve insülin tedavisi alan GDM tanısı olan gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada, GDM tanısı olan gebelerin kontrol sağlıklı gebe grubuna göre maternal serum IMA düzeylerinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. IMA düzeyleri ile serum glukoz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Glisemik kontrol ile beraber 6 haftada IMA düzeylerinde anlamlı derecede azalma izlenmiştir.

Vergani ve arkadaşları (123) fetal büyüme kısıtlılığı (karın çevresi 10 persantilin altında) olan gebelerde uterin arter Doppler velosimetresi incelemesi yapmışlar, anormal Doppler bulgusu olarak, bilateral uterin notch ve/veya ortalamama $RI>0.58$ olarak belirlemişlerdir. Doğum haftalarına bakıldığında, anormal uterin arter Doppler bulgusu olan grupta, daha erken haftalarda doğum gerçekleşti (37.7 ± 2.0 'a karşılık, 38.8 ± 1.6 hafta). Düşük doğum ağırlığı persantilleri saptandı (4.8 ± 5.1 'e karşılık 9.3 ± 10.2). Anormal uterin arter Doppler bulguları olan grupta, özellikle güven vermeyen fetal durum nedeniyle daha sık sezaryen doğum saptandı. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, anormal Doppler bulguları olan grupta fazlaydı ve bu sadece düşük doğum ağırlığı ile ilişkili değildi. Bizim çalışmamızda sezaryen doğum oranı en fazla bilateral notch olan gruptaydı

(%86.7). Bunu %80 ile ipsilateral ve bilateral notch olmayan grup takip ediyordu. En az sezaryen oranı %63.3 ile kontralateral olan notch gruptaydı. Ortalama yenidoğan doğum ağırlıkları, en düşük bilateral notch olan grupta idi. Bunu, ipsilateral notch olan grup takip etti.

Anormal uterin arter Doppler velosimetresinde güven vermeyen fetal iyilik hali testleri nedeniyle daha sık sezaryen ile doğum, erken doğum, SGA, artmış yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı görülmüştür.(123) Çalışmamızda gebelik komplikasyonları olarak gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, HELLP sendromu, ablatio plasenta, erken doğum olarak belirlediğimiz komplikasyonların gelişmediği gebe sayılarını karşılaştırdık. Komplikasyon gelişmeyen gebe sayısı, 11 gebe ile ipsilateral notch bulunan grupta en azdı. Onu sırasıyla 14 gebe ile bilateral notch bulunan grup ve 18 gebe ile bilateral notch bulunmayan grup takip etti. Komplikasyon gelişmeyen gebe sayısı, 20 gebe ile kontralateral notch bulunan grupta en fazlaydı.

Gebelik haftalarının aynı olmaması, kullanılan teknik (CW, PW veya renkli Doppler), anormal akım hızı dalga formları için tek bir tanım bulunmaması, sonuç kriterleri arasında standardizasyonun olmaması nedeniyle uterin arter Doppler velosimetresinin, preeklampsi saptama duyarlılığı oldukça değişkendir.(62) Preeklampi için pozitif prediktif değerler düşük riskli popülasyonda %2 ila %50, yüksek riskli popülasyonlarda %17 ila % 70 aralığında bildirilmektedir. SGA için bu oranlar düşük riskli popülasyonda duyarlılık %0 ila %87, pozitif prediktif değer %0 ila %54 aralığındadır. Düşük riskli popülasyonlarda uterin arter Doppler indekslerinin duyarlılık ve özgüllük bakımından sırasıyla %34 ila %93 arasında değişmektedir. Preeklampsinin en iyi belirleyicileri, gebelik haftasına göre PI değerinde artma ve bilateral notch olarak saptanmıştır. Özgüllükleri yüksektir ancak duyarlılıkları nispeten daha azdır.(80) Erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde uterin arter Doppler velosimetresini değerlendiren çalışmalarda; uterin arter Doppler velosimetresi, 34. gebelik haftasından önce preeklampsi gelişiminin öngörüsünde orta-iyi düzeydedir.(82) Yüksek riskli popülasyonlar için tüm uterin arter Doppler indekslerinin zayıf öngörü değeri vardır. Notch, PI veya RI kombinasyonları yapıldığında bile öngörü değerinin artmadığı görülmüştür.(82)

