**T. C**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPTİK ANNE VE BEBEKLERİNDE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİ VE MORBİDİTE-MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EMİNE ÖZDEMİR**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. ÖZMERT M. A. ÖZDEMİR**

**DENİZLİ – 2015T. C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPTİK ANNE VE BEBEKLERİNDE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİ VE MORBİDİTE-MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EMİNE ÖZDEMİR**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. ÖZMERT M.A. ÖZDEMİR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’nin 21.07.2014 tarih ve 2009TPF006 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2015**

# TEŞEKKÜR

Çalışmamı yönlendiren, destekleyen, eğitimimde her daim yardımcı olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR’e, her adımda destekleyen ve yol gösteren Neonatoloji Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hacer ERGİN’e, eğitimimde emeği geçen ve bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Aziz POLAT’a, çalışmamda her konuda yardımlarını esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı’na, asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı tüm hocalarıma ve beraber başladığımız bu yolda beni yalnız bırakmayan her zaman destek olan Dr. Gülay SÖNMEZ ve Dr. Tuğçe BOZKURT’a ve diğer çalışma arkadaşlarıma, bu süreçte hiçbir fedakarlıktan kaçınmaksızın yanımda olan aileme içtenlikle teşekkür ederim.

****

**İÇİNDEKİLER**

 **Sayfa No**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TEZ KAPAĞI** |  |  |  |  |  | I |
| **İÇ KAPAK** |  |  |  |  |  | II |
| **TEŞEKKÜR** |  |  |  |  |  | III |
| **ONAY SAYFASI** |  |  |  |  |  | IV |
| **İÇİNDEKİLER** |  |  |  |  |  | V |
| **TABLO LİSTESİ** |  |  |  |  |  | VI |
| **ŞEKİL LİSTESİ** |  |  |  |  |  | VII |
| **GRAFİK LİSTESİ** |  |  |  |  |  | VIII |
| **KISALTMA LİSTESİ** |  |  |  |  |  | IX |
| **ÖZET** |  |  |  |  |  | XI |
| **İNGİLİZCE ÖZET** |  |  |  |  |  | XII |
| **GİRİŞ** |  |  |  |  |  | 1 |
| **GENEL BİLGİLER** |  |  |  |  |  | 2 |
| **GEREÇ VE YÖNTEM** |  |  |  |  |  | 14 |
| **BULGULAR** |  |  |  |  |  | 18 |
| **TARTIŞMA** |  |  |  |  |  | 29 |
| **KAYNAKLAR** |  |  |  |  |  | 38 |
|  |
|  |

|  |
| --- |
| **TABLOLAR DİZİNİ** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  |  | **Sayfa No** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tablo-1**:  | Gebelikte hipertansiyon sınıflandırması | 2 |
| **Tablo-2:**  | Preeklampsi ve kontrol grubundaki annelerin özellikleri | 18 |
| **Tablo-3:**  | Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebeklerin özellikleri | 19 |
| **Tablo-4:**  | Preeklampsi anne bebeklerinin Fenton büyüme persantil eğrisine göre dağılımı | 20 |
| **Tablo-5:**  | Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebeklerin kord, postnatal 6. ve 24. saat kan hemogram özellikleri | 21 |
| **Tablo-6:**  | Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebeklerin kord kanı ve postnatal 6. ve 24. saat venöz kan örneklerinde CRP, albümin, kreatinin, BUN, total bilirubin, direkt bilirubin, AST ve ALT düzeyleri | 22 |
| **Tablo-7:**  | Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebeklerin kord kanı, postnatal 6. ve 24. saat serum İMA düzeyleri | 23 |
| **Tablo-8:**  | Preeklamptik bebeklerin SGA özelliklerine göre İMA düzeyleri | 24 |
| **Tablo-9:**  | Preeklamptik annelerin SGA bebeklere göre İMA düzeyleri | 24 |
| **Tablo-10:**  | Preeklampsi ve kontrol grubu bebeklerin SGA özelliklerine göre İMA düzeyleri | 25 |
| **Tablo-11:**  | Preeklampsi ve kontrol grubundaki SGA doğuran ve doğurmayan annelerin İMA düzeyleri | 25 |
| **Tablo-12:**  | Preeklampsi ve kontrol grubundaki annelerin hemogram, biyokimya parametreleri ve venöz kan İMA düzeyleri | 26 |

**ŞEKİL LİSTESİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  **Sayfa No** |
| **Şekil-1:** İskemi Modifiye Albümin Moleküler Yapısı |  | 11 |

# GRAFİK LİSTESİ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Sayfa No** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grafik 1**:  | Preeklamptik anne bebeklerinin kord İMA değerlerinin ROC eğrisi  | 27 |
| **Grafik 2**:  | Preeklamptik annelerin venöz kan İMA değerlerinin ROC eğrisi | 28 |

# KISALTMA LİSTESİ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ACB:**  | Albümin Kobalt Bağlama Testi  |  |
| **ACOG:**  | Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği |  |
| **ALP:**  | Alkalen Fosfataz |  |
| **ALT:**  | Alanin Aminotransferaz  |  |
| **AST:**  | Aspart Aminotransferaz |  |
| **BUN:**  | Kan Üre Azotu  |  |
| **CRP:**  | C-Reaktif Protein  |  |
| **CPAP:**  | Sürekli Pozitif Solunum Yolu Basıncı  |  |
| **Co:**  | Kobalt  |  |
| **Cu:**  | Bakır  |  |
| **ÇDDA:**  | Çok Düşük Doğum Ağırlıklı |  |
| **DTT:**  | Dithiothreitol  |  |
| **DSÖ:**  | Dünya Sağlık Örgütü  |  |
| **FDA:**  | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi  |  |
| **Hb:**  | Hemoglobin  |  |
| **Htc:**  | Hematokrit  |  |
| **Hs CRP:**  | Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein  |  |
| **İMA:**  | İskemi Modifiye Albümin  |  |
| **İUBG:**  | İntrauterin Büyüme Geriliği  |  |
| **MDA:** | Malondialdehit |  |
| **MPV:**  | Mean Platelet Volüm  |  |
| **NEK:**  | Nekrotizan Enterokolit  |  |
| **Ni:**  | Nikel  |  |
| **NO:**  | Nitrik Oksit  |  |
| **NK:**  | Natural Killer |  |
| **PDA:**  | Patent Duktus Arteriozus  |  |
| **PVL:**  | Periventriküler Lökomalasi  |  |
| **Pİ:**  | Ponderal İndeks  |  |
| **PGE:**  | Prostaglandin E  |  |
| **PGI2:**  | Prostaglandin I2 |  |
| **RDS:**  | Respiratuvar Distres Sendromu  |  |
| **ROP:**  | Prematüre Retinopatisi  |  |
| **SGA:**  | Small for Gestational Age  |  |
| **SIMV:**  | Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon  |  |
| **SOD:**  | Süperoksit Dismutaz  |  |
| **WBC:**  | Beyaz Küre  |  |
|  |  |  |

#

**ÖZET**

**Preeklamptik Anne ve Bebeklerinde İskemi Modifiye Albümin Düzeyleri ve Morbidite-Mortalite İle İlişkisi**

**Dr. Emine ÖZDEMİR**

Bu çalışmada preeklamptik gebe ve bebeklerinde iskemi modifiye albümin (İMA) düzeylerinin belirlenmesi ve fetal-neonatal morbidite-mortalite ilişkisinin ortaya konulması amaçlandı.

Çalışmaya aynı yaş grubunda ve gebelik haftası 32-37 olan 25 hafif preeklamptik gebe ve bebeği hasta grubu olarak, 25 normal gebe ve bebeği kontrol grubu olarak alındı. Gebelerden doğumdan önce periferik kandan, bebeklerinden ise postnatal göbek kordonundan, 6. ve 24. saatinde periferik kandan İMA, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT), albümin, C-reaktif protein düzeyleri bakıldı ve klinik veriler kaydedildi.

Preeklamptik gebelerde venöz kanda İMA, KCFT ve BFT kontrol grubuna göre belirgin yüksek iken albümin ve hemogram değerleri belirgin düşük bulundu. Preeklamptik anne bebeklerinde %40 small for gestational age (SGA), %12 intrauterin büyüme geriliği (İUBG) saptandı.

Preeklamptik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre kord kanında İMA belirgin yüksek saptanırken, postnatal 6. ve 24. saatte farklılığın kaybolduğu görüldü. SGA bebeklerin kord kanı İMA düzeyi SGA olmayanlara göre belirgin yüksekti. Gruplardan kaybedilen bebek olmadı. Bu çalışmayla preeklamptik gebelerde kan İMA düzeyi ve bunların bebeklerinde kord kanı İMA düzeyinin belirgin yüksek olduğu gösterildi. Ayrıca preeklamptik gebeliklerde SGA ve İUBG olan doğumların arttığı ve SGA bebeklerin kordon kanı İMA düzeyinin de belirgin yüksek olduğu saptandı.

Kord ve gebe venöz kan İMA düzeylerinin SGA’lı bebeklerde fetal iskemi ve/veya hipoksinin bir belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı. Bunun için geniş kapsamlı, kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, İskemi Modifiye Albümin, Preeklamptik Anne Bebeği

**SUMMARY**

**Levels of Ischemia-Modified Albumin in Preeclamptic Mothers and Their Babies and Its Relation to Morbidity and Mortality**

**Emine ÖZDEMİR,MD**

In this study, it was aimed to determine the levels of ischemia-modified albumin (IMA) in pregnant women with pre-eclampsia and their babies, and to reveal its relation morbidity and mortality.

The study was included 25 mild pre-eclamptic pregnant women and their babies as a patient group, and 25 normal pregnant women and their babies as a control group; all of women were at the same age and appropriate (32-37) gestational week. IMA, complete blood count (CBC), liver function tests (LFTs), renal function tests (RFTs), albumin, and C- reactive protein levels were measured in pregnant women’s peripheral venosus blood samples before the birth and measured in their babies’ from the umblical cord and peripheral venosus blood samples at 6th and 24th hour of postnatal age. Clinical data of all groups were recorded.

While IMA, LFTs and RFTs values were significantly higher in pre-eclamptic pregnant women to compare with normal pregnant women, albumin and CBC values were significantly lower. 40% of preeclamptic mothers’ babies were small for gestational age (SGA), and 12% of them were intrauterine growth retardation (IUGR).

While cord blood IMA levels were significantly higher in pre-eclamptic mothers’ babies than the control group, it was seen that the difference of IMA levels at the postnatal 6th and 24th hour was disappeared. Cord blood IMA levels in the babies born SGA were significantly higher than in the babies born non-SGA. No babies died in both groups.

In conclusion, this study demonstrated that blood IMA levels in pre-eclamptic pregnant women and their babies’ significantly increased. In addition, it was found that the birth rates of SGA and IUGR were increased in pre-eclamptic pregnancies and that cord blood IMA levels in the babies born SGA were also were significantly increased. We think that cord blood IMA levels may be used as an indicator of fetal ischemia and/or hypoxia in the babies with SGA; however, the results of the present study are stil preliminary and future multi-institutional, prospective and controlled studies are warranted.

**Keywords:** Newborn, Ischemia-Modified Albumin, Pre-eclamptic Mothers’ Baby

**GİRİŞ**

Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yüksek kan basıncı, proteinüri ve ödem varlığı ile karakterize, vazospazm ve sekonder organ perfüzyonunda azalmanın olduğu gebeliğe özgü bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1,2). Preeklampsi, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir spektrumu içerir. Etiyolojisinde immunolojik, genetik ve nutrisyonel faktörler bulunmakta ancak endotel hasarı ve yetersiz trofoblastik invazyon en önemli etiyolojik faktörler olarak kabul edilmektedir (1,3). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedeni olan preeklampsi gebeliğin sonlanması ile düzelen bir hastalıktır (1,4).

İskemi, hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi çeşitli faktörlerle yapısı değişikliğe uğrayan albümine, iskemi modifiye albümin (İMA) denilmektedir (5,6). Preeklampsi patofizyolojisinde yer alan yaygın endotel hasarı ve çeşitli organ disfonksiyonları oksidatif stresle ilişkilidir. Preeklampside maternal İMA düzeylerinin belirgin olarak arttığı ve oksidatif stres markırı olarak kullanılabileceği pek çok çalışmada gösterilmiştir (7,8). Yenidoğanlarda hipoksi ve iskemi belirteci olarak kord kanı İMA düzeylerinin yenidoğanlarda hipoksi ve iskemi belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (9).

Preeklamptik anne bebeklerinde ise prematüre doğum, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), asfiksi ve fetal mortalitenin arttığı bilinmektedir (1).

Bu çalışmada oksidatif stres markırı ve preeklampsi için diagnostik değeri olan İMA’nın preeklamptik anne ve bebekleriyle sağlıklı gebe ve bebeklerindeki düzeylerinin belirlenmesi, aynı zamanda preeklamptik annelerden doğan bebeklerdeki morbidite ve mortaliteyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

**GENEL BİLGİLER**

Hipertansiyon, gebelikte sık rastlanan bir sorun olmakla birlikte gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve pregestasyonel hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır. İnsidansı %3-10 arasındadır. Preeklampsi ve komplikasyonları ise dünya genelinde maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (1). Gebeliğin hipertansif hastalıkları intrauterin büyüme ve gelişme geriliği (İUBG) ve preterm doğumların da önde gelen sebeplerinden olup, prematürite ve yenidoğan ölümlerinin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (2). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 2013 sınıflamasına göre gebelikte hipertansiyon tablodaki gruplara ayrılarak incelenir (10).

**Tablo1: Gebelikte Hipertansiyon Sınıflaması**

**Preeklampsi**

**Eklampsi**

**Kronik Hipertansiyon**

**Süperimpoze Preeklampsi**

**Geçici Hipertansiyon**

**HELLP sendromu**

**Preeklampsi**

Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yüksek kan basıncı (gebelik öncesi döneme göre sistolik basıncın 30 mmHg, diastolik basıncın ise 15 mmHg’dan fazla yükselmesi ya da sistolik kan basıncının >140 mmHg, diyastolik kan basıncının >90 mmHg olması), proteinüri (en az 6 saat ara ile alınan idrar örneklerinde iki kez veya daha fazla 1+ ya da 2+ protein saptanması ya da 24 saatlik idrarda 300 mg/L’den fazla protein bulunması) ve şart olmamakla birlikte ekstremite ve yüzde ödem varlığı ile karakterizedir. On iki saatlik bir yatak istirahatinden sonra sadece pretibial ödem varlığı (+), tüm alt ekstremitelerde ödem olması (++), karın cildinde ve yüzde ödem olması (+++) ve anazarka tarzında ödem (++++) olarak tanımlanmaktadır (1,11). Maternal ve fetal morbiditenin yüksek olduğu preeklampsi gebeliğin sonlanması ile düzelen bir hastalıktır (11).

Preeklampsi insidansı ırk ve bölgelere göre değişmekle birlikte ortalama %5-6 olarak bildirilmektedir (12). Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda risk %18’e çıkmaktadır (13). Preeklampsi primigravidlerde %10-14 arasında görülürken, multigravidlerde %5.7-7.3 oranında görülmektedir (14). Preeklampsi insidansı kronik hipertansiyon, diyabet ve obezite durumlarında artmaktadır (15).

Preeklampsinin maternal etkileri kısa ve uzun dönem olarak değerlendirilmektedir. Kısa dönem etkileri değerlendirildiğinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre gelişmiş ülkelerde maternal mortalite oranı %16 iken Latin Amerika’da %26’ya çıkmaktadır (16). Böbrek yetmezliği, inme, nörolojik bozukluklar, kardiyak sorunlar, karaciğer yetmezliği, koagülopati ve respiratuar problemler öne çıkan morbidite sorunlarıdır (17). Uzun dönem etkileri 1976 yılında yapılan geniş çaplı bir çalışmada değerlendirilmiş ve eklampsi tanısı almış hastalar 35 yıl sonra kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve mortalite riskinin arttığı saptanmış (18). Bu zamana kadar yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarda preeklampsi tanısı almış gebelerde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ve buna bağlı mortalitede artış olduğu bildirilmiş (19). Hipertansiyon, dislipidemi ve insülin rezistansı gibi durumlar preeklamptik doğumlardan aylar veya yıllar sonra görülebilir. Amerikan Kalp Birliği 2011 yılında preeklampsiyi kardivasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlamıştır (1).

ACOG 2013 verilerine göre preeklampsi hafif ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır;

**Hafif preeklampsi**

-Gebeliğin 20. haftasından sonra ödemin >1+

-Proteinürinin idrar çubuğu ile >1+ veya 24 saatte >0,3 gr

-Kan basıncının 6 saat arayla en az iki ölçümde >140/90 mmHg olması olarak tanımlanır.

**A**ğ**ır Preeklampsi**

Hafif preeklampsi kriterlerine ek olarak aşağıdaki durumlardan bir veya birkaçının varlığında ağır preeklampsi tanısı konur.

•6 saat arayla en az iki ölçümde kan basıncının >160/110 mmHg

•Proteinürinin idrar çubuğu ile >3+ veya 24 saatte >5 gr

•Kreatinin >1,2 mg/dL

•Trombositlerin <100.000 /mm³

•İntrauterin büyüme geriliği ya da oligohidramniyoz varlığı

•Karaciğer enzimlerinde artma [alaninaminotransferaz (ALT), aspartataminotransferaz (AST) ]

Preeklampsi için başlıca risk faktörleri

* Nulliparite
* Çoğul gebelik
* Siyah ırk
* Düşük sosyoekonomik düzey
* Molhidatiform
* Preeklampsi öyküsü
* Birinci derece akrabada preeklampsi öyküsü
* Obezite
* Kronik hipertansiyon
* Diabetes mellitus
* Trombofili
* Renal hastalık
* Kollajen doku hastalıkları
* Dislipidemi
* Kondom kullanma öyküsü
* Donör spermi ile fertilizasyon
* Maternal enfeksiyon
* 18. ve 24. haftalarda uterin arter doppler bulgusunun anormal saptanması olarak tanımlanmaktadır (20).

**Eklampsi**

Gebelikte veya gebelik sonlandıktan sonra preeklamptik hastalarda nörolojik hasar olmadan gelişen konvülsiyon ve/veya koma durumudur (10). Konvülsiyona neden olacak diğer nedenler dışlanmalıdır. Önceki iki dekatta görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000-3250 arasındadır (21).

**Gebelikte Kronik Hipertansiyon**

Gebelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzeri olması durumudur. Ayrıca doğumdan sonra 42. günden itibaren kan basıncı yüksekliğinin devam ettiği durumlar da kronik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (14,22). Kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi gelişsin veya gelişmesin intaruterin gelişme geriliği ve fetal ölüm görülme oranı oldukça yüksektir (1).

**Süperimpoze Preeklampsi**

Önceden hipertansif olduğu bilinen gebelerde sistolik kan basıncında 30 mmHg veya üzerinde, diastolik kan basıncında 15 mmHg veya üzerinde artış olması ya da ortalama arter basıncında 20 mmHg ve üzerinde artış olmasıdır (1).

**Geçici Hipertansiyon**

Gebelik esnasında veya doğumdan sonra ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkan ve 10 gün içerisinde normale dönen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Preeklampsinin diğer bulguları yoktur (1).

**HELLP Sendromu**

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma ve trombositopeni ile karakterize ağır preeklampsinin bir formudur (1).

**Preeklampsi Patofizyolojisi**

Preeklampsi ile ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen patofizyolojisi hala net olarak tanımlanmamıştır. Endotel hasarı ve trofoblastik invazyon yetersizliği en önemli etiyolojik sorun olarak kabul edilmektedir (1,23). Preeklampsinin patofizyolojisinin temelinin vazospazm ve endotelyal aktivasyona sekonder organ perfüzyonunda azalma olduğu bildirilmektedir (4).

İlk gebelik, ikiz gebelik, molar gebelik, vasküler hastalığı olan ve genetik yatkınlığı olan kadınlar preeklampsi için büyük risk taşımaktadırlar (24).

Son zamanlarda etiyolojide güncel olarak 5 önemli faktörden bahsedilmektedir (24,25).

1) Anormal trofoblastik invazyon

2) Maternal ve fetoplasental dokular arasındaki immunolojik intolerans

3) Gebelikteki inflamatuar ve kardiovasküler değişikliklere annenin maladaptasyonu

4) Nütrisyonel faktörler

5) Genetik faktörler

1. **Anormal Trofoblastik İnvazyon**

Normal gebelikte oluşan trofoblastik invazyon preeklampside yetersizdir. Sonuçta, uteroplasental arterlerin lümeninde daralma ve oluşan vazospazm sonucu intervillöz perfüzyon azalmakta, bu da maternal endotelyal disfonksiyona ve preeklampsinin klinik tablosunun oluşmasına sebep olmaktadır (25,26).

1. **İmmunolojik Faktörler**

Preeklampside bağışıklık sistemi aktive olmaktadır. Nulliparda ilk gebeliğinde yeterli immünizasyon gelişmeyen hastalarda risk biraz daha fazladır. Preeklamptik gebelerle normotansif gebeler karşılaştırıldığında, preeklamptik gebelerde T helper hücrelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (4). Preeklampside Th1 hücrelerin aktivasyonu Th2 hücrelerden daha fazla olup, preeklamptik olguların plazmalarında Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin seviyeleri daha yüksek bulunmaktadır. Bu sitokinler plasenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara yol açarak preeklampsi oluşumuna neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yeterli plasental invazyonun sağlanmasında uterin natural killer (NK) hücrelerin çok önemli yeri olduğu rapor edilmektedir (24,25).

1. **Vasküler Patolojiler ve İnflamatuar Faktörler**

Endotel hasarı sonucunda, damar tonusunu düzenlemek için prostaglandin I2 (PGI2), nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E (PGE) gibi vazodilatör maddelerin salınımı azalırken, endotelin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi vazokonstrüktör maddelerin salınımı artmaktadır. Bunun sonucunda da vazospazm meydana gelmektedir (27). Plasental yatakta perfüzyonun azalmasına yanıt olarak lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinde artma olur. Bu durum vasodilatör etkili olan nitrik oksitin aktivasyonuna, bu da zincirleme şeklinde nötrofil ve makrofajların aktivasyonuna, endotelyal hücre aktivasyonuna ve sitokinlerin üretiminde artışa neden olmaktadır. Preeklampside plasenta, amnion sıvısı ve plazmada sitokinler, TNF-alfa, TNF-alfa reseptörleri artmış olarak bulunmuştur. Bu durum prostosiklinde azalmaya tromboksan A2’de ise artmaya neden olmaktadır (4).

1. **Nütrisyonel Faktörler**

Preeklampsi insidansının bol sebze ve meyve tüketen gebelerde düşük olduğu, kalsiyum, çinko ve magnezyum gibi elementlerin kullanımının preeklampsiyi önlediği görülmüştür (25,28). Yapılan çalışmalarda vitamin C ve E’nin beraber verilmesinin preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir (29). Kalsiyum, antioksidan vitaminler, folik asit ve aspirinin yüksek riskli grupta yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (24,30).

1. **Genetik Faktörler**

Preeklampsi ve eklampsi zemininde genetik yatkınlığın olabileceği, tek gen mutasyonu veya multifaktöriyel kalıtımın rol alabileceği bildirilmektedir (31,32). HLA-DR4 antijenleri ve fetal anti-HLA-DR immunoglobulin antikorları preeklampsi ile ilişkilendirilmiş olup, annesi preeklampsi olanların gebe kızlarında daha fazla preeklampsi görülmesinin genetik görüşleri desteklediği bildirilmektedir (4,33).

**Preeklamptik Anne Bebekleri**

Maternal-fetal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olan preeklampsi gebeliklerin %5-6’sında görülmektedir (12). Gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde yenidoğan yoğun bakımda moralite oranı 3 kat artmış olarak görülmektedir (2). Preeklamptik anneden doğan yenidoğanlarda prematüre doğum, asfiktik doğum gibi perinatal morbiditeler, İUBG ve fetal mortalite artmış olup bu komplikasyonlar gestasyonel yaş ile ters orantılıdır (1,35). İUBG olan bebeklerin %12-25’inden ve SGA olan bebeklerin %15-20’sinden preeklampsi sorumlu tutulmaktadır (36). Preterm doğumların nedeni olan preeklampsinin tek tedavisi doğum olarak gösterilmektedir.