Sonuç olarak, bilateral notch olan grupta, notch saptanmayan gruba göre maternal serum IMA düzeyini anlamlı derecede yüksek bulduk. En yüksek preeklampsi oranı,

ipsilateral ve bilateral notch olan grupta idi. Tüm bunların ışığında, preeklampsi öngörüsü için uterin arter Doppler velosimetresi ile birlikte maternal serum IMA düzeylerinin kombine edilerek kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bunun için çok sayıda prospektif ve geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



SONUÇLAR

1. Maternal serum IMA düzeyi, en yüksek bilateral notch bulunan gebelerdeydi. En düşük maternal serum IMA düzeyi notch saptanmayan gruptaydı. Maternal serum IMA düzeyi, kontralateral notch bulunan grupta, ipsilateral notch bulunan gruptan daha yüksekti.
2. Maternal serum IMA düzeylerine bakıldığında bilateral notch olan grupta, notch saptanmayan gruba göre anlamlı derecede yükseklik vardı ($p=0.005$). Bilateral notch olan gruptaki maternal serum IMA değerleri, ipsilateral ve kontralateral notch bulunan gruba göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.288$, $p=0.947$). Kontralateral notch bulunan gruptaki maternal serum IMA değerleri, ipsilateral notch bulunan gruptan yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1.0000$).
3. En yüksek preeklampsi oranı ipsilateral notch ve bilateral notch olan gruptaydı. En az preeklampsi oranı kontralateral notch, sonrasında notch saptanmayan grupta izlendi.
4. Yenidoğan ağırlıklarına bakıldığında ortalama ağırlığın en düşük olduğu grup bilateral notch olan gruptu. Sonrasında sırasıyla, ipsilateral notch olan grup ve notch saptanmayan gruptu. En yüksek ortalama yenidoğan doğum ağırlığı kontralateral notch olan grupta idi.
5. Sezaryen doğum oranı, bilateral notch olan grupta en yüksek idi.
6. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, HELLP sendromu, erken doğum komplikasyonları en fazla oranda ipsilateral ve bilateral notch saptanan gruptaydı. Bilateral notch grubunda bulunan 1 gebede HELLP sendromu gelişmişti.

KAYNAKLAR

1. Prof Khalid S Khan MRCOG, Daniel Wojdyla MSc, Lale Say MD, Dr A Metin Gülmezoglu MD, Paul FA Van Look MD, The Lancet Volume 367, Issue 9516, 1–7 April 2006, Pages 1066-1074.
2. Berg CJ, Mackay AP, Qin C, Callaghan WM. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States 1993-1997 and 2001-2005 *Obstet Gynecol* 2009; 113:1075-81.
3. A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers*, 15 (8) (2010), Pages 655-662.
4. D. Bar-Or, E. Lau, J.V. Winkler Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*, 19 (2000), pp. 311-315.
5. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem*. 2003;40(Pt 2):156-160.
6. F. Prefumo, D.C. Gaze, A.T. Papageorghiou, P.O. Collinson, B. Thilaganathan. First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. *Hum Reprod*, 22 (7) (2007), pp. 2029-2032.
7. J.M. D'souza, V.R. Pai, S. Harish, C. Shriyan, N. D'souza. IMA and IMAR in serum and saliva of preeclampsia—a preliminary study. *Hypertens Pregnancy*, 33 (4) (2014), pp. 440-448.
8. Y. Ustun, Y. Engin-Ustun, O. Ozturk, I. Alanbay, H. Yaman. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *J Maternal Fetal Neonatal Med*, 24 (3) (2011), pp. 418-421.
9. S.G. Ma, W.N. Yu, Y. Jin, B. Hong, W. Hu. Evaluation of serum ischemia-modified albumin levels in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*, 28 (11) (2012), pp. 837-840.
10. A. Rossi, N. Bortolotti, S. Vescovo, I. Romanello, L. Forzano, A.P. Londero, et al. Ischemia-modified albumin in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 170 (2) (2013), pp. 348-351.
11. H. Cengiz, H. Dagdeviren, A. Kanawati, S. Suzen Çaypinar, A. Yesil, M. Ekin, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in early pregnancy loss. *J Maternal Fetal Neonatal Med*, 18 (September) (2015), pp. 1-4.

12. G. Lippi, M. Montagnana, G.L. Salvagno, G.C. Guidi. Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med*, 45 (2) (2007), pp. 261-262.
13. S. Özdemir, A. Kıyıcı, O. Balci, H. Göktepe, H. Çiçekler, Ç. Çelik. Assessment of ischemia-modified albumin level in patients with recurrent pregnancy loss during the first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 155 (2) (2011), pp. 209-212.
14. Roberts Jm M. Pregnancy related hypertension: Creasy RK , Resnik R., *Maternal-Fetal Medicine*. 5 th ed. Philadelphia: WB Saunders company, 2004:859-99.
15. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122-1131.
16. Moller B, Lindmark G: Eclampsia in Sweden. 1976- 1980. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 65:307, 1986 2. Richards AM, Moodley J, Graham Di: Active management of the unconscious eclamptic patient. *Br.J.Obstet Gynecol* 93:554. 1986.
17. Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, et al. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 89:561-8.
18. Baha M. Sibai. Hypertension. (In): Gabbe SG , Niebly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and problem pregnancies* 4 th ed. Churchill Livingstone, 2002:945-1004.
19. Sibai BM, Ramadan BK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6.
20. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol* 2006; 16: 315- 320.
21. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol* 2007; 31(3): 135-141.
22. Von Dadelszen P and Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81: 642-8.
23. Einarsson JI, Sangi-Hayhpeykar H and Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1241-43.
24. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002; 359: 673-74.

25. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001, 20; 357(9251): 209-15.
26. 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.
27. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetric.* 21 st Edition. New York, McGraw-Hill 2001; Chapter 24.
28. Fox H. The placenta in pregnancy hypertension. In: Rubin PC, ed. *Handbook of hypertension, volume 10: hypertension in pregnancy.* New York, Elsevier, 1998: 16-37.
29. Hustin J, Schaaps JP (1987) Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 157, 162–168.
30. Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-Reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Med Rev* 2003; 14: 297–117.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99, 159.
32. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 2: 93-99.
33. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 435-447.
34. Ylikorkala O, Viinikka L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynecol.* 1992; 6:809-27. 29-Meagher EA, FitzGerald GA. Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension. *Circulation.* 1993; 88: 1324-33.
35. Redman CWG, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2008; 29 Suppl A: S73-77.
36. Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986, 93:898-908.
37. Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker CD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(3):349-53.

38. Hofmeyr GJ, Roodt A, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia--a systematic review. . S Afr Med J. 2003; 93(3):224-8.
39. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. N Engl J Med. 1997, 10;337(2):69-76.
40. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. Am. J. Obstet. Gynecol 2011; 204(6): 503–512.
41. Moutquin JW, Rainville C: A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol;1985;151:19.
42. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL. Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGrawHill 2001; p:567-609.
43. Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi(abstract) 2001 Dec;36(12):734-7.
44. Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2001;20(1):79-87.
45. Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia.II.clinical significance of laboratory findings. Obstet Gynecol 1990;59:153.
46. Ahmet Y, van Idde Kinge B, Paul C, Sullivan MHF, Elder MG: Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and preeclampsia. Br. J. Obstet. Gynaecol. 100:216 1993.
47. 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.
48. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. Gynecol Endocrinol 2002 Oct;16(5):365-72.
49. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. Obstet Gynecol 2002 Feb;99(2):267-74 47.

50. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Oct;71(1):7-11.
51. D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, de Kretser DM, Wallace EM, Petraglia F. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *J Endocrinol* 2000 Apr;165(1):157-62.
52. Buhimschi CS, Baumbusch MA, Dulay AT, Lee S, Wehrum M, Zhao G, Bahtiyar MO, Pettker CM, Ali UA, Funai EF, Buhimschi IA. The role of urinary soluble endoglin in the diagnosis of preeclampsia: comparison with soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio. *BJOG*. 2010;117(3):321-30.
53. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005.
54. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Sep;78(8):675-80.
55. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. Anatomy of the reproductive tract of women, In: Williams Obstetrics. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1993:57.
56. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967;93(2):569-79.
57. Stuart B, Drumrn J, Fitzgerald DE, et al. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:780-785.
58. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. in: Pourcelot L, ed. *Seminaire INSERM*. Paris: Editions INSERM; 1974:213-240.
59. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, et al. Reference Ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):128-32.
60. Bower S, Kingdom J, Campbell S. Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Doppler flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(4):260-4.
61. Irion O, Masse J, Forest J-C, Moutquin J-M. Peak systolic over proto-diastolic ratio as an objective substitute for the uterine artery notch. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103(10):993-9.