Kesin tedavi doğumdur. Doğum anne için yararlı olsa da bebek için prematüritenin önemli bir nedenir. Doğum kararı gestasyonel hafta, preeklampsinin şiddeti, anne ve bebeğin genel iyilik haline göre verilmelidir (1). Tek tedavinin doğum olmasından dolayı 37. gebelik haftasından itibaren tüm preeklamptik gebelerin ve 34. gebelik haftasını dolduran ağır preeklamptik gebelerin gebeliklerinin sonlandırılması en uygun yaklaşım olarak bildirilmektedir (37,38). Diğer tedavi yöntemleri arasında antenatal kortikosteroid, magnezyum sülfat, nöbet gelişimini engellemek için proflaksi ve antihipertansif tedavi yer almaktadır. Obstetrik bir endikasyon olmaması durumunda normal spontan vajinal yol ile doğum tercih edilebilmektedir (1).

Preeklamptik annelerin geç preterm (34-36 hafta) bebeklerinde solunumsal morbiditelerin daha az görüldüğü, buna karşın çok erken doğan (<29 hafta) bebeklerde ise respiratuvar distres sendromunun (RDS) arttığı gösterilmiştir (39,40,41). Banias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 26-32. gestasyonel haftalardaki ağır preeklamptik anne bebekleri değerlendirilmiş; 5. dakika Apgar skoru düşüklüğü, RDS, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalitenin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (42). Jelin ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 32-37 haftalık preterm preeklamptik anne bebekleri sağlıklı bebeklerle karşılaştırıldığında, yoğun bakım ihtiyacı, sarılık, polisitemi, SGA, RDS anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (43). Güran ve arkadaşları çok düşük doğum ağırlıklı preeklamptik anne bebeklerinde erken dönem komplikasyonları artmış ve mekanik ventilasyon ihtiyacı, surfaktan uygulanması, RDS, patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK, evre 2-3) ve transfüzyon ihtiyacını preeklamptik olmayan anne bebeklerine göre anlamlı oranda yüksek bulmuştur (39). Preeklamptik anne bebeklerinde genel olarak nötropeni saptansa da bunun sepsis ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (44). Paul ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise preeklamptik çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde mortalite, ventrikül içi kanama ve ventilatör desteği oranlarının değişmediği görülmüştür (45). Wijnberger ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında gebelerde preeklampsi ve plasental disfonksiyona bağlı olarak artan oksidatif stresin antenatal olarak bebekleri de etkilediği bildirilmektedir (46). Prematürite retinopatisi ve kronik akciğer hastalığı için de preeklampsinin etkileri konusunda çeşitli veriler bulunmaktadır (39). Sonuç olarak preeklamptik anne bebeklerinde prematürite sıklığı artmakta ve prematüre doğum ile ilgili morbiditeler diğer prematürelere göre daha yüksek oranda görülmektedir.

**İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA)**

Yetişkinlerde serum albümin düzeyleri 3.5-5.3 g/dL iken yenidoğanlarda serum albümin seviyesi yaklaşık 3.9 gr/dl olup, düzeyi postnatal 9. ayda 2.8 gr/dl’ye kadar düşmekte ve kanda en fazla bulunan protein olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerde sentezlenen ve 585 aminoasitlik primer zincirden oluşan albümin 66500 Dalton molekül ağırlığındadır. İnsan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasit içermektedir (47,48).

Sağlıklı bireylerde günde 12-14 g üretilmekte ve karaciğerde depo edilmemektedir. Albüminin % 42’si plazmada, geri kalanı ekstravasküler kompartmanlarda bulunur. Sağlıklı kişilerde böbreklere gelen albüminin neredeyse tamamı geri emilir ve idrarla kayıp 10-20 mg/günden fazla değildir (48,49).

Albümin plazma onkotik basıncının düzenlenmesinde, kan pH’sının ayarlanmasında, tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın bağlanmasında ve taşınmasında görev alır. Kalsiyum, magnezyum, hem gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik birçok molekülün de vücuttaki dağılımında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Serbest radikallerin temizlenmesi, trombosit fonksiyonları ve kapiller membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar (50,51,52).

Kobalt (Co), bakır (Cu) ve nikel (Ni) gibi ağır metallerin sadece insanlarda bulunan albüminin amino grup terminaline doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (51). İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran bozulması gibi nedenler, kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine “iskemi modifiye albümin” (İMA) denilmektedir (53,54). İMA’nın indirek kolorimetre yöntemi ile ölçümüne ise albumin kobalt bağlama testi (ACB) denilmektedir (47). Albümin kobalt bağlama testi, iskemi sonucunda serumda düzeyi artan serbest Co iyonlarının dithiothreitol (DTT) ile reaksiyona girerek 470 nm’de spektrofotometri yöntemiyle kahverengi renk oluşturması esasına dayanmaktadır. Rengin yoğunluğu serumdaki İMA’nın seviyesi ile orantılıdır (55).

 Şekil 1: İskemi Modifiye Albümin Moleküler Yapısı



Albüminin aksine, N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA serbest metalleri bağlayamaz ve serumda ölçülebilir.

İMA’nın serumda ortaya konulması ilk olarak, Bar-Or ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bar-Or ve arkadaşları geliştirildikleri kolorimetrik bir yöntemle İMA düzeylerini serumda ölçmüşlerdir. Hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için insan serum albümini N terminal bölgesinin metal bağlama kapasitesinin azalması ve İMA olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır (55,56).

İlk kez Sinha ve arkadaşları tarafından akut iskemik göğüs ağrısında yüksek sensivite sağladığı gösterilmiş olup, ACB testi miyokardiyal iskemide İMA düzeylerini saptamak için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan ilk testtir (55).

Normal koşullarda İMA düzeyleri total albümin düzeylerinin yaklaşık %1-2’si kadardır. İskemi gelişen hastalarda ise bu oranın %6-8’e kadar arttığı gösterilmiştir (57). İMA, iskemi esnasında üretilmekte ve kanda saptanabilecek düzeylere gelmektedir. Klinik çalışmalar İMA’nın iskemi başladıktan sonra dakikalar içinde arttığını, 6-12 saat yüksek kaldığını ve 24 saat sonra bazal seviyesine döndüğünü göstermektedir (58).

Serum İMA düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra artması, duyarlılığının ve negatif prediktif değerinin yüksek olması, bu testi myokard iskemisi tanı ve tedavisinde yararlı bir biyokimyasal parametre yapmaktadır (59). Serebrovasküler olaylar, akut mezenterik iskemi, perinatal asfiksi, fetal hipoksi, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi ve diyabet gibi oksidatif stres ile ilişkili farklı klinik koşullarda kobaltın albümine bağlanmasının azaldığı durumlarda da kullanılabileceği belirtilmektedir (60).

Preeklamptik annelerde Üstün ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İMA’nın %80 sensitivite ve %78 spesifite ile preeklampsi için diagnostik olduğu, hatta İMA düzeyleri arttıkça preeklampsi şiddetinin de arttığı saptanmıştır (61). Gafsou ve arkadaşlarının çalışmasında ise İMA’nın preeklamptik gebelerde oksidatif stres markırı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (8). Dousuza ve arkadaşlarının çalışmasında tükrük ve venöz örneklerden bakılan İMA düzeyi preeklampsi tanısı alan gebelerde yüksek saptanmıştır (62). Annelerinde gestasyonel diyabet, tip 1 diyabet, birinde preeklampsi saptanan 26 yenidoğanın kord kanında İMA düzeyleri çalışılmış ve İMA’nın asfiktik fetüslerde hipoksi ve iskemi belirteci olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (63). Kumral ve arkadaşlarının çalışmasında ise yenidoğanların kord kanından bakılan İMA’nın perinatal asfiksiyi göstermede yaralı bir markır olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir (64).

Ülkemizde Mehmetoğlu ve arkadaşları preeklamptik anne bebekleri ve sağlıklı anne bebeklerinde kord kanı ve 7. gün venöz kanda İMA düzeylerini çalışmışlardır. Kord kanı İMA düzeyi iki grup arasında anlamlı farklılık göztermezken 7. gün bakılan venöz kanda İMA düzeyi preeklamptik gebelerde yüksek saptanmıştır (65). Dahiya ve arkadaşlarının çalışmasında preeklamptik ve sağlıklı anne bebeklerinin kord kanı karşılaştırıldığında, olup preeklamptik anne bebeklerinde kord kanı İMA düzeyi yüksek saptanmıştır. İMA’nın yenidoğanlarda oksidatif stres ve iskemi göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (66).

Çalışmamızda, oksidatif stres markırı olarak kanıtlanan İMA’nın preeklamptik anne ve bebekleriyle sağlıklı gebe ve bebeklerindeki düzeylerinin belirlenmesi aynı zamanda preeklamptik annelerden doğan bebeklerdeki morbidite ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde Ağustos 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında gebelik haftaları birbirine yakın 25 preeklamptik anne ve preterm bebeği hasta grubu olarak ve 25 sağlıklı, normotansif anne ve preterm bebeği kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Preeklampsi gebeliğin 2. trimesterınden (20. gebelik haftası) sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve ödem olsun olmasın anlamlı proteinüri olarak tanımlandı (1,12). Preeklamptik anneler hafif ve ağır olarak sınıflandırıldı ve hafif preeklampsi tanımlanan gebeler çalışmaya alındı.

Hafif preeklampsi,

-Gebeliğin 20. haftasından sonra ödemin >1+

-Proteinürinin idrar çubuğu ile >1+ veya 24 saatte >0,3 gr

-Kan basıncının 6 saat arayla en az iki ölçümde >140/90 mmHg olması olarak tanımlandı (11).

Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 22.07.2014 tarih ve 10 sayılı onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların yasal velilerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı onam alındı. Onam Ek-1’de sunulmuştur.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri,

 Annede

* Çoğul gebelik
* Kronik/Esansiyel hipertansiyon
* Renal hastalık
* Diabetes mellitus
* Tekrarlayan preeklampsi
* HELLP sendromu
* İmmünsüprese gebe
* Ağır preeklampsi
* Normal doğum
* Koryoamniyonit
* Aktif enfeksiyon
* Hepatitler
* Alkol ve sigara kullanımı
* İlaç kullanımı
* Kanser

Bebekte

* Mekonyum aspirasyonu
* Perinatal asfiksi
* Mekanik ventilatöre bağlanma
* Sepsis
* RDS
* TORCH
* İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılık olarak alındı.

Çalışmaya alınan tüm anne ve bebeklerin verileri kaydedildi. Anne yaşı, annenin sistolik ve diastolik kan basıncı, annedeki proteinüri, ödemin varlığı ve miktarı, görme bozukluğu, baş ağrısı, doğum şekli, bebeğin gebelik haftası, cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğumda baş çevresi, Fenton büyüme eğrisine göre persantilleri, New Ballard skoruna göre gebelik haftası, Apgar skorları çalışmaya alınan tüm olgularda kaydedildi.

 Persantiller Fenton ve arkadaşlarının 2013 yılında prematüre bebekler için yaptığı metaanaliz verilerine göre değerlendirildi (67). Kız ve erkek bebekler için ayrı düzenlenen çizelgeye göre 10 persantil altı SGA, 3 persantil altı İUBG olarak kabul edildi (67,89). Ponderal indeks (Pİ) = Doğum Kilosu (gram)/ Boy uzunluğu3 (cm) x 100 şeklinde hesaplandı. Pİ 10 persantilin altındaysa fetal malnutrisyon, 3 persantilin altında ise şiddetli malnutrisyon olarak değerlendirildi (68).

 Gebelik yaşı, Ballard ve arkadaşları tarafından 6 nörolojik ve 7 fiziksel kriter kullanılarak yapılan ve daha hassas olduğu için günümüzde prematüre bebeklerin gebelik yaşını belirlemede yaygın olarak kullanılan New Ballard yöntemi ile belirlendi (69,70).

Apgar skoru sınıflaması Fei Li ve arkadaşlarının ‘’Apgar skorlaması ve neonatal post neonatal mortalite hızları’’ konuusndaki çalışması referans alınarak yapıldı ve 5. dakika Apgar skoru 7-10 normal, 4-6 düşük (kötü), 1-3 çok düşük (çok kötü) olarak kabul edildi, Apgar skoru 7-10 olan yenidoğanlar çalışmaya alındı (71).