62. Zimmermann P, Eiriö V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(5):330-8.
63. Joern H, Klein A, Kuehlwein H, Rath W. Critical comparison of indices and threshold values for assessing placenta performance using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997;23(8):1179-83.
64. Santolaya-Forgas J. Physiology of the menstrual cycle by ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1992;11(4):139-42.
65. Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod* 1988;3(6):721-6.
66. Deutinger J, Rudelstorfer R, Bernaschek G. Vaginosonographic Doppler velocimetry in both uterine arteries: Elevated left-right differences and relationship to fetal haemodynamics and outcome. *Early Hum Dev* 1991;25(3):187-96.
67. Steer CV, Tan SL, Mason BA, Campbell S. Midluteal-phase vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance in a subfertile population. *Fertil Steril* 1994;61(1):53-8.
68. Coppens M, Loquet P, Kollen M, De Neubourg F, Buytaert P. Longitudinal evaluation of uteroplacental and umbilical blood flow changes in normal early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(2):114-21.
69. Merce LT, Barca MJ: Doppler velocimetry measured in retrochorionic space and uterine arteries during early human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68:603-611,1989.
70. Den O, Cohen TE, Wladimiroff JW: Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 97:716-720,1990.
71. Schulman H, Ducey J, Farmakides G: Uterine artery Doppler velocimetry: The significance of divergent systolic/diastolic ratios. *Am J Obstet Gynecol* 157:1939-1946,1987.
72. Tekay A, Jouppila P: A longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of the alterations in peripheral vascular resistance of uterine arteries and ultrasonographic findings of the involuting uterus during puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 168:193-199, 1993.
73. Mari G: Regional cerebral flow velocity waveforms in human fetus. *J Ultrasound Med* 13:343-346, 1994.

74. Pearce JM, Campbell S, Cohen OT: Reference ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation. *Br J Obstet Gynecol* 95:248-255, 1988.
75. Kofinas et al. 1988 Kofinas AD, Penry M, Greiss FC, Jr., Meis PJ, Nelson LH. 1988. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 159:1504–1508.
76. Kalanithi et al. 2007 Kalanithi LE, Illuzzi JL, Nossov VB, Frisbaek Y, Abdel-Razeq S, Copel JA et al. 2007. Intrauterine growth restriction and placental location. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 26:1481–1489.
77. Kakkar et al. 2013 Kakkar T, Singh V, Razdan R, Digra SK, Gupta A, Kakkar M. 2013. Placental laterality as a predictor for development of preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India* 63:22–25.
78. Magann et al. 2007 Magann EF, Doherty DA, Turner K, Lanneau GS, Jr., Morrison JC, Newnham JP. 2007. Second trimester placental location as a predictor of an adverse pregnancy outcome. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association* 27:9–14.
79. Ananth et al. 2001 Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. 2001. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstetrics and Gynecology* 98:299–306.
80. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):559-64.
81. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(5):339-45.
82. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1367-91.
83. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100(11):989-94.
84. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2006;21:77-82.
85. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:333-41.

86. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal* 2014;91:17-23.
87. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:177-84.
88. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al: Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49:581–585.
89. D. Roy, J. Quiles, G. Aldama, et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol*, 97 (2004), pp. 297-301.
90. Sharma R, Gaze D. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*.2006; 47:493–502.
91. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, Fesmire FM, Holroyd BR, Kirk JD, Mannion TM. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med*. 2003; 10: 555–6.
92. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research*. 2006; 145: 523–31.
93. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Kashi J. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*. 2004 ; 21: 29–34.
94. Bar-Or D, Winkler J, VanBenthuyzen K, Harris L, Lau E. Reduced cobalt binding of human albumin with transient myocardial ischaemia following elective percutaneous transluminal coronary angioplasty compared to CK-MB, myoglobin and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985–991.
95. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, Demestihia T, Iakovidou N, Xanthos T. Ischaemia modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2009; 80(3): 306–10.
96. G.J. Fagan, H. Wayment, D.L. Morris, P.A. Crosby. The albumin cobalt binding test: analytical performance of a new automated chemistry assay for the detection of ischemia modified albumin (IMA). *J Clin Ligand Assay*, 25 (2002), pp. 178-187.
97. Kalay N, Çetinkaya Y, Gül İ, Yılmaz Y, Kayaaltı F, Özdoğru İ, Duran M, Başar E, Eryol NK, Oğuzhan A, Ergin A. Koroner arter hastalığı tanısında efor testi ve iskemi-modifiye albuminin birlikte kullanımı, Erciyes Üniversitesi Kardiyoloji ABD, Kayseri, 2006. Erişim Tarihi: 30.10.2009.