Bebeklerde ve annelerde sonuçları değiştirecek ve çalışma dışında bırakılmasına neden olabilecek durumlar ve hastalıklar detaylı olarak araştırıldı. Kontrol grubundaki bebeklerin gebelik haftaları hasta grubu bebeklere uygun olacak şekilde alındı. Kontrol grubuna alınan annelerin preeklamptik annelere uygun özelliklerde (gebelik haftası, nullipar) olmasına dikkat edildi.

Kontrol ve hasta grubuna alınan tüm olgulardan doğumdan önce anne veninden 2 cc kan, doğumdan hemen sonra umbilikal kordon klampe edildikten sonra bebeğe ait kordon kısmından 2 cc kan ve heparinle yıkanmış enjektöre kan gazı alındı. Kan gazı olağan olan (pH: 7.35-7.45, PaCO2: 35-45 mmHg,HCO3: 20-24 mmol/L) yenidoğanlar çalışmaya alındı. Doğumdan sonra bebeğin postnatal 6. ve 24. saati olmak üzere periferik veninden biyokimya ve hemogram tüpüne toplam 4 cc kan alındı örnekler Pamukkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında 1 saat içerisinde 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, üstte kalan serum kısmı ependorf tüpüne alınarak -80 C’de çalışmanın yapılacağı zamana kadar saklandı. Alınan örneklerden tek seferde toplu olarak hemogram değerlerinden beyaz küre (WBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit sayısı ve mean platelet volüm (MPV), serum İMA, AST, ALT, kan üre azotu (BUN), kreatinin, albümin, C-Reaktif Protein (CRP), total-direk bilirubin çalışıldı.

**Hemogram Ölçümü**

Tam kan sayımı, standart olarak hazırlanmış EDTA’lı tüpe hastalardan 2 ml kan alınarak, merkez laboratuarında tam kan sayım cihazında (Coultemax-M) rutin bir değerlendirme olarak yapıldı.

**Biyokimya Parametrelerinin Ölçümü**

Hastalardan CRP, albümin, BUN, kreatinin, total ve direkt bilirubin, AST ve ALT düzeyleri standart olarak hazırlanmış tüpe 2 ml kan alınarak merkez laboratuarında COBAS-C8000 cihazında değerlendirdi.

**İMA Ölçümü**

200 μl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 μl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 1, 5 g/l DTT çözeltisinden 50 μl eklendi ve karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 dakika daha inkübe edildi. NaCl’ün 9.0 g/l çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları 470 nm’de okundu. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde değerlendirildi. Her hastanın ve sağlıklı kontrol gruplarının İMA ve albüminine göre Düzeltilmiş-İMA (D-İMA) düzeyleri [ D-İMA = IMA x (Albümin / Grubun Albümin Ortancası) ] formülü ile hesaplanarak, absorbans birimi (ABSU) olarak verildi.

**İstatistiksel Analizler**

Veriler ‘’statistical package for the social sciences’’ (SPSS) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Student t testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında Friedman Testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki kare analizi kullanıldı. Ayrıca İMA değerleri için uygun kesim noktasının belirlenmesinde ve bu kesim noktasına göre duyarlılık, seçicilik değerlerinin hesaplanmasında ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

**BULGULAR**

Çalışmaya toplam 50 yenidoğan bebek ve annesi alındı. Preeklamptik anneden doğan 25 bebek hasta grubu (Grup 1), sağlıklı, normotansif anneden doğan 25 bebek ise kontrol grubunu (Grup 2) oluşturdu. Hasta grubundaki tüm bebekler preterm olup gebelik haftası 32-37 hafta arasındaydı. Tüm bebeklerin doğum şekli sezaryen idi. Kontrol grubundaki 25 bebek de yakın gestasyonel hafta (32-37 gestasyonel hafta arasında) olup preterm ve aynı şekilde sezaryan ile doğum idi. Hasta grubundaki tüm bebekler hafif preeklamptik anne bebeği idi (Grup 1). Hasta ve kontrol grubundaki annelerin özellikleri ve istatistiksel karşılaştırması Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2 : Preeklamptik ve kontrol grubundaki annelerin özellikleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | PreeklampsiGrubu (Grup 1) | KontrolGrubu (Grup 2) | p değeri |
|   | n:25 |  | n:25 |  |  |
| Yaşı (yıl) | 30,64 ± 6,99 |  | 30,20 ± 6,95 |  | 0,824 |
| Gebelik yaşı (hafta) | 34,84 ± 1,82 |  | 35,16 ± 1,28 |  | 0,685 |
| Sistolik KB (mmhg) | 165,2 ± 7,57 |  | 115,4 ± 9,12 |  | 0,0001\* |
| Diyastolik KB (mmhg) | 84,68 ± 12,4 |  | 68,32 ± 6,75 |  | 0,0001\* |
|  |  |  |  |  |  |

Veriler mean±sd (standart deviation), KB: kan basıncı, p<0.05:anlamlı

Tablo 2’de özetlendiği gibi, hasta ve kontrol grubu arasında gebe yaşı ve gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Ancak beklendiği gibi preeklamptik gebelerin sistolik ve diastolik kan basıncı kontol grubundaki gebelerin sistolik ve diastolik kan basınçlarına göre belirgin şekilde yüksekti (p=0.0001).

Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin özellikleri ve istatistiksel karşılaştırması Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3 : Preeklamptik ve kontrol grubundaki bebeklerin özellikleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | PreeklampsiGrubu (Grup 1) | KontrolGrubu (Grup 2) | p değeri |
|   | n:25 |  | n:25 |  |  |
| Cinsiyetkız erkek | 1015 |  | 196 |  | 0,22 |
| Doğum ağırlığı (gr)kız erkekToplam | 2201,5 ± 874,942389 ± 737,72314± 783,18 |  | 2581,05± 480,5 2600,8 ± 518,8 2585,8 ± 478,88  |  | 0,120,350,14 |
| Doğum B.Ç.(cm)kızerkekToplam | 31,4 ± 3,132,8 ± 2,0232,28 ± 2,58 |  | 32,6 ± 2,1 34 ± 1,6 32,98 ± 2,08 |  | 0,310,140,28 |
| Doğum boyu (cm)kızerkekToplam | 43,5 ± 5,945,2 ± 4,544,5 ± 5,08 |  | 46,3 ± 3,1 46,8 ± 1,9 46,4 ± 2,8  |  | 0,230,480,11 |
| Snappe skorukızerkekToplam | 28,9 ± 2,928,8 ± 3,928,84 ± 3,56 |  | 28,5 ± 5,9 30,3 ± 4,3 29 ± 4,76 |  | 0,920,580,89 |
| SGA | 10 |  | 1 |  | 0,002\* |

Veriler mean±sd (standart deviation). BÇ: Baş çevresi, SGA:Small for gestational age**,** p<0.05:anlamlı

Tablo 3’de özetlendiği gibi, hasta ve kontrol grubu arasında preeklamptik anne bebeklerinin doğum ağırlığı, doğum boyu ve doğum baş çevresi sağlıklı anne bebeklerine göre daha küçük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Her iki grupta cinsiyet ve Snappe skoru açısından anlamlı farklılık yoktu. Fenton persantiline göre bakıldığında preeklamptik annelerin bebekleri ve sağlıklı annelerin bebekleri arasında SGA açısından anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.002).

Çalışmaya alınan preeklamptik anne bebeklerinin persantil özellikleri Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4 : Preeklamptik anne bebeklerinin fetal-infant büyüme eğrilerine göre dağılımı**

|  |  |
| --- | --- |
|  | PreeklampsiGrubu (Grup 1) |
|  | n:25 |  |
| Fenton  |  |  |
| SGA | %40 (10) |  |
| İUBG | %12 (3) |  |
| Pİ |  |  |
| Malnutrisyon  | %20 (5) |  |
| Şiddetli Malnutrisyon | %12 (3) |  |
|  |  |  |

Veriler yüzde olarak (%) verildi. İUBG :İntrauterin büyüme geriliği, SGA: Small for gestational age, Pİ :Ponderal indeks

Tablo 4’de özetlendiği gibi, preeklamptik anne bebeklerinde fenton fetal-infant büyüme eğrisine göre %40 SGA (n:10), %12 İUBG (n:3) saptandı. Pİ’ye göre persantil eğrisine bakıldığında ise preeklamptik anne bebeklerinin %20’sinde (n:5) hafif matnutrisyon saptanırken %12’sinde (n:3) şiddetli malnutrisyon saptandı.

Çalışmaya alınan bebeklerin doğum sırasında kordon kanından ve postanatal 6 ve 24. saatinde periferik venöz kanından hemogram düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun hemogram düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve Tablo 5’te verilmiştir.

**Tablo 5: Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebeklerin kord, postnatal 6. ve 24. saat kan hemogram özellikleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | PreeklampsiGrubu (Grup 1) | KontrolGrubu (Grup 2) |  p değeri |
|   | n:25 |  | n:25 |  |  |
| WBC Kord  | 7935,6 ± 3759,79 |  | 9682,8 ± 3452,65 |  | 0,032\* |
|  6. saat  | 15422 ± 5538,3 |  | 17942,8 ± 6615,18 |  | 0,151 |
|  24.saat  | 12155,6 ± 4034,23 |  | 14838,8 ± 4770,34 |  | 0,062 |
| Hb Kord  | 15,47 ± 1,97 |  | 15,25 ± 1,97 |  | 0,432 |
|  6. saat  | 19,36 ± 1,98 |  | 17,02 ± 1,89 |  | 0,0001\* |
|  24.saat  | 17,6 ± 2,36 |  | 16,24 ± 1,65 |  | 0,022\* |
| Htc Kord  | 50,23 ± 5,27 |  | 48,12 ± 6,6 |  | 0,197 |
|  6. saat  | 61,04 ± 6,04 |  | 53,26 ± 6,33 |  | 0,0001\* |
|  24.saat  | 56,24 ± 6,65 |  | 50,08 ± 6,59 |  | 0,002\* |
| Plt Kord  | 200120 ± 68330,28 |  | 220960 ± 60405,9 |  | 0,259 |
|  6. saat  | 218120 ± 75922,83 |  | 243800 ± 88739,79 |  | 0,277 |
|  24.saat  | 224040 ± 68015,61 |  | 254920 ± 62057,72 |  | 0,1 |
| MPV Kord  | 8,67 ± 1,68 |  | 8,59 ± 1,27 |  | 0,734 |
|  6. saat  | 9,12 ± 2,6 |  | 8,77 ± 1,17 |  | 0,712 |
|  24.saat  | 8,64 ± 1,67 |  | 8,3 ± 1,08 |  | 0,992 |
|  |  |  |  |

Kord kanı, postnatal 6. saat ve 24. saat venöz kan verileri mean±sd (standart deviation), P<0.05:anlamlı, WBC: beyaz küre, Hb: hemoglobin, Htc: hematokrit, plt: trombosit, MPV: ortalama trombosit hacmi

Tablo 5’te görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubu arasında kord kanı WBC düzeyi preeklamptik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (p=0,032). Kord kanı Hb, Htc, trombosit ve MPV düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Postnatal 6. saat venöz kan WBC, trombosit, MPV düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, Hb ve Htc düzeyi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,0001). Postnatal 24. saat bakılan venöz kan WBC, trombosit ve MPV düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak Hb düzeyi ve Htc düzeyi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Preeklamptik grup ve kontrol grubundaki bebeklerinin kord kanı ve postnatal 6. ve 24. saat venöz kanlarında CRP, albümin, kreatinin, BUN, total bilirubin, direkt bilirubin, AST ve ALT düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve Tablo 6’da verilmiştir.

**Tablo 6: Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebeklerin kord kanı ve postnatal 6. ve 24. saat venöz kan örneklerinde CRP ve biyokimyasal parametrelerin düzeyleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | PreeklampsiGrubu (Grup 1) | KontrolGrubu (Grup 2) | p değeri |
|   | n:25 |  | n:25 |  |  |
| CRP Kord  | 0,08 ± 0,13 |  | 0,15 ± 0,24 |  | 0,698 |
|  6. saat CRP | 0,24 ± 0,32 |  | 0,22 ± 0,43 |  | 0,938 |
|  24. saat CRP | 0,45 ± 0,61 |  | 0,41 ± 0,53 |  | 0,337 |
| Albümin Kord  | 2,77 ± 0,63 |  | 3,17 ± 0,66 |  | 0,154 |
|  6. saat  | 3,24 ± 0,52 |  | 3,41 ± 0,55 |  | 0,749 |
|  24. saat  | 3,22 ± 0,33 |  | 3,37 ± 0,68 |  | 0,648 |
| Kreatinin Kord  | 0,47 ± 0,25 |  | 0,52 ± 0,24 |  | 0,42 |
|  6.saat  | 0,63 ± 0,18 |  | 0,59 ± 0,22 |  | 0,426 |
|  24. saat | 0,64 ± 0,16 |  | 0,64 ± 0,22 |  | 0,942 |
| BUN Kord  | 19,12 ± 8,72 |  | 21,44 ± 7,95 |  | 0,186 |
|  6. saat  | 20,41 ± 8,15 |  | 24,24 ± 8,49 |  | 0,094 |
|  24. saat  | 23,16 ± 9,96 |  | 27,48 ± 12,01 |  | 0,256 |
| T. Bilirubin Kord  | 1,27 ± 0,64 |  | 1,77 ± 1,31 |  | 0,068 |
|  6. saat  | 2,37 ± 1,71 |  | 2,26 ± 1,32 |  | 0,869 |
|  24.saat  | 3,13 ± 2,04 |  | 2,48 ± 2,48 |  | 0,168 |
| D. Bilirubin Kord  | 0,18 ± 0,13 |  | 0,34 ± 0,17 |  | 0,0001\* |
|  6. saat  | 0,21 ± 0,14 |  | 0,28 ± 0,14 |  | 0,077 |
|  24. saat  | 0,29 ± 0,14 |  | 0,28 ± 0,2 |  | 0,868 |
| AST Kord  | 44,52 ± 33,75 |  | 36,72 ± 21,37 |  | 0,455 |
|  6. saat  | 57,16 ± 27,81 |  | 50,76 ± 24,42 |  | 0,392 |
| 24. saat  | 54,76 ± 35,58 |  | 33,56 ± 18,07 |  | 0,011\* |
| ALT Kord  | 5,88 ± 2,74 |  | 8,28 ± 3,75 |  | 0,022\* |
|  6. saat  | 9,6 ± 5,24 |  | 8,6 ± 2,89 |  | 0,977 |
|  24. saat | 9,68 ± 4,84 |  | 13,08 ± 13,31 |  | 0,365 |
|  |  |  |  |

Kord kanı, postnatal 6. saat ve 24. saat venöz kan biyokimya verileri mean±sd (standart deviation), P<0.05:anlamlı. CRP: C-Reaktif protein, BUN: kan üre azotu, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz

Tablo 6’da görüldüğü gibi preeklampsi ve kontrol grubu arasında kord kanı CRP, albümin, kreatinin, T. Bilirubin, AST düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, preeklampsi grubunda kord kanı D. Bilirubin düzeyi (p=0,0001) ve ALT düzeyi (p=0,022) anlamlı derecede düşük idi. Postnatal 6. saat venöz kan CRP, albümin, kreatinin, T. bilirubin, AST ve ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Postnatal 24. saat venöz kan CRP, albümin kreatinin, T. Bilirubin, D. Bilirubin, ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak postnatal 24. saat venöz kan AST düzeyi preeklampsi grubunda anlamlı derecede yüksek idi (p=0,011).

Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebeklerin kord kanı ve postnatal 6. ve 24. saat serum bakılan İMA düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7: Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebeklerin kord kanı, postnatal 6. ve 24. saat serum İMA düzeyleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | PreeklampsiGrubu (Grup 1) | KontrolGrubu (Grup 2) | p değeri |
|   | n:25 |  | n:25 |  |  |
| Kord İMA | 0,18 ± 0,09 |  | 0,10 ± 0,04 |  | 0,0001 |
| 6.saat İMA | 0,19 ± 0,15 |  | 0,12 ± 0,07 |  | 0,063 |
| 24. saat İMA | 0,14 ± 0,11 |  | 0,11 ± 0,02 |  | 0,93 |
|  |  0,02\* (kord-24. saat) |  |  0,05 (kord-24. saat) |  |  |
|  |  |  |  |

Kord kanı, postnatal 6. saat ve 24. saat venöz kan İMA verileri mean±sd (standart deviation), P<0.05:anlamlı.

\*Preeklampsi grubunda kord İMA >24. saat İMA (p=0,02)

Tablo 7’de görüldüğü gibi kord kanı İMA düzeyi preeklamptik grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanırken (p=0,0001), postnatal 6. ve 24. saat venöz kan İMA düzeyleri yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde preeklamptik grupta kord ve 24. saat İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanırken (p=0,02), kontrol grubunda anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,05).

Preeklampsi grubundaki persantil özelliklerine göre SGA olan ve olmayan bebeklerin kord kanı, postnatal 6. ve 24. saat venöz kan düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8 : Preeklamptik anne bebeklerinin SGA özelliklerine göre İMA düzeyleri dağılımı**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   |  SGA Grubu |  non SGA Grubu |  p değeri |
|   |  n:10 |  |  n:15 |  |  |
| Kord İMA | 0,19 ± 0,08 |  | 0,17 ± 0,10 |  | 0,31 |
| 6. saat İMA | 0,15 ± 0,11 |  | 0,14 ± 0,10 |  | 0,93 |
| 24.saat İMA | 0,14 ± 0,08 |  | 0,22 ± 0,18 |  | 0,64 |
|  |  |  |  |

Kord kanı, postnatal 6. saat ve 24. saat venöz kan İMA verileri mean±sd (standart deviation), P<0.05:anlamlı.

Tablo 8’de görüldüğü gibi SGA olan preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı, postnatal 6. ve 24. saat venöz kan İMA düzeyi SGA olmayan preeklamptik anne bebeklerine göre yüksek saptanmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Preeklampsi grubundaki SGA doğuran ve doğurmayan annelerin serum İMA düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

**Tablo 9 : SGA doğuran ve doğurmayan preeklamptik annelerin İMA düzeyleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   |  SGA Grubu  |  non SGAGrubu  | p değeri |
|   |  n:10 |  | n:15 |  |  |
| Anne İMA | 0,20 ± 0,02 |  | 0,18 ± 0,08 |  | 0,33 |
|  |  |  |  |

Anne venöz kan İMA verileri mean±sd (standart deviation), P<0.05:anlamlı.

Tablo 9’da görüldüğü gibi preeklamptik annelerin venöz kan İMA düzeyi SGA doğuran grupta, SGA doğurmayan gruba göre yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık yoktu.

Preeklamptik grup ve kontrol grubundaki bebeklerin persantil özelliklerine göre SGA olan ve olmayan bebeklerin kord kanı, postnatal 6. ve 24. saat venöz kan İMA düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve Tablo 10’da verilmiştir.

**Tablo 10 : Preeklampsi ve kontrol grubu bebeklerin SGA özelliklerine göre İMA düzeyleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | SGAGrubu  | non SGAGrubu  | p değeri |
|   | n:11 |  | n:39 |  |  |
| Kord İMA | 0,18 ± 0,08 |  | 0,13± 0,08 |  | 0,011\* |
| 6. saat İMA | 0,14 ± 0,11 |  | 0,12 ± 0,07 |  | 0,85 |
| 24.saat İMA | 0,16 ± 0,10 |  | 0,15 ± 0,14 |  | 0,27 |
|  |  |  |  |

Kord kan, postnatal 6. saat ve 24. saat venöz kan İMA verileri mean±sd (standart deviation), P<0.05:anlamlı.

Tablo 10’da görüldüğü gibi SGA olan bebeklerin kord kanı İMA düzeyi SGA olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,011). Postnatal 6. ve 24. saat venöz kan İMA düzeyleri SGA grubunda yüksek olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Preeklamptik ve kontrol grubundaki annelerden doğan ve persantil özelliklerine göre SGA olan ve olmayan bebeklerin annelerinin venöz kanda İMA düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11 : Preeklamptik ve kontrol grubundaki SGA doğuran ve doğurmayan annelerin İMA düzeyleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   |  SGA Grubu  |  non SGAGrubu  | p değeri |
|   | n:11 |  | n:39 |  |  |
| Anne İMA | 0,17 ± 0,07 |  | 0,14 ± 0,04 |  | 0,02\* |
|  |  |  |  |

Anne venöz kan İMA verileri mean±sd (standart deviation), P<0.05:anlamlı.

Tablo 11’de görüldüğü gibi SGA doğuran ve çoğunluğu preeklamptik olan annelerin venöz kan İMA düzeyi SGA doğurmayan annelerin İMA düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,02).

Çalışmaya alınan preeklamptik ve sağlıklı annelerin periferik venöz kan düzeyleri doğumdan önce alındı. Preeklampsi tanılı ve sağlıklı annelerin hemogram, biyokimya parametreleri ve venöz kan İMA düzeyleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12 : Preeklamptik ve sağlıklı annelerin hemogram, biyokimyasal parametreleri ve venöz kan İMA düzeyleri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | PreeklampsiGrubu (Grup 1) |  Kontrol Grubu (Grup 2) | p değeri |
|   | n:25 |  | n:25 |  |  |
| WBC | 11387,6 ± 2659,36 |  | 10561,2 ± 1938,72 |  | 0,215 |
| Hb | 11,24 ± 1,8 |  | 12,72 ± 1,46 |  | 0,003\* |
| Htc | 34,2 ± 4,42 |  | 39,04 ± 4,43 |  | 0,001\* |
| Plt | 199920 ± 69778,77 |  | 254800 ± 57020,46 |  | 0,004\* |
| MPV | 8,6 ± 1,2 |  | 7,61 ± 1,27 |  | 0,002\* |
| CRP | 0,97 ± 1,17 |  | 0,47 ± 0,3 |  | 0,06 |
| Albümin | 3,2 ± 0,42 |  | 3,66 ± 0,64 |  | 0,001\* |
| Kreatinin | 0,55 ± 0,16 |  | 0,44 ± 0,09 |  | 0,001\* |
| BUN | 15,16 ± 4 |  | 12,88 ± 3,17 |  | 0,008\* |
| T. Bilirubin | 0,24 ± 0,2 |  | 0,3 ± 0,21 |  | 0,184 |
| D. Bilirubin | 0,1 ± 0,06 |  | 0,1 ± 0,05 |  | 0,155 |
| AST | 29,6 ± 19,45 |  | 16,99 ± 6,45 |  | 0,003\* |
| ALT | 18,84 ± 15,55 |  | 9,4 ± 3,33 |  | 0,002\* |
|  İMA | 0,19 ± 0,17 |  | 0,1 ± 0,04 |  | 0,001\* |

Anne venöz kan verileri mean±sd (standart seviation), P<0.05:anlamlı, WBC: beyaz küre, Hb: hemoglobin, Htc: hematokrit, plt: trombosit, MPV: ortalama trombosit hacmi, CRP: C-Reaktif protein, BUN: kan üre azotu, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz.

Tablo 12’de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubu arasında venöz kan WBC düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Oysa preeklamptik grupta Hb düzeyi (p=0,003), Htc düzeyi (p=0,001) ve trombosit düzeyi (p=0,004) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken, MPV düzeyi (p=0,002) anlamlı derecede yüksek idi. CRP, total bilirubin, direkt bilirubin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Yine kreatinin (p=0,001), BUN (p=0,008), AST (p=0,003), ALT (p=0,002) ve İMA (p=0,0001) düzeyleri preeklamptik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, kan albümin düzeyi belirgin düşük saptandı (p=0,001).

Preeklamptik anne bebeklerinin kord İMA değerlerinin ROC eğrisi Grafik 1’de gösterilmiştir.

**Grafik 1**: **Preeklamptik anne bebeklerinin kord İMA değerlerinin ROC eğrisi**



Grafik 1’de görülen preeklamptik anne bebeklerinin ROC eğrisinde, eğri altındaki alan 0,813 olup cut-off değeri 0,12 alındığında sensitivitesi %80, spesifitesi %84 saptandı.

Preeklamptik annelerinin venöz kan İMA değerlerinin ROC eğrisi Grafik 2’de gösterilmiştir.