98. A. Piwowar, M. Knapik-Kordecka, M. Warwas. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus—preliminary report. *Dis Markers*, 24 (6) (2008), pp. 311-317.
99. S. Gidenne, F. Ceppa, E. Fontan, F. Perrier, P. Burnat. Analytical performance of the albumin cobalt binding (ACB) test on the cobas MIRA plus analyzer. *Clin Chem Lab Med*, 42 (4) (2004), pp. 455-461.
100. D.C. Gaze, L. Crompton, P. Collinson. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Med Princ Pract*, 15 (4) (2006), pp. 322-324.
101. A. Hakligör, A. Kösem, M. Seneş, D. Yücel. Effect of albumin concentration and serum matrix on ischemia-modified albumin. *Clin Biochem*, 43 (3) (2010), pp. 345-348.
102. Ellidag HY, Bulbuller N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M, et al. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver* 2013;7:675-80.
103. S. Guven, A. Alver, A. Mentese, F.C. Ilhan, M. Calapoglu, M.A. Unsal. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88 (4) (2009), pp. 479-482.
104. B. Gafsou, G. Lefèvre, B. Hennache, V. Houfflin Debarge, A.S. Ducloy-Bouthors. Maternal serum ischemiamodified albumin: biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia?. *Hypertens Pregnancy*, 29 (1) (2010), pp. 101-111.
105. K. Dahiya, M.R. Kulshrestha, P. Bansal, V.S. Ghalaut, R. Kulshrestha, P. Dahiya, et al. Evaluation of cord blood ischemia modified albumin in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 34 (2) (2015), pp. 204-208.
106. Bloxam DL, Bullen BE, Walters BN, Lao TT. Placental glycolysis and energy metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 97–101.
107. Z.T. Jia, C.Y. Liu, H. Li. Changes of the concentration of serum ischemia modified albumin and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 45 (9) (2009), pp. 805-808.
108. N. Topaloğlu, Ş. Yıldırım, M. Tekin, N. Kaymaz, F. Tütüncüler, C. Özdemir, et al. Mean platelet volume and ischemia modified albumin levels in cord blood of infants of diabetic mothers. *Pediatr Neonatol*, 55 (6) (2014), pp. 455-458.
109. Roberts JM, Taylor RN. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov;161(5):1200-4.

110. Van Asselt K, Gudmundsson S, Lindqvist P, Marsal K. Uterine and umbilical artery velocimetry in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(6):614-9.
111. Contro E, Maroni E, Cera E, Youssef A, Bellussi F, Pilu G et al. 2010. Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 153:143–147.
112. S. Turedi, A. Gunduz, A. Mentese, S.C. Karahan, S.E. Yilmaz, O. Eroglu, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*, 25 (7) (2007), pp. 770-773.
113. M. Can, S. Demirtas, O. Polat, A. Yıldız. The evaluation of the ischemic effects on albumin cobalt binding assay (ACB) in the patients who exposed to trauma. *Emerg Med J*, 23 (7) (2006), pp. 537-539.
114. Y. Çavuşoğlu, Ş. Korkmaz, S. Demirtaş, E. Gencer, H. I Şaşmaz, F. Mutlu, et al. schemia-modified albumin levels in patients with acute decompensated heart failure treated with dobutamine or levosimendan: IMA-HF study. *Anatol J Cardiol*, 15 (8) (2015), pp. 611-617.
115. Borderie D, Alanore Y, Menue C, Devaux JY, Ekindijan OG, Kahan A. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem.*,2004; 50:2190-3.
116. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albümin cobalt binding and ischemia modified albümin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol.*2006; 108: 410-1.
117. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(2-3):216-220.
118. Apple FS, Quist KE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem*, 2002.48:1097-100.
119. D. Roy, J. Quiles, R. Sharma, M. Sinha, P. Avanzas, D. Gaze, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *ClinChem*, 50 (2004), pp. 1656-1660.
120. E. Zapico-Muñiz, M. Santaló-Bel, J. Mercé-Muntañola, J.A. Montiel, A. Martínez-Rubio, J. Ordóñez-Llanos. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem*, 50 (2004), pp. 1063-1065.

121. A.T Papageorghiou, F. Prefumo, K. Leslie, D.C. Gaze, P.O. Collinson, B. Thilaganathan. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *Hum Reprod*, 23 (4) (2008), pp. 803-806.
122. B.B. van Rijn, A. Franx, J.M. Sikkema, H.J. van Rijn, H.W. Bruinse, H.A. Voorbij. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 27 (2) (2008), pp. 159-167.
123. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, Ghidini A. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(2):932-6.