**Grafik 2**: **Preeklamptik annelerin venöz kan İMA değerlerinin ROC eğrisi**



Grafik 2’de görülen preeklamptik annelerin ROC eğrisinde eğri altındaki alan 0,810 olup cut-off değeri 0,11 alındığında sensitivitesi %88, spesifitesi %64 saptandı.

Çalışmaya alınan gruplardan hiç birinde bebek kaybı olmadı.

**TARTIŞMA**

Etiyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamamış olan preeklampsi maternal ve neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir (11). Etiyopatogenezde uterin kan damarlarının anormal trofoblastik invazyonu, vasküler endotel hasarı, plasental iskemi, yaygın vazospazm, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, oksidatif stres, koagülasyon anomalileri, maternal ve fetoplasental doku arasındaki immünolojik intolerans, genetik ve nutrisyonel faktörler gibi bir çok neden sorumlu tutulmaktadır (15). Öne çıkan teori ise trofoblastik invazyonun bozulmasının plasental iskemiye neden olması ve endotel hasarı ile enflamatuar cevabın ortaya çıkmasıdır (72). Serbest oksijen radikallerinin üretimi ve bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılmasındaki yetersizlik hasarlanma meydana getirmektedir. Sağlıklı gebeliklerde de oksitadif stres artmaktadır; ancak preeklamptik gebeliklerde oksidatif stresin antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılmasında sorun olduğu rapor edilmektedir. Preeklampside maternal dolaşımda, plasental dokularda serbest oksijen radikallerinin lipidleri oksitlemesi sonucu oluşan lipid peroksit ürüleri [(malondialdehit (MDA), isoprostanlar, konjuge dienler] artmış olup, enzimatik süperoksit dismutaz (SOD) ve enzimatik olmayan (C ve E vit.) antioksidanların belirgin olarak azaldığı bilinmektedir (73).

Biz de çalışmamızda oksidatif stres markırı olarak iskemi modifiye albümini umblikal kord ve venöz kanda ölçerek düzeylerini belirlemek ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkisini saptamaya çalıştık. Bu amaçla sezaryen ile doğum yapmış sağlıklı ve preeklampsi tanılı gebelerde, bebek kord ve venöz kanında iskemi modifiye albümin düzeylerini karşılaştırdık.

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma fetal etkilenmeyi öngörebilmek için kord, postnatal 6. ve 24. saat venöz kan iskemi modifiye albüminin kullanıldığı ve hafif preeklampsi ile kontrol grubu sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Preeklampsi için predispozan faktör sayılan, İMA değerini yükseltebilecek olan çoğul gebelik, kronik veya esansiyel hipertansiyon, renal hastalık, diabetes mellitus, tekrarlayan preeklampsi, HELLP sendromu, ağır preeklampsi, koryoamniyonit, aktif enfeksiyon, hepatit, alkol-sigara kullanımı, ilaç kullanımı gibi risk faktörleri bulunan gebeler çalışmaya alınmadı. Anne yaşları açısından ise sağlıklı ve preeklamptik gebeler arasında farklılık yoktu. Ancak preeklampsi tanı kriterlerine uygun olarak beklediğimiz üzere sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (10).

İnsan serum albümininde üç amino asid kobalt, bakır ve nikel için doğrudan bağlanma bölgeleri içermektedir. Hipoksi, asidoz ve serbest radikallerin hasarı sonucu olan iskemi sonucunda albüminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve oluşan bu protein İMA olarak adlandırılmakta ve serumda ölçülebilmektedir (8,74).

İskemi modifiye albümin, serum albümin düzeyinin yaklaşık %1-2’si kadar olup oksidatif stres ve iskemi sonrası süperoksit radikalleriyle etkileşim sonucu albüminin modifiye olmuş şeklidir. İskemi durumlarında albüminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albüminin türevlerinin ölçülmesinin birçok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu ilk kez Sinha ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (54). Çalışmalarda iskemi gelişen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, yaklaşık 6-12 saat süreyle yüksek kaldığı ve 24 saat sonra sağlıklı kişilerde ki normal kan düzeylerine indiği tespit edilmiştir (59). Biz de çalışmamızda bebeklerde doğum sonrası kord kanından, postnatal 6. ve 24. saatlerde venöz kandan İMA düzeylerini karşılaştırdık.

Serum İMA düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra artması ve yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olması miyokard iskemisi tanısında İMA ölçümünün yararlı bir parametre olduğunu göstermektedir (59). Geniş kapsamlı bir çalışmada, akut koroner sendromun dışlanmasında İMA’nın %90 gibi yüksek oranda negatif prediktif değere sahip olduğu ve negatif kardiyak troponinler ve tanısal olmayan EKG’nin üçünün bir arada değerlendirilmesiyle, negatif prediktif değerinin %97.1’e kadar çıktığı gösterilmiştir (75).

Yapılan bir başka çalışmada farklı trimesterlerde bulunan 117 gebe ve 23 gebe olmayan sağlıklı kadında serum İMA düzeyleri karşılaştırılmış ve İMA gebe olanlarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu durum gebeliğe bağlı oluşan oksidatif strese bağlanmıştır (76). Yapılan prospektif bir çalışmada 11-14. haftalar arasında bakılan İMA değeri yüksek saptanan hastalarda preeklampsi geliştiği ve bu durumun anormal trofoblastik invazyon sonucu olduğu rapor edilmiştir (77).

Maternal gebelik haftasının ve doğum şeklinin de İMA düzeylerini etkileyebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (77,78). Çalışmamızda tüm gebeler aynı gebelik haftasında ve tümü sezaryen doğum olacak şekilde alınarak İMA’nın en az düzeyde etkileneceği düşünüldü.

Gafsou ve arkadaşları 2010 yılında 22 gebe olmayan, 19 sağlıklı gebelik ve 20 preeklamptik gebeliği olan kadınlarda iskemi modifiye albümin düzeyini kıyaslayan bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada preeklamptik gebelerde İMA düzeyi gebelik yaşı aynı sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin doğum sonrasına kadar devam ettiği saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca ilk trimesterda artmış İMA düzeylerinin preeklampsi gelişimini öngörebileceği sonucuna varılmış (8). Ülkemizde Üstün ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada preeklamptik gebeler ağır ve hafif olarak sınırlandırılmış ve sağlıklı gebelerle karşılaştırılmıştır. Sağlıklı gebelere göre preeklamptik gebelerde serum İMA düzeyi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde şiddetli preeklampsi olan gebelerde hafif preeklampsi tanılı gebelere oranla anlamlı oranda yüksek İMA düzeyleri saptanmıştır. Araştırmalar yüksek kan İMA düzeylerinin gebe bir kadında preeklampsi saptanmasında %80 sensivite ve %77,8 spesifiteye sahip olduğunu rapor etmektedir (7).

Çalışmamızda da preeklamptik gebelerde venöz kan İMA düzeyleri sağlıklı gebelere göre literatür ile uyumlu olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte gebe bir kadında yüksek kan İMA düzeylerinin preeklampsi için daha sensitif (%88) ancak daha az spesifik (%64) olduğu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar preeklampside fetoplasental ve maternal dokular arasında aşırı bir inflamatuvar yanıtın olduğunu göstermektedir (79). Bu inflamasyonun nedeni çeşitli belirteçlerle belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu belirteçlerden biri yüksek sensitif C-reaktif protein (hs-CRP)'dir. Bu vücuttaki inflamatuvar yanıtı belirlemede çok duyarlı bir testtir. Preeklamptik kadınlarda hs-CRP belirgin olarak yüksek bulunmuş ve preeklampsi için bağımsız bir belirleyici olarak bildirilmiştir (76,80).

Stefanovic ve arkadaşlarının çalışmasında, preeklamptik gebelerde CRP düzeylerine bakılmış, sağlıklı gebelerle CRP düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (81). Temizkan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada III. trimesterda, 27- 40. gebelik haftalarında toplam 174 gebe çalışmaya alınmıştır. Ağır preeklamptik (n:33), hafif preeklamptik (n:30) ve 111 sağlıklı gebenin hs-CRP ve hct değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (82). Çalışmamızda serum CRP düzeyleri değerlendirilmiş; preeklamptik gebelerde kontrol grubuna göre CRP düzeyleri yüksek saptansa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza hafif preeklamptik gebelerin alınmasının sonucu etkileyebileceği düşünülmüştür.

Preeklamptik gebelerde İMA yanında farklı biyokimyasal ve hemogram parametreleri değerlendirilmiştir. Makuyana ve arkadaşlarının çalışmasında albümin, bilirubin ve ALT düzeyleri bakımından preeklamptik ve normotansif olgular arasında fark izlenmemiş fakat AST ve alkalen fosfataz (ALP) değerlerinin preeklampside daha yüksek olduğu bulunmuştur. Böbrek fonksiyon testlerinden üre, ürik asit ve kreatinin preeklamptik olgularda, normotansif olgulara göre daha yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir. Hematolojik parametrelerden Hb, Hct ve trombosit sayısında ise her iki grup arasında bir fark olmadığı görülmüştür (83). Delic tarafından yapılan çalışmada 34 preeklamptik ve 35 sağlıklı gebede kan hemogram ve biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; BUN ve kreatinin preeklamptik gebelerde yüksek, trombosit sayısının düşük olduğu görülmüştür. AST, ALT, LDH, GGT, total bilirubin, Hb, Htc, WBC değerleri arasında farklılık saptanmamıştır (84). Çalışmamızda preeklamptik gebelerde BUN, kreatinin, AST, ALT değerlerinde preeklamptik gebelerde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik, Hb, Htc, trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptadık. Trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunu gösteren bir belirteç olan ortalama trombosit hacminin diabet, hiperkolesterolemi, miyokard infaktüsü, iskemik inme ve preeklampsi gibi bazı vasküler hastalıklarda arttığı bildirilmektedir (85). Çalışmamızda da benzer şekilde preeklamptik gebelerde MPV değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptadık.

Rogvi ve arkadaşlarının preeklamptiklerde yaptığı çalışmada sağlıklı gebe grubuna göre fetal doğum ağırlıkları düşük olarak bulunmuştur (86). Bunu destekler şekilde Xiong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı üzerinde preeklampsinin etkisi araştırılmış ve 37. gestasyonel hafta ve altında doğum yapan preeklamptiklerde normal gebelere göre fetal doğum ağırlığı belirgin olarak düşük saptanmıştır. Fakat 37 hafta üzerinde doğum yapanlarda fetal doğum ağırlığı açısından gruplar arası istatistiksel farklılık bulunmamıştır (87). Temizkan ve arkadaşlarının çalışmasında ise fetal ağırlık, gebelik yaşına göre sınıflandırıldığında, ≤35. gestasyonel doğum yapan hafif ve ağır preeklamptik gebeler arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı bir fark saptanırken 35. haftanın üzerinde doğum yapan normotansif gebeler ile preeklamptik gebeler arasında ve hafif-ağır preeklamptik gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (82). Çalışmamızda preeklamptik annelerden doğan bebeklerde daha düşük doğum ağırlığı görülmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Literatürde gebelik yaşları farlı ve normal spontan vajinal yol ile doğum yapmış sağlıklı gebelerin bebekleri ile preeklamptik gebelerin bebeklerinin kord kanı İMA düzeyleri karşılaştırılmış ve preeklamptik gebelerin bebeklerinde İMA düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Rossi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 81 sağlıklı gebeden farklı trimestirlerda olmak üzere toplam üç kez kan İMA düzeyi değerlendirilmiş ve 1. trimester kan İMA düzeyinin SGA fetusu göstermede anlamlı olduğu rapor edilmiştir (88). Bunun aksine Iacovidou ve arkadaşları, 110 sağlıklı gebenin bebekleri ve 57 İUBG olan bebeklerin kord kanı İMA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ancak sezaryen ile doğan bebeklerin kord kanı İMA düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (89). Çalışmamızda preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı İMA düzeyleri sağlıklı anne bebeklerinin İMA düzeylerine göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Postnatal 6. ve 24. saat venöz kan İMA düzeyleri preeklamptik anne bebeklerinde yüksek saptansa da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. İMA’nın iskeminin başlangıcından hemen sonra dakikalar içinde yükseldiği, 6-12 saat yüksek kaldığı ve 24 saat içinde normal düzeylere geldiği bilinmektedir (90). Çalışmamızda preeklamptik grupta kord kanında belirgin yüksek saptanan İMA düzeylerinin postnatal 6. saatte hızla düştüğü, 6. ve 24. saat kan İMA düzeyleri bakımından kontrol grubu ile bir farklılığın olmadığı ve postnatal 24. saatlik süreçte normale geldiği gösterilmiştir.

Preeklampsi ile fetal büyüme arasında bir ilişki olduğu ve gebelikte yüksek İMA düzeyi ile SGA doğum arasında doğrusal bir ilişki olduğu belirtilmektedir (72).

Biz de çalışmamızda preeklamptik annelerde venöz kan ve bebeklerinde kord kan İMA düzeylerini değerlendirdik. SGA olan preeklamptik bebeklerin kord İMA düzeyi SGA olmayanlara oranla göre yüksek saptandı. SGA doğuran preeklamptik annelerin venöz kan İMA düzeyide SGA olmayan bebeklerin annelerine oranla daha yüksek idi. Ancak, muhtemelen preeklamptik anne ve bebek sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir farlıklık saptanmadı bu nedenle daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Wijnberger ve arkadaşlarının çalışmasında, preeklamptik ve plasental fonksiyon bozukluğu tespit edilen annelerin bebeklerinde BPD, NEK, periventriküler lökomalazi (PVL) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi oksidatif stresle ilişkili morbiditelerin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (46). Gugliuci ve arkadaşları da kord kanından baktıkları ve yüksek saptadıkları İMA düzeylerinin fetal hipoksi ve klinik etkilerini göstermede kullanılabileceğini bildirmişlerdir (63). Ülkemizde Dursun ve arkaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde perinatal asfiksiyi göstermede İMA’nın yararlı bir markır olabileceği rapor edilmiştir (64). Bu çalışmalar doğrultusunda İMA düzeylerini etkileyen, oksidatif strese neden olacak sepsis, asfiksi ve NEK vb durumlara sahip olan yenidoğanlar çalışmaya alınmayarak sadece preeklmapsinin fetal etkisi araştırılmaya çalışıldı.

Preeklamptik anne bebeklerinin kord kanında yüksek İMA düzeyinin saptandığı bir çalışmada, preeklampsinin plesantada oluşan oksidatif stres ve iskemiyle ilişkili olduğu; oluşan oksitadif stres ürünlerinin plesanta ile fetal dolaşıma katıldığı, albüminin majör plazma proteini olarak ekstrasellüler antioksidan sistemde önemli bir molekül olduğu ve buna bağlı İMA’nın yükseldiği düşünülmektedir (66). Biz de çalışmamızda preeklamptik annelerden doğan bebeklerde kord kanı İMA düzeyini belirgin yüksek saptadık.

Yapılan bir çalışmada 33 sepsis tanılı yenidoğan ile 21 sağlıklı yenidoğan venöz kan İMA düzeyleri karşılaştırılmış ve sepsis tanısı olan yenidoğanlarda anlamlı yüksek İMA düzeyleri bulunmuştur (91). Başka bir çalışmada senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) (n:17) ve sürekli pozitif solunum yolu basıncı (CPAP) (n:20) uygulanan 37 yenidoğan karşılaştırılmış ve SIMV grubunda bulunan yenidoğanların kan İMA düzeyleri anlamı yüksek saptanmış olup oksidatif stres markırı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (92).

Yolbaş ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik yaşları 258 preeklamptik anne bebeği ve 468 sağlıklı anne bebeğinden doğumdan sonra biyokimya ve tam kan sayımı yapılmış. Preeklamptik anne bebeklerinde total bilirubin, LDH ve CRP değerleri yüksek saptanmışken BUN, kreatinin, AST, ALT, Hb, Htc, WBC ve trombosit sayısında anlamlı farklılık bulunmamıştır (93). Topaloğlu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada diyabetik anne bebeklerinin kord trombosit sayısı sağlıklı anne bebekleri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken, MPV değeri diyabetik anne bebeklerinde yüksek saptanmıştır (94). Çalışmamızda ise preeklamptik anne bebeklerinin kord kanında WBC, direkt bilirubin, ALT değeri düşük iken, postnatal 6. saat Hb, Htc ve postnatal 24. saat Hb, Htc, AST yüksek saptandı. MPV değerinde ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Daha önceki çalışmaların ışığında (72,76); preeklamptik gebelerde defektif plasental endovasküler trofoblastik invazyona bağlı plasental iskemi ve oksidatif stresin arttığı ve bunun sonucunda preeklamptik gebelerde venöz kan İMA düzeyini artırdığı bilinmektedir. Biz de çalışmamızda gebe venöz İMA düzeyinin yükseldiğini, ayrıca defektif plasental gelişim ve plasental iskeminin fetal umblikal kan akımını azaltarak fetal doku iskemisine yol açabileceğini ve bunun da fetal kord kanında İMA düzeylerini artırdığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu çalışmayla preeklamptik gebelerde kan İMA düzeylerinin yüksek olduğu, preeklamptik gebelerden doğan bebeklerde de kord İMA düzeylerinin yüksek olduğu gösterildi. Ayrıca preeklamptik gebelerden doğan bebeklerin %40’nın SGA olduğu ve bunların da kord İMA düzeylerinin diğerlerine göre yüksek olduğu saptandı. İUBG değerlendirilmesinde ve şiddetinin belirlenmesinde belki de bir markır olarak kord İMA düzeylerinin kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bunun için geniş kapsamlı, prospektif ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**SONUÇLAR**

1. Preeklamptik annelerin sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre belirgin yüksekti.

2. Preeklamptik annelerin kan değerlerinden Hb, Htc ve trombosit düzeyi kontrol grubuna göre düşük iken MPV düzeyi yüksek idi. CRP, total bilirubin, direkt bilirubin düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu. Kreatinin, BUN, AST, ALT ve İMA düzeyi kontrol grubuna göre preeklamptik annelerde yüksek iken kan albümin düzeyi düşük saptandı.

3. Fenton persantil eğrilerine göre bakıldığında preeklamptik annelerin bebeklerinin %40’ı SGA, %12’si İUBG’e sahipti.

4. Preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı WBC düzeyi kontrol grubuna göre düşük iken kord kanı Hb, Htc, trombosit ve MPV düzeyleri bakımından iki grup arasında fark yoktu. Postnatal 6. saat venöz kan WBC, trombosit, MPV düzeyleri arasında fark yokken Hb ve Htc düzeyi preeklamptik grupta kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Postnatal 24. saat bakılan venöz kan WBC, trombosit ve MPV düzeyleri bakımından iki grup arasında fark yokken, Hb ve Htc düzeyi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı.

5. Preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı CRP, albümin, kreatinin, T. Bilirubin, AST düzeyleri kontrol grubu bebeklerinden farklı değilken, preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı D. Bilirubin ve ALT düzeyi düşük idi. Postnatal 6. saat venöz kan CRP, albümin, kreatinin, T. bilirubin, AST ve ALT düzeyleri arasında fark yoktu. Postnatal 24. saat bakılan venöz kan CRP, albümin, kreatinin, T. Bilirubin, D. Bilirubin, ALT düzeyleri açısından bir fark yokken AST düzeyi preeklamptik anne bebeklerinde yüksek idi.

6. Preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı İMA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanırken bu farklılığın postnatal 6. ve 24. saatte kaybolduğu görüldü.

7. SGA doğan bebeklerde kord kanı İMA düzeyleri SGA doğmayanlardan belirgin yüksekti.

8. SGA doğuran annelerin venöz kan İMA düzeyleri SGA doğurmayan annelere göre belirgin yüksekti.

9. Preeklamptik anne bebeklerinin kord kan İMA değerleri ROC eğrisine göre eğri altındaki alan 0,813 olup cut-off değeri 0,12 alındığında %80 sensivite, %84 spesifite saptanırken, preeklamptik annelerin ROC eğrisine göre eğri altındaki alan 0,810 olup cut-off değeri 0,11 alındığında %88 sensivite, %64 spesifite saptandı.

**KAYNAKLAR**

1. Jeyabalan A. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Wash MC, editors. Fanaroff and Martin’s Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 10th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier 2015:18,250-64.
2. [Duley L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Duley%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19464502). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. [Semin Perinato](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464502)l 2009 Jun;33(3):130-7.
3. Sibai BM. Diagnosis and manengament gestational hypertansion and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003;102-81.
4. Gary C, Norman FG, Kenneth JL, Larry CG, Jonh CH, Katharine DW. Williams Obstetrics, 22st edition. 2005; 761-809.
5. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, 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(4): 581–5.
6. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as marker its potential as a marker for myocardial ischemia-A preliminary report. J Emer Med 2000;19:311–5.
7. Ustün Y, Engin-Ustün Y, Ozturk O, Alanbay I, Yaman H. Ischemia-modified albumin as a oxidative stress marker in a preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Mar;24(3):418-21.
8. [Gafsou B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gafsou%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20132025), [Lefèvre G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lef%C3%A8vre%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20132025), [Hennache B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hennache%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20132025), [Houfflin Debarge V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Houfflin%20Debarge%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20132025), [Ducloy-Bouthors AS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ducloy-Bouthors%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20132025). Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia? [Hypertens Pregnancy](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132025) 2010 Jan;29(1):101-11.
9. [Kumral A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kumral%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23278910), [Okyay E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Okyay%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23278910), Cord blood ischemia-modified albumin: is it associated with abnormal Doppler findings in complicated pregnancies and predictive of perinatal asphyxia? [J Obstet Gynaecol Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278910) 2013 Mar;39(3):663-71.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122-31.
11. Williams DJ, de Swiet M. The pathophysiology of pre-eclampsia. Intensive Care Med 1997; 23:620–9.
12. Gezginç K, Acar A. Klinigimizdeki preeklamptik gebeliklerin degerlendirilmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2003;10(1):1-3.
13. Kupferminc M, Silver R, Russel T, AddLer L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol.1996;175:1013-7.
14. Sibai BM, Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL. Hypertension in pregnancy in: Obstetrics Normal & Problem Pregnancies. Churcill Living stone 1996, 935-87.
15. [Duckitt K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Duckitt%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15743856), [Harrington D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harrington%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15743856). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. [BMJ.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15743856) 2005 Mar 12;330(7491):565.
16. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al: WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367:1066-74.
17. Porreco RP, Barkey R. Peripartum intensive care. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23:1136-8.
18. Chesley SC, Annitto JE, and Cosgrove RA: The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. Am J Obstet Gynecol 1976;124:446-59.
19. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, et al: Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. Am Heart J 2008;156:918-30.
20. Bailis A, Witter F, Kimberly B. Hypertensive disorders of pregnancy. Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. Lippincott Williams&Wilkins 2007;180-91.
21. August PA, Lindheimer M, Cunningham FG. Chronic hypertension and pregnancy. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. San Diego: Academic Press, 2009.
22. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 1(165):160:172.
23. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183(1):1-22.
24. Gezginç K, Yazıcı F. Gebeliğin hipertansif hastalıkları:derleme. Tıp Araştırmaları Dergisi 2013:11:1-9.
25. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. J Obstet Gynaecol. 2009; 29(7): 576-82.
26. Landy HJ. Theimpact of maternalillness of theneonate. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors. Avery’s Neonatology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams andWilkins, 2005: 205–7.
27. Basbug M, Aygen E, Tayyar M, Tutus A. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia-eclampsia. Obstet Gynecol 1999;94:551-5.
28. Adamova Z, Ozkan S, Khalil RA. Vascular and cellular calcium in normal and hypertensive pregnancy. Curr Clin Pharmacol 2009;4(3):172-90.
29. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2008; 23;(1):4227.
30. Grill S, Rusterholz C, Zanetti- Dällenbach R et al. Potential markers of preeclampsia-a review. Reprod Biol Endocrinol. 2009;14;7:70.
31. [Chesley LC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chesley%20LC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3768285), [Cooper DW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cooper%20DW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3768285). Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. [Br J Obstet Gynaecol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3768285) 1986 Sep;93(9):898-908.
32. [Arngrimsson R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Arngrimsson%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2242360), [BjörnssonS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bj%C3%B6rnsson%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2242360). Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population.[Br J Obstet Gynaeco](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2242360)l 1990 Sep;97(9):762-9.
33. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of preeclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. BMJ 2005;15;877.
34. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2005; 88(3):265-70.
35. Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre and postnatal period and the clinicalutility of melatonin. J Pineal Res 2009;46:128–39.
36. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. N Engl J Med 1998;339: 313-20
37. Shah DM, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. J Hum Hypertens 1996;10(8):511–5.
38. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. Am J ObstetGynecol 1990;162:366–71.
39. Guran O, Uslu S. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preeklamptik Anne Bebeklerinin Erken Dönem Sonuçları. JAREM 2012;2:64-7.
40. Langenveld J, Ravelli AC, vanKaam AH, van der Ham DP, van Pampus MG, Porath M, et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. Am J Obstet Gynecol 2011;205:540,1-7.
41. Jelin AC, Cheng YW, Shaffer BL, Kaimal AJ, Little SE, Caughey AB. Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:389-92.
42. Banias BB, Devoe LD, Nolan TE. Severe preeclampsia in preterm pregnancy between 26 and 32 weeks' gestation. Am J Perinatol 1992;9:357-60.
43. [Jelin AC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jelin%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22506641), [Kaimal AJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaimal%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22506641) Preterm preeclampsia: 32 to 37 weeks gestation. [Matern Fetal Neonatal Med](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jel%C4%B1na.c.%2Ckaimala.j.+pretermpreeclampsia+%3A32-37+weeksgestation+2012) 2012 Nov;25(11):2198-201.
44. Sharma G, Nesin M, Feuerstein M, Bussel JB. Maternal and neonatal characteristics associated with neonatal neutropenia in hypertensive pregnancies. Am J Perinatol 2009; 26:683-9.
45. Paul DA, Kepler J, Leef KH, Siscione A, Palmer C, Stefano JL. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage and need for mechanical ventilation in verylow-birth-weightinfants. Am J Perinatol 1998;15:381-6.
46. Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. Early Hum Dev 2003; 71:111-116.
47. Immanuel S and, Sanjaya AI. Albumin cobalt binding (ACB) test: its role as a novel marker of acute coronary syndrome. Acta Med Indones 2006;38(2):92-6.
48. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth 2000; 85: 599-610.
49. Koşan C. Nefrotik Sendromda Albümin Metabolizması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, Erzurum 2002;34:51-53.
50. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. Biotechnol. Blood Proteins 1993;227:293-8.
51. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1991;134:1266-77.
52. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol 2000;151:468-77.
53. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novelassayforcobalt-albuminbindinganditspotential as marker itspotential as a marker formyocardialischemia-A preliminaryreport. J Emer Med 2000;19:311–5.
54. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. 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.
55. Kösem ve Arzu, Haklıgör A, Yücel D. Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) Ions on Ischemia Modified Albumin. Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem 2008;33(1):31-4.
56. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. Am Heart J 2001;141:985-91.
57. Sbarounı E, Georgiadou P, Voudris V: Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. Clin Chem Lab Med 2011;49(2):177–84.
58. Sbarounı E, Georgıadou P, Kremastınos D, Voudrıs V: Ischemia modified albumin: Is this marker of ıschemia ready for prime time use?. Hellenic J Cardiol, 49: 260-66, 2008.
59. Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Bakır A, Akbaş H, Gültekin M. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyleri. Türkiye acil tıp dergisi 2005;5:169-174
60. Zuwała-Jagiełło J, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. Acta Biochim Pol 2012;59:661-7.
61. [Ustün Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ust%C3%BCn%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20617896), Engin-Ustün Y. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. [J Matern Fetal Neonatal Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617896) 2011 Mar;24(3):418-21.
62. [D'souza JM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=D%27souza%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25019475), [PaiVR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pai%20VR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25019475)[HypertensPregnancy.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25019475)  IMA and IMAR in serum and saliva of preeclampsia preliminary study. 2014 Nov;33(4):440-8.
63. [Gugliucci A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gugliucci%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16018994), [Hermo R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hermo%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16018994), [Monroy C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Monroy%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16018994), [Numaguchi M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Numaguchi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16018994), [Kimura S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kimura%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16018994).Ischemia-modified albumin levels in cordblood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. [ClinChimActa.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018994) 2005 Dec;362(1-2):155-60.
64. [Kumral A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kumral%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23278910), [Okyay E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Okyay%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23278910), Cord blood ischemia-modified albumin: is it associated with abnormal Doppler findings in complicated pregnancies and predictive of perinatal asphyxia? [J Obstet Gynaecol Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278910) 2013 Mar;39(3):663-71.
65. [Mehmetoglu I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mehmetoglu%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25444362), [Kurban S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kurban%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25444362). Serum ischemia-modified Albumin and oxidized LDL in cord blood and serum of neonates born to pre-eclamptic mothers. [Pediatr Int](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444362) 2015 Jun;57(3):422-6.
66. [Dahiya K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dahiya%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25775261), Kulshrestha MR. Evaluation of cord blood ischemia modified albumin in normal pregnancies and pre-eclampsia. [Hypertens Pregnancy.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=evaluation+of+cord+blood+ischemia+dahiya) 2015 May;34(2):204-8.
67. Fenton R Tanis, Kim H Jae. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatric 2013,13:59.
68. [Miller HC, Hassanein K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. Pediatrics 1971; 48:511.](http://www.uptodate.com/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction/abstract/6)
69. Ballard JL, Novak KK, Driver M, A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. J Pediatr. 1979;95:769-74.
70. [Ballard JL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ballard%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1880657), [Khoury JC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khoury%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1880657). New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. [J Pediatr.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1880657) 1991 Sep;119(3):417-23.
71. [Fei Li](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20F%5Bauth%5D),[Ting Wu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20T%5Bauth%5D). The Apgar Score and Infant Mortality. PLoS One. 2013; 8(7):69072.
72. [Roberts JM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roberts%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2589440), [Taylor RN](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Taylor%20RN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2589440). Preeclampsia: an endothelial cell disorder. [Am J Obstet Gynecol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2589440) 1989 Nov;161(5):1200-4.
73. [Genc H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Genc%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21344259), [Uzun H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uzun%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21344259). Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. [Arch Gynecol Obstet.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21344259) 2011 Dec;284(6):1367-73.
74. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ıschemia and myocardial ınfarction. Clin Chem. 2003; 49(4): 581–585.
75. [Frank Peacock](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870306000470). Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. [American Heart Journal](http://www.sciencedirect.com/science/journal/00028703) 2006 August;152(2):253–62.
76. Guven S. The novel ischemia marker ‘ischemia-modified albumin’ is increased in normal pregnancies Acta Obstetricia et Gynecologica 2009 Apr; 88(4):479–82.
77. [Papageorghiou AT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Papageorghiou%20AT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18281685), [Prefumo F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prefumo%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18281685). Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. [Hum Reprod.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281685) 2008 Apr;23(4):803-6.
78. [Caglar GS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caglar%20GS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23751381), [Erdogdu P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Erdogdu%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23751381). The impact of route of anesthesia on maternal and fetal ischemia modified albumin levels at cesarean section: a prospective randomized study. [J Perinat Med](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751381) 2013 Sep 1;41(5):573-9.
79. Mirzaie F, Shorbaf FR, Kazeronie AH. Association of maternal serum creactive protein levels with severity of preeclampsia. Acta Medica İranica 2009;47(4):293-6.
80. Teran E, Escudero C, Calle A. C-reactive protein during normal pregnancy and preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2005;89(3):299-300.
81. Stefanovic M, Vukomanovic P, Milosavljevic M, Kutlesic R, Popovic J, Tubic-Pavlovic A. Insulin resistance and C-reactive protein in preeclampsia. Bosn J Basic Med Sci 2009;9(3):235-8.
82. Temizkan RO, Eyiyapar EG. Preeklampsiada ve düşük riskli gebeliklerde maternal serum homosistein, yüksek sensitif c- reaktif protein, interlökin-6, insülin direncini hemostatik değerlendirme indeksinin karşılaştırılması. The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology 2013;10(37):1534-41.
83. Makuyana D, Mahomed K, Shukusho FD, Majoko F. Liver and kidney function tests in normal and preeclamptic gestation--a comparison with nongestational reference values. Cent Afr J Med 2002;48(5-6):55-9.
84. [Delić R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deli%C4%87%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23795957), [Štefanović M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C5%A0tefanovi%C4%87%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23795957). Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. [J Matern Fetal Neonatal Med](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=delic+2014+preeclampsia) 2014 Mar;27(4):388-92.
85. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7.157-61.
86. Rogvi R, Forman JL, Damm P, Greisen G. Women born preterm or with inappropriate weight for gestational age are at risk of subsequent gestational diabetes and pre-eclampsia. PLOS One 2012;7(3):34001.
87. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. Am J Epidemiol 2002;155(3):203-9.
88. [Rossi A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rossi%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23891063), [Bortolotti N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bortolotti%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23891063). Ischemia-modified albumin in pregnancy. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891063) 2013 Oct;170(2):348-51.
89. [Iacovidou N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iacovidou%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18483569), [Briana DD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Briana%20DD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18483569). Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. [Mediators Inflamm](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cord+blood+ischemia+modified+lacovidou) 2008;52:3081.
90. Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemiamodified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. Am J Clin Pathol 2005;123(1):140-5.
91. [Yerlikaya FH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yerlikaya%20FH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24345053), [Kurban S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kurban%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24345053). Serum ischemia-modified albumin levels at diagnosis and during treatment of late-onset neonatal sepsis. [J Matern Fetal Neonatal Med](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cord+blood+ischemia+modified+yerlikaya) 2014 Nov;27(17):1723-7.
92. [Dursun A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dursun%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26301964), [Okumuş N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Okumu%C5%9F%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26301964). Effect of Ventilation Support on Oxidative Stress and Ischemia-Modified Albumin in Neonates. [Am J Perinatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26301964) 2015 Aug 24,  [Epub ahead of print].
93. Akdağ AM, Yolbaş I. Preeklamptik Anne Bebeklerinin Demografik, Klinik ve Laboratuar Özelliklerinin Değerlendirilmesi Tıp Araştırmaları Dergisi; 2014:12(3):125-30
94. [Topaloğlu N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Topalo%C4%9Flu%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24855974), [Yıldırım Ş](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Y%C4%B1ld%C4%B1r%C4%B1m%20%C5%9E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24855974). Mean platelet volume and ischemia modified albumin levels in cord blood of infants of diabetic mothers. [Pediatr Neonatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855974) 2014 Dec;55(6):455-8.

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ**

‘Preeklamptik Anne Bebeklerinde İskemi Modifiye Albumin (İMA) Düzeyleri ve Morbidite-Mortalite ile İlişkisi’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan, hipertansiyon ve idrarla protein kaybı ile karakterize ve gebeliğin kendisine karşı oluşan; yanıtın uç noktasıdır. Preeklampsi tüm gebeliklerin %5-8’ini etkiler. Yenidoğan morbidite ve mortalitesinin, prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliğinin ve maternal mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Preeklampsi plesantanın oksijenasyonunu bozmakta ve hipoksiye neden olmaktadır. Bu çalışma ile yeni nesil akut faz reaktanlarından iskemi modifiye albumin ile preeklamptik anne bebekleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek ve bu sayede yenidoğanların daha erken değerlerilmesi planlanmaktadır.

Bu çalışmada; Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde izlenen ve tanısı konmuş 20 preeklamptik anne ve Neonatoloji bölününde izlenen preeklamptik anne bebeği çalışmaya dahil edilecek .Bu çalışma başlangıcından itibaren bir yıl içerisinde tamamlanacak.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

İzniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 2 ml (1 tüp biyokimya) doğumdan önce ve bebeklerinizden kord kanından, 6. Saat ve 24. Saatte toplam 6 ml (3 tüp biyokimya) alınacak.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili tıbbi bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI                 :  Emine ÖZDEMİR

GÖREVİ           : Arş. Gör.

TELEFON         : 05325902227

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

PAÜTF  Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Doç. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek  bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Emine ÖZDEMİR’i, PAÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarından 05325902227 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

 Katılımcı   (Velisi- Vasisi)

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı Bilgilendiren  Araştırıcı

Adı soyadı, unvanı: Adı, soyadı:

Adres: Adres:

Tel: Tel:

İmza: İmza:

Tarih: Tarih: