

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

**“ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE MAGNEZYUM
SÜLFAT’ IN BİYOFİZİK PROFİL İLE UMBLİKAL VE MİDDLE
SEREBRAL ARTER DOPPLER AKIMLARINA ETKİSİ”**

Dr. Muhammet USTA

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Metin İNGEÇ

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2012

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
ÖZET	iv
SUMMARY.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. MATERYAL VE METOD.....	28
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR.....	46

ONAY

“Şiddetli Preeklampsili Gebelerde Magnezyum Sülfat’ın Biyofizik Profil ile Umbilikal ve Middle Serebral Arter Doppler Akımlarına Etkisi” isimli çalışmamız, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu’nun 28.05.2009 tarih ve 201 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 12.06.2009 tarih ve 205 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız 22.07.2009 tarih ve 286 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onayı 20.08.2009 tarih ve 1147 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile her zaman yol gösterici olan, yetişmemde ve bu çalışmanın her aşamasında destek ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Metin İNGEÇ' e,

Yüksek çalışma azmi, sabrı ve yeteneğinden çok şey öğrendiğim, tıbbi ve sosyal bakış açımın gelişmesinde büyük emeği ve katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Yakup KUMTEPE'ye,

Çalışma titizliği, pratikliği, kararlılığı ile hafızamda ve mesleki pratiğimde iz bırakacak olan değerli hocam Doç.Dr. Bünyamin BÖREKÇİ'ye,

Bilgi ve tecrübesini bana ve arkadaşlarıma cömertçe sunan değerli hocam Doç.Dr. Ragıp Atakan AL'a,

Bilgi, yardım ve manevi desteğini sabırla sunan, özverisi ile bizlere “abi” sıcaklığını yaşatan değerli hocam Yard. Doç. Dr. Mehmet YILMAZ'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her birini aile ferdi saydığım asistan arkadaşlarıma,

Kliniğin işleyişinde özveriyle çalışan hemşire ve personelimize,

Her birinden çok şey öğrendiğim değerli hastalarımın teşekkürü borç bilirim.

Sevgisi ve sabrı ile eşim Sevda Pınar' a teşekkür ederim.

KISALTMALAR

BFP:	Biyofizik profil
DİC:	Dissemine intravasküler koagülasyon
HELLP:	Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelets
AST:	Aspartat aminotransferaz
ALT:	Alanine aminotransferaz
LDH:	Laktat dehidrogenaz
ARDS:	Adult respiratuar distress sendromu
CW:	Continuous wave
PI:	Pulsatilité indeksi
RI:	Rezistans indeksi
S/D oranı:	Sistol/Diastol oranı
RDUS:	Renkli doppler ultrasonografi
NO:	Nitrik oksit
VEGF:	Vasküler endothelial growth factor
MCA:	Middle serebral arter
İVC:	İnferior vena cava
İUGG:	İntrauterin gelişme geriliği
NST:	Non-stres test
ASİ:	Amniyotik sıvı indeksi
VAS:	Vibroakustik stimülasyon
FKH:	Fetal kalp hızı
RDS:	Respiratuvar distres sendromu
RR:	Relatif risk
OR:	Odds ratio
CI:	Confidence interval (güven aralığı)
NNT:	Number needed to treat
EAA:	Eğrinin altında kalan alan

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Magnezyum sülfatın şiddetli preeklampsili olgularda biyofizik parametreler ile umbilikal arter ve middle serebral arter (MCA) doppler indeks ölçümleri üzerindeki etkisinin araştırılması idi.

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Haziran 2009 ile Haziran 2012 tarihleri arasında başvuran 18-40 yaş arası, 34. gestasyonel haftanın üzerindeki 20 şiddetli preeklampsisi tanılı gebe, prospektif olarak incelendi. Gebeliğin 34.haftasından sonra TA $\geq$ 160/110mmHg olan hastalar ve 24 saatlik idrarda $>5g$ veya spot idrarda $\geq 3+$ proteinürisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan şiddetli preeklampsili hastalara magnezyum sülfat yükleme dozu (4,5 gram) sonrası 2 gram\saatten sürekli infüzyon verildi. Hastalara uygulamanın 0., 24. ve 48., saatlerinde biyofizik profil skorlaması (BFP) ve umbilikal ve middle serebral arter (MCA) doppler incelemeleri yapılarak veriler kaydedildi ve analiz edildi.

Çalışma sonuçları incelendiğinde; hastalarda Magnezyum sülfat uygulaması sonrası 24. saatteki BFP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. Antenatal Magnezyum sülfat uygulamasından en sık etkilenen BFP parametreleri sırasıyla non-stres test, fetal hareket, fetal solunum ve fetal tonus idi. Fakat söz konusu 4 parametreye bağlı düşen BFP skorlarının, Magnezyum infüzyonunun 48. saatinde tekrar arttığı görüldü. Çalışmamızda Magnezyum sülfat uygulamasının 0., 24. ve 48. saatlerinde, umbilikal artere ait PI, S/D, EDV ve PSV parametrelerinde yapılan incelemede anlamlı fark tespit edilmedi. Sadece 24. ve 48. saatteki umbilikal arter RI değerlerinin 0. saat umbilikal arter RI değerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. MCA üzerindeki incelemede ise hastalarda EDV, PSV parametrelerinde anlamlı fark görölmedi. Fakat MCA da 48. saatteki S/D, PI, RI oranlarının, 0. ve 24. saatte ki oranlardan anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu.

Sonuç olarak Magnezyum sülfatın doppler parametreleri üzerinde oluşturduğu değişiklikler genel olarak değerlendirildiğinde, bu değişikliklerin, magnezyumun BFP üzerinde oluşturduğu değişikliklere göre çok düşük düzeyde olduğu söylenebilir. Bu bulgular ışığında antenatal Magnezyum sülfat uygulaması sonrası ölçülen BFP skorlarında orta düzeyde tespit edilen düşüklüklerin (4-6 arası) fetal distres anlamına gelmeyebileceği, magnezyuma bağlı geçici etkiye bağlı olma ihtimalinin yüksek olduğu ve bu bilginin gebeliğin geleceği üzerinde karar verme sürecinde dikkate alınması gerektiği mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca, Magnezyum sülfat uygulamasını takiben BFP skorları düşük olarak tespit edilen hastalarda, söz konusu durumun magnezyuma mı yoksa mevcut fetal

sıkıntıya mı bağılı olduğunun ayırt edilmesinde, doppler parametrelerinin kullanılmasının, gebeliğin prognozu hakkında karar vermede yardımcı bir yöntem olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: şiddetli preeklampsi, Magnezyum, Doppler, biyofizik profil

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate the effect of magnesium sulfate on biophysical parameters and umbilical artery and middle cerebral artery (MCA) doppler indices in patients with severe preeclampsia.

Twenty pregnant woman, between the ages of 18-40 years, who were admitted to Obstetrics and Gynecology Department, Ataturk University School of Medicine between June 2009 and June 2012, and diagnosed to have severe preeclampsia large number of 34th gestational week, were prospectively investigated in this study. Pregnant woman who had TA $\geq 160/110$ mmHg and proteinuria of ≥ 5 g in 24-hour urine or $\geq +3$ proteinuria in spot urine test were included in the study. Patients with severe preeclampsia received magnesium sulfate loading dose (4.5 g) after the 2 gr \ h continuous infusion was given. Magnesium sulfate - treated patients were investigated at the 0, 24 and, 48 hours of the application by performing biophysical profile scoring (BPP) and the umbilical and middle cerebral artery (MCA) doppler examinations after which the data recorded were analyzed.

Analysis of study results revealed that; in the patients, 24 and 48 hour BPP values showed a statistically significant decrease. The most affected BPP parameters after the administration of antenatal betamethasone were non-stress test (NST), fetal breathing, fetal movements and fetal tones respectively. However, it is recorded that, decreasing BPP scores due to those 4 most affected parameters, began to increase after the 48. hour. On the analysis of the umbilical artery PI, S / D, EDV and PSV parameters belonging to the 0, 24 and, 48 hours of magnesium administration revealed no statistically significant difference in the patients. Only the umbilical artery RI ratio at the 24 and 48 hours of magnesium sulfate administration was found to be significantly lower. On the analysis of the MCA EDV and PSV parameters belonging to the 0, 24 and, 48 hours of magnesium administration revealed no statistically significant difference in the patients. But the MCA PI, RI and, S/D parameters ratio at the 48 hour of magnesium sulfate administration was found to be significantly lower than 0 and 24 hours of magnesium sulfate administration.

As a result, when the changes in the Doppler parameters after Magnesium sulfate administration are evaluated in general, these changes can be regarded as trivial when compared to the changes on the BPP that magnesium incurred. In the light of these findings, we suppose that moderately decreased BPP scores, measured after administration of antenatal Magnesium sulfate, may not be due to fetal distress and is most likely due to the temporary effect of magnesium and suggest that this information should be kept in mind in decision-making process for the future of pregnancy. We also suggest that , in patients who were

detected to have low BPP scores following magnesium administration, the use of Doppler parameters would be the alternative method to distinguish whether the situation is due to Magnesium sulfate or fetal distress, and thus to decide about the prognosis of pregnancy.

Keywords: severe preeclampsia, magnesium, Doppler, biophysical profile

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle doğum indüksiyonu veya sezaryenle gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilen etyolojilerin başlıcalarındandır. Magnezyum sülfat obstetride şiddetli preeklampside konvülsiyon riskini azaltmak ve preterm eylemde tokolitik ajan olarak kullanılan farmakolojik bir ajandır. Magnezyum Sülfat plasentayı kolaylıkla geçmektedir. Dolayısıyla fetüsün kanındaki magnezyum seviyesi anne kanındakiyle koreledir. Preeklampsili gebelerde gebeliğin erken sonlandırılma kararının alınmasında maternal ve fetal parametrelerin dikkatli monitorizasyonu önem taşımaktadır. Fetal parametrelerden hareket, tonus, solunum, kalp hızı ve amniyotik sıvı miktarının değerlendirilmesi ile elde edilen biyofizik profil skoru ve Doppler incelemesi; fetal oksijenasyonu ve fetüsün intrauterin iyilik durumunu yansıtmaktadır. Magnezyum sülfatın fetüsün solunum hareket, tonus ve kalp hızı reaktivitesini olumsuz etkilediğini dolayısıyla fetal biyofizik profili skorunu belirgin biçimde azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun tam tersine sağlıklı preterm fetüslerde biyofizik profili anlamlı oranda azaltmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu durumda magnezyum sülfat alan preeklamptik bir gebenin fetüsünün biyofizik profil skorundaki bir azalma, fetüsün intrauterin sıkıntıda olduğu yönünde yanlış pozitif yorumlara yol açabilir. Bu olumsuz etkilerin fetal takip esnasında iatrojenik doğum indüksiyonu veya sezaryen kararlarına yol açmasını engellemek için magnezyum sülfatın bu etkilerinin başlangıç zamanının, ne kadar sürdüğünün ve hangi parametreleri ne oranda etkilediğinin bilinmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmanın hedef hasta grubunu oluşturan magnezyum sülfat uygulaması endikasyonu olan şiddetli preeklampsili gebelerde, bu hastalığın kendisine bağlı olarak da biyofizik parametrelerde bozulmalar görülebilmektedir. Şiddetli preeklampsili hastalarda magnezyum sülfatın biyofizik profil skoru ve Doppler parametreleri üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Magnezyum sülfatın şiddetli preeklampsili olgularda biyofizik parametreler ve Doppler incelemesiyle yapılan umbilikal arter ve orta serebral arter (MCA) indeksi ölçümleri üzerindeki etkisinin araştırılması bu çalışmanın esas amacıdır.

2. GENEL BİLGİLER

İNSİDANS VE SINIFLAMA

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5-%10'unu komplike eder. Preeklampsi insidansı %1-10 arasında görülürken, eklampsi önlenebilir bir hastalık olduğundan yıllar içinde insidansı azalmıştır. Birleşik devletlerde eklampsi insidansı 1/3250 dir (1). Kanama ve enfeksiyonla birlikte ölüm triadını oluşturan preeklampsi, gelişmiş ülkelerde maternal ölümlerin %16 sını oluşturmaktadır (1). Preeklampsi ülkemizde maternal ölümlerin en sık ikinci sebebini oluşturmaktadır. Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine, National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Group) gebelerde görülen hipertansiyonu 4 gruba ayırmıştır (2):

1. Gestasyonel Hipertansiyon
2. Kronik Hipertansiyon
3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
4. Preeklampsi Eklampsi sendromu

1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon tanısı gebeliğin ikinci yarısında proteinürinin saptanmadığı gebelerde kan basıncının 140/90 mmHg ya da daha fazla değerde olmasıdır. Gebeliğin geçici hipertansiyonu olarak da bilinen bu durumda, tansiyon ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değerleri normal değerine dönmelidir (3).

2. Kronik Hipertansiyon

Gebe bir hastada kronik hipertansiyon tanısı için

- 1- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması,
- 2- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi, (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
- 3- İlk defa 20. gebelik haftasından sonra tanı alan hipertansiyonda, postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (2).

Tüm kronik hipertansif hastalıklar, nedenine bakılmaksızın preeklampsi eklampsi sendromu gelişimi için uygun bir zemin oluşturur.

3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Kronik hipertansiyonu olan gebelerde proteinürinin teşhis edilmesi süperempoze preeklamsi tanısını koydurur. Süperempoze preeklamsi saf preeklamsiye göre daha erken ve daha ağır olma eğilimindedir. Sıklıkla fetal gelişim geriliği eşlik eder.

4. Preeklampsi eklampsi sendromu

Preeklampsi her organı etkileyebilen gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazm ile seyreden bir durumdur (4). Chesley, proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu ve yokluğunda preeklampsi tanısının sorgulanması gerektiğini vurgulamıştır (3).

Preeklampsi tanı kriterleri:

Minimum kriterler (2):

20. gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90 mmHg ye eşit veya daha yüksek olması

24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü veya spot idrarda dipstik te +1 ve üzeri proteinüri

Preeklampsi açısından artmış kesinlik

Kan basıncının 160/110 mmHg veya daha yüksek olması

24 saatlik idrarda 2 gram ve üzeri veya spot idrarda +2 ve üzeri proteinüri

Serum kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl üzeri olması

Trombosit sayısının 100000 den düşük olması

Mikroanjiopatik hemoliz olması (LDH artışı)

Artmış serum transaminaz düzeyleri

Epigastrik ağrı

Persistan baş ağrısı veya görme bozukluğu

Eklampsi:

Preeklampsi olan bir gebede diğer nedenlere bağlanamayan konvülsiyonların başlaması eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Nöbetler yaygındır doğumdan önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra görülebilir (5).

Uygun bir şekilde ölçülen kan basıncında (hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır, kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır) sistolik 140 mmHg veya diastolik 90

mmHg yi geçiyorsa hipertansiyon tanısı konur (2). Diastolik basıncı belirlemede Korotkoff faz V kullanılır. Geçmişte kesin değerler 140/90 mmHg altında olsa bile tanı kriteri olarak ikinci trimesterdeki sistolik 30 mmHg diastolik 15 mmHg dan fazla bir artışın kullanılması önerilmekteydi. Ancak artık bunun yerine bu hastalara daha sık izlem yapılması önerilmektedir (6,7). Ancak, kan basıncının 140/90 mmHg nin altında olduğu vakalarda da eklampsi nöbetleri gelişebilmektedir (8). Normal gebelikte de çok sık görülebildiğinden dolayı günümüzde ödem tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır. Kan basıncındaki günlük değişimler, ikinci ve erken üçüncü trimesterde kan basıncının düşmesi, kronik hipertansif gebelerin yanlışlıkla preeklampitik olarak değerlendirilmesine yol açabilir. Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur.

RİSK FAKTÖRLERİ

- Çevresel, sosyoekonomik, mevsimsel etkiler
- Nulliparite (insidansı %3-10) (12)
- Multiparalarda değişken olmakla birlikte nulliparlardan daha az (9-11)
- Önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi hikayesi
- İleri anne yaşı (40 yaş üstü) (kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi)
- Çoğul gebelik (13-17)
- Kronik hipertansiyon
- Kronik renal hastalık
- Genetik (anne ve/veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü varsa risk artar)
- Diyabetes mellitus
- Antifosfolipid sendromu
- Non-immün hidrops fetalis
- Gestasyonel trofoblastik hastalık

PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİ

Preeklampsinin tanımlandığı belgeler milattan önce 2200' e kadar uzanmaktadır (18). Nedenini açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Günümüzde maternal fetal ve plasental faktörlerin önemli olduğu düşünülmekle beraber araştırmalar plasenta üzerine yoğunlaşmıştır. Preeklampside trofoblast invazyonunun tam olmadığı görülmektedir. Bunun ötesinde hipertansiyonun şiddetinin trofoblast invazyonunun derecesiyle korele olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde önemli olduğu düşünülen mekanizmalar;

- ✓ Anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta implantasyonu
- ✓ Maternal, paternal, fetal dokular arasında immunoloji toleransın bozulması
- ✓ Endotel hücre aktivasyonu
- ✓ Nutrisyonel faktörler
- ✓ Genetik faktörler

Anormal Trofoblastik İnvazyon:

Normal implantasyonda endovasküler trofoblastlarla invazyona uğrayan uterusun spiral arteriollerini yeniden yapılanma sürecine girer. Trofoblastlar damar çapını artırmak için vasküler endotelial ve muskuler tabakanın yerine geçer. Venler yalnızca yüzeysel invazyona uğrar. Ancak preeklampside inkomplet trofoblastik invazyon görülür. Sonuçta spiral arteriollerin çap artışı normal implantasyonundakinin yarısı kadar olur (19-24).

İmmunolojik Faktörler:

Paternal kaynaklı plasentaya ve fetal antijenlere karşı maternal immün toleransın ortadan kalkması ve bozulması preeklampsisi sendromuna yol açtığı düşünülmektedir. Maternal-plasental ara yüzdeki histolojik değişiklikler akut greft reddini düşündürmektedir (24-27).

Endotelial Hücre Aktivasyonu:

Son 20 yılda endotelial hücre aktivasyonu, preeklampsisi patogenezi anlamaya çabalarının merkezini oluşturmaktadır. Bu görüşte bilinmeyen faktörler (muhtemel plasental kaynaklı) maternal dolaşıma salgılanır ve vasküler endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunu uyarır (28-31). Preeklampsili hastalarda circulating endothelial cell (CEC) düzeyleri anlamlı bir şekilde artmış bulunmaktadır (32).

Genetik Faktörler:

Sık araştırılan genler MTHFR, F5, anjiyotensinojen, ACE, faktör 2' dir (36-42).

Ayrıca, antioksidan sebze ve meyvelerin az tüketilmesi ve kalsiyumdan fakir diyet suçlanmaktadır(33-35).

Preeklampsinin nedeni hala bilinmese de doğum gerçekleşmediği takdirde anne ve bebeğin yaşamını tehdit eden multiorgan tutulumuna neden olur.

Kardiyovasküler sistemde:

Preklampside yaygın bozukluklar görülür. Hipertansiyonun neden olduğu artmış kardiyak afterload'a bağlı kardiyak çıkış azalır. İntravasküler sıvının ekstraselüler boşluğa ve önemli olarak akciğerlere ekstravazyonu ile endotelial aktivasyon olur ve oluşan akciğer ödemi hastalığın şiddetine bağlı olarak artar (43).

Hemodinamik değişiklikler:

Bunlar arasında en sık görülen ve yaşamı tehdit edeni ve şiddetli olabilen trombositopenidir. Ayrıca bazı pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi azalır ve eritrositlerin şekli değişerek hızlı bir hemoliz görülebilir (43-49).

Koagülasyon sistemi:

Trombositopeni, endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm ve sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle gelişmektedir. Mikroanjiopatik hemolize bağlı olarak hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir (50-52). İntravasküler koagülasyon ve eritrosit yıkımıyla uyumlu değişikliklere sık rastlanır. (Faktör 8, antitrombin III, protein C ve S düzeylerinin azalması, fibrin yıkım ürünlerinin artması) (53-56).

Endokrin değişiklikler:

Renin, anjiotensin II ve aldosteron'un plazma düzeyleri normal gebelikte anlamlı şekilde artar. Preeklampside azalmış kan hacmine rağmen bu değerler anlamlı şekilde azalır. Progesteronun deoksikortikosterona (DOC) dönüşümünden kaynaklanan artmış DOC miktarı artmış sodyum tutulumundan sorumludur (57, 58).

Böbrekler:

Renal tutulumun ağır olduğu durumlarda, renal arter vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plazma kreatinin seviyesi artar. Plazma ürik asit konsantrasyonu, ağır preeklampitik hastalarda daha fazla olmak üzere yükselmiştir. Proteinüri, preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlıdır ve geç dönemde ortaya çıkar. Normal gebelikte böbrek kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızı artar. Preeklampside ise böbrek kan

akımı ve glomeruler filtrasyon hızı azalır. Renal afferent arteriol direncindeki artıştan kaynakladığı düşünülen bu değişiklikler glomeruler endotelyozisle karakterize morfolojik değişiklikler meydana getirir ve hastalığın şiddetine bağlı olarak artar (59). Preeklampitik oligürik gebelerde yoğun intravenöz mayi endikasyonu yoktur ve bu durum akciğer ödemi ile sonuçlanabilir (60, 61). Böbreklerin tutulumu sonucunda oluşan proteinüri hastalığın şiddeti ile birlikte artar (63-66). Günümüzde preeklampsinin bir belirteci olarak tek başına proteinürinin miktarı araştırılmaktadır (62). Preeklampsinin komplikasyonları ile birlikte (ablasyo plasenta, hellp sendromu) akut tubuler nekroz gelişimi görülmektedir. Nadir olarak bu hastalarda kalıcı kortikal nekroz gelişir (67, 68).

Karaciğer:

Karaciğer enzimlerindeki artış ve epigastrik ağrı hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt, bazen de subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir.

Ölümcul preeklampsi olan gebelerde karaciğer değişiklikleri 1856'da Virchow tarafından belirlenmiştir. Karakteristik lezyonlar karaciğer periferinde periportal alanda görülen kanama alanlarıdır (69). Serum karaciğer transaminaz düzeylerinin artışı ağır preeklampsi belirteci olarak kabul edilmektedir (70). Nadiren infarktüs alanındaki bu büyüme karaciğer hematomu oluşturabilir. Eskiden cerrahi tedavi düşünülse de günümüzdeki yaklaşım gözlem ve konservatiftir (71).

Beyin:

Baş ağrısı ve visüel belirtiler eklampsi ile sıklıkla görülür. Patofizyolojide iki genel teori öngörülmektedir.

- Akut ve ciddi hipertansiyona yanıt olarak vazospazm oluşur (72, 73).
- Sistemik kan basıncındaki ani yükselmeler normal serebrovasküler otoregülasyon kapasitesini aşar, kapiller düzeyde kapiller sonu basıncın bozulması bozulması artmış hidrostatik basınç, hipoperfüzyon, endotelyan sıkı bağlantı açıklıklarından plazma ve eritrositlerin ekstravazyonu olur (74, 75). Son zamanlarda bu durum posterior reversibl ensefalopati (PRES) olarak adlandırılmıştır (76). Görme bozukluğu preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı körlük etyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür (77, 78).

PREEKLAMPSİ SINIFLAMASI

Preeklamps, hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır.

Ağır Preeklamps Kriterleri:(47)

- 1- En az 6 saat arayla ölçülen kan basıncında, sistolik basıncın 160 mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi
- 2- 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması ve en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle +3 ya da daha fazla proteinüri saptanması
- 3- Oliguri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması)
- 4- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksuda ya da hemoraji saptanması)
- 5- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı
- 7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması
- 8- Trombositopeni
- 9- Fetal büyüme geriliği
- 10- Artmış serum kreatinin düzeyi
- 11- Akciğer ödemi

Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampsi olarak değerlendirilir (79).

PREEKLAMPSİNİN KOMPLİKASYONLARI

1-Fetal Komplikasyonlar:

Fetal gelişme geriliği perinatal ölüm (plasenta dekolmanına bağlı), prematüre doğum, oligohidroamnios, fetal asfiksi.

2-Maternal Komplikasyonlar: Konvülsiyon, akut renal kortikal nekroz, akut renal tübüler nekroz, kalp yetmezliği, laringeal ödem, pulmoner ödem, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), intrakranial kanama, kortikal körlük, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, DİK, HELLP sendromu (80).

ÖNGÖRME VE ÖNLEME

Öngörme: Preeklampsi patofizyolojisiyle ilişkili olduğu düşünülen çeşitli biyolojik, biyokimyasal ve biyofizik belirteçlerin erken gebelikte veya gebelik boyunca ölçümünün, preeklampsi gelişimini öngörebileceği öne sürülmüştür (81, 82). En sık kullanılan testler;

Roll-over test: Sol yan pozisyonda yatan ve daha sonra sırt üstü pozisyona çevrilen 28 ille 32. haftalar arasındaki gebelerde hipertansif yanıt ölçülür (83).

İzometrik egzersiz testi: Aynı prensiple bir el topunu sıkarak yapılır (83).

Anjiotensin II infüzyon testi: İntravenöz olarak artan dozlarda anjiotensin II verilerek yapılır ve hipertansif yanıt ölçülür.

Conde-Agudelo ve arkadaşları (2009) yeni yaptıkları meta- analizlerinde üç testin tümünün duyarlılığını %50- 70, özgüllüğünü yaklaşık %85 olarak bulmuşlardır (83).

Uterin Arter Doppler Velosimetrisi: Spiral arterlere hatalı trofoblastik invazyon plasental perfüzyonun azalmasına ve uterin arter direncinin artmasına neden olur. Ultrasonografide artmış uterin arter akım hızının belirlenmesi birinci veya ikinci trimesterde bu sürece dolaylı bir kanıt sağlar ve böylece, preeklampsi için bir öngörü testi olarak görev yapar (84-86).

Serum Ürik Asit: Preeklampsinin erken laboratuvar bulgularından biri hiperürisemidir. Hiperürisemi, muhtemelen azalmış glomerül filtrasyonu, artmış tübüler geri emilim ve azalmış sekresyon nedeniyle ürik asit klirensinin azalmasından kaynaklanmaktadır (60, 87).

Mikroalbüminüri

Fibronektin

Koagülasyon Aktivasyonu: Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozuklukları preeklampsinin tamamlayıcı özellikleridir (88).

YÖNETİM

Preeklampsinin Yönetimi:

Preeklampsinin tanısı her zaman tam olarak konamaz. Bu nedenle, hastalığın patlayıcı doğası göz önüne alınarak, hem Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2002a), hem de Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) Çalışma Grubu (2000) preeklampsiden kuşkulanılsa bile, prenatal muayenelerin daha sık yapılmasını önermiştir (2, 47).

Preeklampsiyle komplike herhangi bir gebede yönetimin temel amaçları:

- Anne ve fetus açısından olanaklı olan en az travma ile gebeliğin sonlandırılması
- Daha sonra gelişecek bir bebeğin doğumu
- Annenin sağlığının yeniden sağlanmasıdır.

Başarılı yönetim için en önemli klinik sorulardan bir fetüsün yaşının tam olarak bilinmesidir. Diastolik kan basıncının >80 mmHg, fakat <90 mmHg olduğu veya haftada 980 gr'dan fazla ani kilo artışı olan gebelerin 3 ile 4 gün aralarla kontrolleri yapılır. Belirgin hipertansiyon, proteinüri, baş ağrısı, görme bozuklukları veya epigastrik hassasiyet izlenmezse ayaktan izleme devam edilir.

Yeni başlangıçlı aşikar hipertansiyonu olan gebeler diastolik kan basıncı 90 mmHg ya da sistolik kan basıncı 140 mmHg preeklampsiye bağlı artış olup olmadığını belirlemek ve varsa, preeklampsinin ağırlığını değerlendirmek için 2-3 gün süreyle hastaneye yatırılır. Hastaneye yatmada, uygulanacak sistematik bir değerlendirme, şunları içermelidir:

- Ayrıntılı fizik muayene
- Günlük tartı izlemi
- Başvuru anında ve sonrasında en az iki günde bir, proteinüri bakılması.
- Uygun bir manşonu olan aletle oturur pozisyonda, 4 saatte bir kan basıncı ölçümü
- Plazma veya serum kreatinini, karaciğer transaminazları, trombosit sayısı ve hemogram değerlerinin ölçülmesi (83, 89, 90, 91).

• Fetusun büyüklüğü ve iyilik hali ile amniyotik sıvı volümü, klinik olarak veya sonografi ile sık sık değerlendirilir. Bu izlemin amacı kötüleşen preeklampsinin erken

dönemde belirlenmesi ve doğum zamanını da içeren bir yönetim planının geliştirilmesidir. Günün büyük kısmında fiziksel aktivite kısıtlaması yararlı olabilir. Mutlak yatak istirahati gerekli değildir. Diyet, yeterli protein ve kaloriyi içermelidir.

Doğumun Zamanlaması

Preeklampsii için tek tedavi gebeliğin sonlandırılmasıdır. Baş ağrısı, görme bozuklukları veya epigastrik ağrı, konvülsiyonların başlamasının çok yakın olduğunu gösterir. Oligüri ise, diğer bir kötü bulgudur. Başlıca hedefler, erken davranarak konvülsiyonları engellemek, intrakranyal kanamayı ve diğer yaşamsal organlara olabilecek ciddi hasarları önlemek ve sağlıklı bir bebek doğmasını sağlamaktır.

Hastaneye yattıktan sonra düzelmeyen orta veya ağır preeklampside, hem gebe hem de bebeğin sağlığı için doğum önerilir. Genellikle indüksiyondan önce bir prostaglandin veya ozmotik dilatör ile serviksin olgunlaşması sağlanarak, doğum indüksiyonu yaptırılır Doğum indüksiyonuna yönelik girişimler başarısız olduğunda sezaryen doğum endikedir.

Erken Başlangıçlı Ağır Preeklampside Doğumun Geciktirilmesi

Uzun yıllar ağır preeklampsili gebeler gecikmeksizin doğurtulmaktaydı. Ancak, son 20 yıldır termden uzak ağır preeklampsili gebeler için farklı bir yaklaşım tüm dünyada birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir. Anne sağlığını tehlikeye atmaksızın yeni doğan sonuçlarını düzeltmeyi amaçlayan bu yaklaşım, konservatif veya izlem yönetimi olarak adlandırılmaktadır. Bu yönetimin bakış açısı daima antihipertansif ilaçlar kullanılsın veya kullanılsın gebenin ve fetüsün hastanede günlük ve genellikle daha dikkatli bir şekilde izlenmesini içermektedir. Memphis grubu 28 ile 32. haftalar gibi daha ileri gebelik haftalarına sahip ağır preeklampsili 95 gebede izlem yönetimiyle agresif yönetimi karşılaştırdıkları randomize kontrollü bir çalışma yaptılar. HELLP sendromlu gebeler çalışma dışı bırakılmıştı. Agresif yönetim fetal akciğer matürasyonu için glukokortikoid uygulamasından sonra 48 saat içinde doğumu içermektedir. İzlem yönetiminde yatak istirahati ile izlendi ve ciddi hipertansiyonu kontrol etmek için gebelere oral olarak labetalol veya nifedipin verildi. Bu çalışmada izlem yönetiminin tercih edildiği grupta gebelik süresi ortalama 15.4 gün uzadı. Daha sonra yapılan bir gözlemsel izlem çalışmasında, Memphis grubu 24 ile 36. haftalar arasında olan HELLP sendromu olan 133 preeklampşik gebeyle HELLP sendromu olmayan 136 preeklampşik gebenin sonuçlarını karşılaştırmıştır araştırmacılar izlem yönetiminin parsiyel HELLP sendromu olanların yanı sıra tek başına ağır preeklampsili gebelerde de uygulanabileceği sonucuna varmışlardır (91).

Akciğer Matürasyonu için Glukokortikoidlerin Kullanımı

Fetal akciğer matürasyonunu arttırmak için terminden uzak ağır preeklampsili gebelere glukokortikoid verilir. Tedavinin maternal hipertansiyonu kötüleştirmede, respiratuar distres insidansını azaltarak, fetal sağ kalımı arttırdığı belirtilmiştir (92, 93).

Eklampsinin Yönetimi:

Yaygın tonik klonik konvülsiyonlarla komplike preeklampsi, hem fetus hem de annede anlamlı derecede risk artışına neden olur. Mattar ve Sibai (2000), 1977 ile 1998 yılları arasında eklampsili 399 gebenin sonuçlarını yayınlamıştır. Buna göre, majör maternal komplikasyonlar; ablasyo plasenta (%10), nörolojik defisit (%7), aspirasyon pnömonisi (%7), akciğer ödemi (%5), kardiyopulmoner arrest (%4) ve akut böbrek yetmezliği (%4)ve maternal ölüm (%1)' dir (94).

Hemen hemen istisnasız olarak, preeklampsi eklamptik konvülsiyonların başlangıcından önce gelişir. Konvülsiyonların doğum eyleminden önce, sonra veya sırasında gerçekleşmesine bağlı olarak eklampsi antepartum, intrapartum veya postpartum olarak tanımlanır. Eklampsi, en çok son trimesterde görülür ve terme yaklaştıkça sıklığı artar. Son yıllarda, eklampsinin postpartum dönemde görülme sıklığı artmaktadır. Bu, muhtemelen prenatal bakımın artması, preeklampsinin erken tanısı ve magnezyum sülfat tedavisinin erken başlanmasıyla ilişkilidir (5). Eklamptik nöbetler şiddetli olabilir. Nöbetler sırasında gebenin özellikle hava yolu korunmalıdır. Kas hareketleri o denli güçlüdür ki gebe kendini yatağından dışarı atabilir veya eğer korunmazsa, çenenin kontrolsüz kasılması nedeniyle dilini ısırabilir. Kasların dönüşümlü olarak kasıldığı ve gevşediği bu dönem, 15-20 saniye kadar sürebilir. Kasılmalar gittikçe küçülür ve sıklığı azalır ve sonunda gebe hareketsiz uzanır. Postiktal dönem başlar. Gebe uyandıkça, yarı bilinçli saldırgan bir tutum sergileyebilir. Ağır olgularda, koma bir konvülsiyondan diğerine kadar sürer ve ölümle sonuçlanabilir. Nadir olarak, konvülsiyonlar azalmadan devam eder, derin sedasyon, hatta genel anestezi gerekebilir.

Chesley tarafından değerlendirildiği gibi, Amerikalı obstetrisyenler magnezyum sülfatın preeklampsili gebelerde konvülsiyonları önlemede, eklampsili gebelerde ise konvülsiyonları durdurmada oldukça etkili olduğunu uzun zamandır bilmektedir (54).

1.Yükleme dozunda intravenöz magnezyum sülfat verilmesi ile konvülsiyonların kontrolü ve devamında magnezyumun sürekli infüzyonu izler (70).

2.Diastolik kan basıncı tehlikeli bir yüksekliğe ulaştığında, kan basıncını düşürmek için

aralıklı olarak antihipertansif bir ilaç uygulanır.

3. Belirgin akciğer ödemi yoksa diüretiklerden kaçınmak, aşırı bir sıvı kaybı olmadığı sürece intravenöz sıvı kısıtlaması uygulamak ve hiperozmotik ajanlardan kaçınılmalıdır.

4. "Tedaviyi" sağlamak için fetusun doğurtulmasıdır.

Konvülziyonların Kontrolünde Magnezyum Sülfat:

Ağır preeklampsisi ve eklampsisi olgularında, parenteral olarak verilen magnezyum sülfat bebek veya annede merkezi sistemi depresyonu yapmayan, etkili bir antikonvülzandır. Sürekli infüzyon şeklinde intravenöz veya aralıklı enjeksiyonlar şeklinde intramusküler olarak uygulanabilir. Ağır preeklampsideki doz şeması, eklampsidekinin aynısıdır. Doğum eylemi ve doğum sırasında konvülziyon gelişme olasılığı fazla olduğu için, preeklampitik-eklamptik gebelerde genellikle doğum eylemi sırasında ve postpartum 24-48 saat süresince magnezyum sülfat verilir.

Magnezyum sülfat nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımının miktarını azaltır. Sonuç olarak yüksek magnezyum konsantrasyonunda periferik nöromusküler blokaj yapar. Bununla birlikte bu etkisi antikonvülzan etki açısından önemli değildir. Son yapılan çalışmalar, elektrikle stimüle hipokampal nöbet oluşturulan sıçanlarda magnezyum sülfatın santral etkiye sahip antikonvülzan olduğunu göstermiştir. Bu araştırmalarda, magnezyum iyonlarının, kalsiyum iyonlarının nöronlara girişini N-metil-D-aspartat reseptör kalsiyum kanalları aracılığı ile bloke ettikleri ve magnezyum sülfatın bu mekanizma ile etkili olabileceği speküle edilmiştir. Diğer taraftan başka çalışmalar sıçanlarda pentilentetrazol ile indüklenen status epileptikusda magnezyum sülfat etkisiz bulunmuştur. Bu çalışmalar magnezyum sülfatın kalsiyum iyonlarının NMDA reseptör opere kalsiyum kanallarına girişini voltaja bağımlı olarak inhibe ettiğini kanıtlamaktadır. Bu nedenle status epileptikus gibi sürekli depolarize olan nöronlarda magnezyum sülfat etkisiz olabilir. Preeklampitik kadınlarda yapılan beyin kan akımı doppler çalışmaları, magnezyum sülfatın orta serebellar arterin distal küçük çaplı damarlarında vazodilatasyon yaptığını göstermiştir. Magnezyum sülfat, eklampsisi profilaksi ve tedavisindeki başlıca etkisini vazospastik serebral iskemiye tersine çevirerek gösterebilir.

Magnezyum sülfatın sistemik etkileri;

1. Vasküler yatakta vazodilatasyon,
2. Uterin kan akımında artış renal kan akımında artış,
3. Endotelial hücrelerden prostasiklin salınımında artış,

4. Plazma renin aktivitesinde azalma,
5. Anjiotensin konverting enzim düzeylerinde azalma,
6. Bronkodilatasyon,
7. Trombosit agregasyonunda azalmadır.

Zararlı sistemik etkileri;

1. Uterin aktivitenin azalması ve uzamış doğum eylemi,
2. Fetal kalp hızı variabilitesinde azalma,
3. Doğum sonrası kan kaybında artış,
4. Neonatal nöromusküler ve respiratuvar depresyon, düşük Apgar skorudur (95).

Magnezyum sülfat, genellikle intravenöz olarak verilmektedir ve çoğu ünite de intramusküler uygulama terk edilmiştir.

Magnezyum sülfat hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılmaz.

Magnezyum sülfat, eklampitik konvülsiyonları durdurmak veya önlemek için verildiğinde gebelerin yaklaşık %10 ile 15'inde konvülsiyon tekrarlar. Bu olursa, ek olarak 2 gr magnezyum sülfat intravenöz olarak yavaşça uygulanır. Küçük yapılı bir gebede, bu ek doz bir kez uygulanabilir, fakat daha iri yapılı gebelerde gerekirse iki kez uygulanabilir. Ya da amobarbital veya tiopental gibi intravenöz bir barbitürat yavaşça verilir. Midazolam veya lorazepam küçük tek doz şeklinde verilebilir, uzamış kullanım yüksek maternal mortalite oranlarıyla ilişkilidir (55).

Magnezyum Sülfatın Doz Şeması

Sürekli İntravenöz İnfüzyon

1. 4,5-6 gram magnezyum sülfat IV olarak yavaş infüzyon şeklinde (10 dakikada) verilir. IV verilemediği durumlarda ağrılı olmakla beraber zorunluluk nedeniyle aynı doz IM olarak verilebilir (Bu miktar 30 ml'lik hacim tutacağı için her iki kalçaya uygulanır).

2. 1,5-2 gram/saat olacak şekilde sıvı içinde devamlı infüzyon şeklinde MgSO verilir. Veya saat başı 1,5 gr 10 dk'da gidecek şekilde IV verilir. Alternatif olarak (IV tedavinin verilemeyeceği şartlarda) saatlik 1,5 gr magnezyum sülfat (1 ampul/10 ml) 2 doza bölünerek her iki kalçaya 5'er ml yapılır.

3. Magnezyum toksisitesi gözlemlenir:

- a. Derin tendon reflekslerini periodik olarak izlenir (4 saatte bir)
- b. Serum magnezyum düzeylerini 4-6 saatte ölçülür ve magnezyum düzeyleri 4 ile 7

meq/L(4.8 ile 8.4 mg/dL) arasında olacak şekilde düzenlenir.

- c. Saatlik idrar çıkışının en az 30 mL olması gerekir (yaklaşık 4 saatte 100 mL idrar).
- d. Serum kreatinin >1 mg/dL ise serum magnezyum düzeyleri ölçülür.

Magnezyum sülfatın idame tedavisine doğumdan sonra 24 saat boyunca devam edilir. Postpartum gelişen eklampside, konvülsiyonlar başlamasından sonraki 24 saat boyunca magnezyum sülfat verilir (96).

Konvülsiyonların kontrolünde alternatif olarak Diazepam ve Fenobarbital kullanılabilir.

Diazepam doz şeması

Yükleme dozu: 10 mg diazepam IV yavaşca 2 dakikada verilir. Rektal yol da tercih edilebilir. Eğer konvülsiyon tekrarlırsa yükleme dozu yeniden verilir.

İdame dozu: 40 mg diazepam 500 ml IV sıvı içinde korumalı olarak 12 saatte verilir. 24 saat içinde 100 mg'dan fazla verilmez.

Alternatif antikonvülzanların verildiği gebelerle karşılaştırıldığında magnezyum sülfat ile tedavi edilen gebelerde konvülsiyonların tekrarlama insidansı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%23'e karşılık %9, çok uluslu eklamsi ortak çalışma grubu).

Farmakoloji ve Toksikoloji:

Magnezyum sülfat, basit $MgSO_4$ değil, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 'dur. Parenteral verilen magnezyum, hemen hemen tam olarak böbrek yolu ile atılır. Yeterli idrar çıkışı glomerül filtrasyon hızının korunmasıyla ilişkilidir. Ancak, magnezyumun atılımı idrar akımına bağlı değildir ve birim zamandaki idrar çıkışı, kendi başına böbrek fonksiyonunu öngörmez. Bu nedenle, serum kreatinin düzeyleri glomerül filtrasyon hızındaki azalma bulgularını belirlemek için ölçülmelidir.

Eklamptik konvülsiyonlar plazma magnezyum düzeyi 4.8 - 8.4 mg/dL veya 2.0 - 3.5 mmol/L, arasında tutularak durdurulur. Plazma magnezyum düzeyi 10 mEq/L'ye (yaklaşık 12 mg/dL) ulaştığında, muhtemelen kürara benzer etkisi nedeniyle, patella refleksleri kaybolmaktadır. Bu bulgu, yaklaşmakta olan bir magnezyum toksisitesinin habercisidir. Plazma düzeyleri 10 mEq/dL'nin üzerine çıktığında, solunum zayıflar, 12 mEq/dL veya üzerinde solunum felci veya durması görülür (97). Magnezyum sülfatın kesilmesiyle birlikte, intravenöz olarak 1 gr kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorid tedavisi, genellikle hafif ve orta derecedeki solunum depresyonunu geri döndürür. Ciddi solunum depresyonu ve solunum

durmasında, acil trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon yaşam kurtarıcı olacaktır. Yüksek düzeylerdeki magnezyumun, myokard üzerine doğrudan toksik etkisinin olması, sık karşılaşılan bir durum değildir. Magnezyum'a bağlı miyokard disfonksiyonunun nedeni solunum durması ve hipoksi gibi gözükmemektedir (98).

Magnezyum, birçok hayvan modellerinde antikonvülzan ve nöroprotektiftir. İleri sürülen etki mekanizmalarının bazıları şunlardır;

1. Nörotransmitter glutamatın presinaptik salınımında azalma,
2. Glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin bloke edilmesi,
3. Adenozinin etkisini güçlendirme,
4. Mitokondrial kalsiyum tamponunda düzelme

5 Voltaj kapılı kanallar aracılığıyla kalsiyumun girişini bloke edilmesidir. Hipokampal nöbetler magnezyum ile bloke edilebildiği için, bu eklamptik konvülziyonlarla NMDA reseptörünün ilişkili olduğunu gösterir (99, 100).

Parenteral olarak verilen magnezyum, fetüs serumunda ve daha az olarak amnion sıvısında dengeye ulaşacak şekilde plasentadan hızla geçer. Amniyotik sıvıdaki düzeyleri infüzyon sırasında artar (101-106).

ANTENATAL TAKİPTE KULLANILAN YÖNTEMLER

1.DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

İkili akım ve renkli haritalarının oluşturulması obstetrikte Dopplerin primer kullanım alanlarıdır. Doppler değişimi, ışık veya ses dalgalarının bir gözlemciye bağlı olarak hareketleri sırasında, gözlemcinin dalga frekansında bir değişim algılaması temeline dayanan bir fizik ilkesidir. Böylece, ses dalgaları hareket eden bir hedefe yönlendirildiği zaman, geri yansıyan ses dalgalarının frekansı hareket eden hedefin hızı ve yönüyle orantılı olarak değişime uğrar. Frekans değişiminin yönü ve büyüklüğü, hedefin göreceli hareketine bağlı olduğundan, bu hedefin hızı ve yönü belirlenebilir.

Doppler'in obstetrikteki önemi, maternal ve fetal damarlarda akan kanın hacmi ve yoğunluğu hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılabilmesidir. Tıpta iki çeşit Doppler kullanılır.

Sürekli dalga Doppler; cihazında iki ayrı kristal vardır. Biri yüksek frekanslı ses dalgasını yayar ve diğeri ise sinyalleri sürekli olarak alır. Kan damarlarının görüntülenebilmesine olanak sağlamaz. M-mode ekokardiyografide, hareketin zaman içindeki değişimini gözlemek için sürekli dalga Doppler'i kullanılır.

Pulse dalga Doppler; sinyal yayan ve bir sonraki sinyali göndermek için o sinyalin geri dönmesini bekleyen, yalnızca bir kristal kullanan cihaz vardır. İlgilenilen damarın tam olarak görüntülenmesine ve hedeflenmesine olanak sağlar.

Umbilikal arter

Bu damar, normalde kalp siklusu boyunca ileriye doğru akım gösterir ve gebelik ilerledikçe diastoldeki akım miktarı artar. Bu nedenle, S/D oranı yaklaşık 20. gebelik haftasında 4'ten, termde 2'ye kadar azalır. S/D oranı, 30. haftadan sonra genellikle 3.0'dan küçüktür.

Umbilikal arter Dopplerinde S/D oranı, gebelik haftasına göre 95. persantilin üzerindeyse anormal olarak düşünülür. Büyüme kısıtlılığını uç olgularında, diastol sonu akımı olmayabilir, hatta ters olabilir. Bu bulgular tam bir fetal değerlendirme gerektirir ve olguların neredeyse yarısı anöplöidi veya majör anomali ile ilişkilidir (107).

Duktus Arteriozus

Duktus arteriozusun Doppler değerlendirmesi, öncelikli olarak indometazin ve diğer nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlara (NSAİİ) maruz kalan fetüsleri değerlendirmek için kullanılır (108).

Uterin Arter

Uterus kan akımı, gebeliğin erken dönemlerinde 50 ml/dk'dan artarak, termde 500-750 ml/dk'ya ulaşır. Akıma karşı artmış direnç ve diastolik çentik gelişimi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ile uyumlu bulunmuştur (109-112).

Orta Serebral Arter (MCA)

Orta serebral arter akımının Doppler ölçümleri klinik olarak büyüme kısıtlılığının değerlendirilmesi ile fetal aneminin saptanmasında değerlendirilmiş ve kullanılmıştır (113). Diğer damarlardaki akım ölçümlerinin doğruluğu insonasyon açısının yüksekliğinden dolayı sınırlı olabilirse de, MCA ölçümlerinin bir ayrıcalığı vardır. Anatomik olarak, bu arterin izlediği yol, akım doğrudan transdusere yaklaşacak şekildedir ve fontanel kolay insonasyon açısına izin verir.

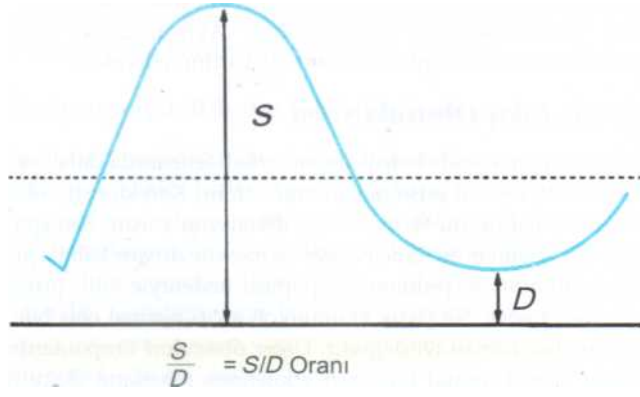
Fetal anemide, pik sistolik hız, artmış kardiyak output ve azalmış kan viskozitesinden dolayı artar (113).

Duktus Venozus

Ciddi fetal büyüme kısıtlılığı durumunda, kardiyak disfonksiyon umbilikal vende pulsatil akım ve anormal duktus venozus dalga formunu da kapsayan venöz akım anormalliklerine neden olabilir (114).

Doppler Ultrasonografinin Tarihçesi

'Doppler etkisi' dalga kaynağı ile gözlemci arasında göreceli bir hareket varlığında, geri dönen dalgaların frekansında izlenen değişiklikler olarak tarif edilir. Kaynakla gözlemci arasındaki mesafe azaldığında frekans artarken, mesafe arttığında frekans azalır. Bu fenomen adını, kendisini keşfeden ve 1843'teki yayınıyla duyuran Avusturya'lı fizikçi Christian Andreas Doppler'den almıştır (115). Başlangıçta daha çok astronomi bilimine hizmet vermiş fakat en yaygın kullanımını günümüzde tıp alanında bulmuştur. Doppler ultrasonografinin ilk obstetrik uygulaması fetal kalp hareketlerinin tespit edilmesinde olmuştur (116). Doppler velosimetrisinin ilk obstetrik uygulamaları ise Fitz Gerald ve Drumm ile MacCallum ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (117, 118). Böylece daha önce ulaşılması mümkün olmayan fetal hemodinaminin non-invazif olarak incelenmesinin yolu açılmıştır.



Sık Kullanılan İndekslerin Tarifi

Pulsatilité indeksi (PI): (S-D/O) Kardiyak siklus sırasında sistol ve diastol arası akım farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. İlk olarak Gosling ve King tarafından tarif edilen açıdan bağımsız bir indekstir (119)

S: Maksimal akım eğrisinin sistolik piki

D: End-diastolik maksimal akım

O: Maksimal akım eğrisinin zamansal ortası

Rezistans indeksi (RI): (S-D/S) RI, pulsatilitenin açıdan bağımsız bir diğer ölçütüdür. Burada S, pik sistolik akımdaki frekans kaymasına, D, end-diastolik akımdaki frekans kaymasına karşılık gelmektedir. İlk olarak Pourcelot tarafından bildirilmiştir (120).

Sistol/Diastol (S/D) oranı: Maksimum sistolik pik frekans kayması (S) ve end-diastolik frekans kaymasının (D) birbirine oranı olan bu ölçüt, Stuart ve arkadaşları tarafından tarif edildiği zamandan beri klinik pratikte oldukça sık kullanılmaktadır (121).

Açıdan bağımsız analiz için tarif edilen birçok yarı-kantitatif indeks arasında sadece S/D oranı, RI ve PI kadar yaygın kabul görmüştür (122). End-diastolik frekans kaymasındaki varyasyonlar dalgaformunun en güvenilir bileşeni olduğundan Maulik ve arkadaşları farklı bir parametre olarak D/S oranını önermiştir (123). Bu oranda end-diastolik frekans kayması, kardiyak siklusun maksimum frekans kayması dönemi (S) ile normalize edilmektedir (124).

2.FETAL BİYOFİZİK PROFİL SKORLAMA

Fetal biyofizik profil (BFP), antepartum fetal takip için önemli bir metottur. İlk olarak Manning ve arkadaşları tarafından 1980 yılında tarif edilen BFP skoru; fetal tonus, hareket, solunum ve non-stres testin (NST) oluşturduğu, dört akut veya kısa vadeli değişkenin ve amniyotik sıvı volümünün oluşturduğu bir kronik veya uzun vadeli değişkenin bir araya gelmesinden elde edilir (125).

Fizyoloji

Yukarıda bahsedilen 5 BFP parametresinin her biri fetal merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenir. Fetal merkezi sinir sistemi, kandaki oksijen seviyesine yüksek oranda duyarlı olduğundan, söz konusu biyofiziksel değişkenler fetüsün oksijenasyon durumundan doğrudan etkilenir (126).

Dört kısa vadeli değişken, fetal hipoksemiye beklenildiği gibi yanıt verir. Fetal hayatta en erken oluşan BFP parametresi, fetal asfiksi varlığında en son ortadan kaybolur. Erken intrauterin gelişimde, kortekste fetal tonus merkezi 7-8. gestasyonel haftada işlev görmeye başlar. Bunu 9. haftada fetal hareketlerin ortaya çıkışı takip eder. Fetal solunum 20.-21. haftalarda düzenli hale gelirken, hipotalamus ve medulla oblongata tarafından kontrol edilen fetal kalp hızı reaktivitesi ikinci trimester sonlarında ortaya çıkar. Hipoksemiye ani yanıt olarak fetüs, enerjiyi korumak ve oksijen tüketimini en aza indirmek için aktivitesini azaltır. Böylece fetal hareketlerde azalma ve bununla doğrudan ilişkili olarak fetal kalp hızı akselerasyonları oluşur. Klinik çalışmalar doğrulamıştır ki hipoksemi ilerledikçe, embriyolojik oluşum sırasını sondan başa doğru takip eder şekilde, NST'deki reaktivite ve fetal solunum hareketleri ilk kaybolan biyofizik değişkenler olup, bunları fetal hareketlerin durması ve son olarak fetal tonus kaybı takip eder (126,127) (Tablo 1)

Biyofizik Değişken	Oluşum haftası	Nörolojik merkezi
Fetal Tonus	7-8	Korteks
Fetal Hareket	9	Korteks
Fetal solunum	20-21	Ventrolateral medulla
Fetal kalp hızı / NST varyabilitesi	28	Hipotalamus ve medulla oblongata

Tablo 1. Fetal biyofizik aktivitenin embriyolojik gelişimi ve hipokside kayboluş sırası.

Fetal idrar üretimi, amniyotik sıvının başlıca kaynağı olup, renal perfüzyona doğrudan bağlıdır. Devam eden fetal hipoksemi durumunda, aort yayı ve karotid arterlerde bulunan

kemoreseptörlerce yönetilen uzun vadeli adaptif bir yanıt meydana gelir. Kan akımının kemoreseptörler tarafından idare edilen santralizasyonu ile kan, fetusun beyin, kalp ve adrenaller gibi hayati organlarına kademeli olarak kanalize edilirken, akciğer, böbrekler gibi hayati olmayan organlara giden kan, periferel vazokonstriksiyon ile azaltılır. Uzamış veya tekrar eden fetal hipoksemi ataklarında, akciğer ve böbreklere giden kan, kalıcı biçimde azalarak amniyotik sıvı üretiminde azalmaya ve oligohidramnios yol açar. Dolayısıyla amniyotik sıvı volümü kronik fetal durumun bir yansıtıcısıdır (128). Normal miktardaki amniyotik sıvının anormal volümlere düşmesi için ortalama 13 günlük bir hipoksi dönemi gerekmektedir (129).

Biyofizik Profil Skorlamanın Uygulanması ve Yorumlanması

İlk olarak, 20 dakika boyunca hasta semi-Fowler pozisyonunda iken NST uygulanır. Daha sonra fetal tonus, hareket ve solunumu içeren sonografik değerlendirme yapılır. Son olarak da transdüser yere göre dik halde tutularak amniyotik sıvı ölçülür. En geniş vertikal cep en az 2 cm ve üzerinde olmalıdır. Dört kadranın en geniş ceplerinin milimetre cinsinden ölçümlerinin toplamına amniyotik sıvı indeksi (ASİ) denir. Ultrason değişkenlerinin tespiti için 30 dakika ayrılmalıdır. Değişkenlerin her birine; normal ise 2, anormal ise 0 puan verilir (Tablo 2).

Toplam skorun 8 ila 10 arasında olması normal olarak değerlendirilir ve fetal asideminin olmadığını gösterir. Skorun 6 olması fetüs hakkında şüphe doğurur ve membranların intakt olduğu oligohidramnios olguları hariç, 24 saat içinde testin tekrarını gerektirir. Membranların intakt olduğu oligohidramnios durumunda gebelik haftasına bağlı olarak doğum veya yakın fetal takip endikasyonu vardır. 4 ve altındaki BFP skorları ise fetal sıkıntıyı gösterir ve ciddi biçimde doğum kararı gözden geçirilmelidir.

BFP skoru, fetal asid-baz dengesiyle koreledir. BFP skoru ve anteparum kordosentezle elde edilen fetal kan pH'ı (130) ve eylemsiz elektif sezaryen olgularının umbilikal kord kan gazları arasında, doğrudan ilişki tespit edilmiştir (131). Normal bir BFP skoru test esnasında fetal asidemi olasılığını neredeyse tamamen dışlamaktadır.

Normal BFP skoru yüksek oranda güven vericidir. 86955 normal BFP skorlu hastada yapılan bir çalışmada testin yapıldığı günden sonraki 1 hafta içerisinde in utero fetal kayıp sayısı 65, kayıp oranı 1000'de 0.8'dir (132). Bir diğer deyişle BFP'nin yanlış-negatiflik oranı test edilen her 1000 hastada 0.7-2.3'tür. BFP'nin fetal distres kanıtı (travayda NST'de güven vermeyen fetal kalp hızı, asidemi gibi) için pozitif-prediktif değeri yaklaşık %50, negatif-prediktif değeri %99.9'dur. BFP sonucunun 6 olması, %75'lik bir yanlış-pozitiflik değerine

sahipken, 0 skoru hemen her zaman fetal sıkıntıyı işaret eder (133). Fetal ölüm oranları; fetal hareketlerin yokluğunda 14 kat, fetal solunum hareketlerinin yokluğunda 18 kat artar. Fetüsün uyarılması için anne karnına titreşimsel ses uygulanmasından ibaret olan vibroakustik stimülasyonun (VAS), BFP skorunu, olguların %80'inde yanlış-pozitiflik oranını artırmadan iyileştirdiği ve dolayısıyla gereksiz obstetrik girişimleri azalttığı bildirilmiştir (134). Bu bilgiye dayanarak VAS'dan BFP testinde sık olarak yararlanılmaktadır.

Biyofizik Aktivitelerin Skorlama Kriterleri (Tablo 2)

Biyofizik Aktiviteler	Normal (Skor=2)	Anormal (Skor=0)
1. Fetal Solunum	30 dakika içinde, 30 saniye veya daha fazla süren 1 veya daha fazla solunum hareketi.	Kritere uymayan solunum hareketleri.
2.Fetal Hareket	30 dakika içerisinde birbirinden ayrı ≥ 3 fetal vücut veya ekstremit hareketinin varlığı.	30 dakika içinde ≤ 2 vücut hareketinin varlığı.
3.Fetal Tonus	Fetal kol, bacak veya ellerde ≥ 1 aktif fleksiyon/ekstansiyon hareketi.	Ekstremitelerde aktif fleksiyon/ekstansiyon hareketinin olmaması veya parsiyel olması
4.Fetal Kalp Hızı	Reaktivite: 20 dakika içinde en az 15 atım/dk'lık ve 15 sn'den uzun süren ≥ 2 akselerasyon.	Non-reaktif NST
5.Amnion Sıvı Volümü	2 ayrı dik düzlemde en az 2cm'lik, 1 veya daha fazla sıvı cebi.	2 ayrı dik düzlemde 1cm üzerinde cep yokluğu.

Tablo 2. Fetal Biyofizik Skorlama Sistemi

1.Fetal Tonus: Fetal tonus merkezi, en önce ortaya çıkan, hipoksiden en son etkilenen merkezdir. Fetal tonusun kaybında, doğumda düşük apgar görülme oranı yüksektir (135). İnceleme esnasında fetüs; el veya ekstremitelerini bir defa ekstansiyon ve sonrasında fleksiyon yapabiliyorsa tonus için 2 puan verilir.

2.Fetal Hareketler: 30 dakika boyunca 3 veya daha fazla belirgin gövde veya ekstremit hareketi varsa 2 puan verilir.

3.Fetal Solunum: 4. ventrikülün ventral yüzünden yönetilen solunum hareketi, 30. gebelik haftası sonrasında fetüsün vaktinin %30'unda yaptığı harekettir. 30 dakika boyunca en az 30 saniye süren solunum hareketi varlığında bu parametre için 2 puan verilir. Fetal solunumu olan hastaların % 7'sinde fetal distres, % 0.6'sında 5. dakika apgar skoru 1'in altında, % 0,6'sında perinatal ölüm görülmüştür (136).

4.Fetal Kalp Hızı (FKH): Fetal kalp atımları, kardiotokograf vasıtasıyla yapılan non-stress test (NST) ile değerlendirilir. En sık kullanılan obstetrik prosedürdür (137). Yaygın kullanımına rağmen NST' nin etkinliği, FKH paternlerinin isimlendirilmesi, yorumlanması ve yönetim algoritmaları tartışma konusudur. Elektronik fetal kalp hızı monitorizasyonunun yorumlanması için geliştirilen birden çok sistem mevcuttur (138-141). Çalışmamızdaki FKH yorumlaması American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından 2009 yılının temmuz ayında ortaya çıkarılan kılavuzdaki aşağıda belirtilen tanımlamalara uygun şekilde yapılmıştır. ACOG, FKH paternlerini üç-sıralı bir sistemle kategorize etmiştir.

Elektronik Fetal İzlem Tanımlamaları (141,142)

Baz çizgisi: Peryodik veya epizodik değişiklikler, belirgin FKH varyabilite periyodları ve dakikada 25 atımdan fazla farklılık gösteren segmentler dışlandığında, 10 dakikalık NST periyodunda en fazla 5 atımlık oynamalar varken bulunan ortalama FKH' dir. Baz çizgisi 10 dakikalık bir segmentte en az 2 dakika sürmelidir, yoksa o zaman periyodu için baz çizgisi belirsiz demektir. Bu durumda, daha önceki 10 dakikalık pencereye bakılarak baz çizgisi belirlenmelidir.

- **Normal FKH baz çizgisi:** 110–160 atım / dakika
- **Taşikardi:** FKH baz çizgisi 160 atım/dakika'dan fazla
- **Bradikardi:** FKH baz çizgisi 110 atım/dakika'dan az

Baz çizgisi varyabilitesi: Baz çizgisindeki amplitüd ve frekansı düzensiz olan oynamalara denir. Varyabilitenin görsel nicelendirilmesi, dakikada oluşan atımların tepeli-çukur mesafesinin amplitüdüne bakılarak yapılır.

- **Varyabilite Yokluğu:** Amplitüd aralığı belirsizdir.
- **Minimal varyabilite:** Amplitüd aralığı belirlenebilir fakat değişkenlik, dakikada 5 atım veya daha azdır.
- **Orta (normal) varyabilite:** Amplitüd aralığı 6–25 atım/dakika'dır.
- **Belirgin varyabilite:** Amplitüd aralığı 25 atım/dakika'dan fazladır.

Akselerasyon: Görsel olarak aşıkâr, ani FKH artışı olup, başlangıcı ile pik noktası arası 30 saniyeden azdır.

32.gestasyon haftasından itibaren bir akselerasyon, baz çizgisinden en az dakikada 15 atım yükselmeli, en az 15 saniye sürmeli fakat başlangıcı ile düşüşü arasında 2 dakikadan az süre olmalıdır.

32. gestasyon haftasından önce bir akselerasyon, baz çizgisinden en az dakikada 10 atım yükselmeli, en az 15 saniye sürmeli fakat başlangıcı ile düşüşü arasında 2 dakikadan az süre olmalıdır.

Uzamış akselerasyon; 2 dakika veya daha fazla sürer fakat 10 dakikayı geçmez. Eğer bir akselerasyon 10 dakikayı geçerse, bu bir baz çizgisi değişikliğidir.

Erken deselerasyon: Görsel olarak aşıkâr, uterin kontraksiyonla uyumlu, sıklıkla simetrik, tedrici FKH düşüş ve toparlanmasına denir. Bir FKH düşmesine tedrici diyebilmek için, başlangıcı ile dip noktası arasında en az 30 saniye süre geçmelidir. FKH düşmesi, trasenin başlangıcıyla dip noktası arasına bakılarak hesaplanır. Erken deselerasyonda; deselerasyonun dip noktası, kontraksiyonun tepe noktası ile aynı zamanda gerçekleşir. Çoğu durumda deselerasyonun başlangıcı, dip noktası ve toparlanması; kontraksiyonun başlangıç, pik ve bitişiyile eş zamanlıdır.

Geç deselerasyon: Görsel olarak aşıkâr, uterin kontraksiyonla uyumlu, sıklıkla simetrik, tedrici FKH düşüş ve toparlanmasıdır. Tanımında tedrici olma şartı olduğundan başlangıcı ile dip noktası arasında en az 30 saniye geçmelidir. Geç tip deselerasyonda, deselerasyon zamanlama olarak gecikmelidir; trasede düşüşün dip noktası, kontraksiyonun pikinden sonra görülür. Çoğu durumda deselerasyonun başlangıcı, dip noktası ve toparlanması, kontraksiyonun başlangıç, pik ve bitişinden sonra gerçekleşir.

Varyabl deselerasyon: FKH’ daki görsel olarak aşıkâr, ani düşmelere denir. Ani FKH düşmesi tanımlaması için deselerasyonun başlangıcı ile dip noktası arasında 30 saniyeden daha az zaman geçmelidir. FKH düşmesi dakikada en az 15 olup, en az 15 saniye ve en çok 2 dakika sürer. Varyabl deselerasyonlar uterin kontraksiyonlarla ilişkili ise, gözleme devam edildiğinde, takib eden kontraksiyonlarda bu ilişkinin başlangıç, derinlik ve süre olarak değişkenlik gösterdiği görülür.

Uzamış deselerasyon: Baz çizgisinin altına inen, dakikada 15 atım veya daha fazla, en az 2 dakika ve en çok 10 dakika süren FKH düşüşüdür. Eğer deselerasyon 10 dakikadan fazla sürüyorsa bu bir baz çizgisi değişikliğidir.

Sinüzoidal patern: Görsel olarak aşıkâr, baz çizgisinde sine-dalgasını andıran yumuşak oynamalar yapan dakikada 3-5 atımlık, 20 dakika veya daha uzun süren paternidir.

Üç-Sıralı Fetal Kalp Hızı Yorumlama Sistemi (141,142)

I. Kategori

I. Kategori şu FKH traselerini ihtiva eder:

- Baz çizgisi hızı: Dakikada 110–160 atım arası
- Baz çizgisi FKH varyabilitesi: orta
- Geç veya varyabl deselerasyonlar: yok
- Erken deselerasyonlar: var ya da yok
- Akselerasyonlar: var ya da yok

II. Kategori

II. Kategori FKH traseleri, I. ve III. Kategorilere girmeyen tüm traseleri içerir ki gündelik klinikte hatırı sayılır oranda karşılaşılan traselerdir. II. Kategori traselere örnekler:

Baz çizgisi hızı

- Varyabilite varken görülen Bradikardi
- Taşikardi

Baz çizgisi FKH varyabilitesi

- Minimal baz çizgisi varyabilitesi
- Rekürren deselerasyon olmadan görülen baz çizgisi varyabilitesi yokluğu.
- Belirgin baz çizgisi varyabilitesi

Akselerasyonlar

- Fetal stimülasyon sonrası indüklenmiş akselerasyonların olmaması

Peryodik ya da epizodik deselerasyonlar

- Minimal veya orta baz çizgisi varyabilitesinin eşlik ettiği rekürren varyabl deselerasyonlar
 - 2 dakikadan uzun, 10 dakikadan kısa süren uzamış deselerasyon
 - Orta derecede baz çizgisi varyabilitesinin eşlik ettiği rekürren geç deselerasyonlar
 - Baz çizgisine yavaş toparlanma, ‘diken’ veya ‘omuz yapma’ gibi farklı özellikler barındıran varyabl deselerasyonlar.

III. Kategori

III. Kategori FKH traseleri şunları ihtiva eder:

- **Baz çizgisi varyabilitesi yokluğu veya şunlardan biri:**
 - Rekürren geç deselerasyonlar
 - Rekürren varyabl deselerasyonlar

—Bradikardi

- **Sinüzoidal patern**

5.Amniotik Sıvı Volümü: Manning ve Platt tarafından yapılan orijinal tanımda, vertikal planda yapılan dört kadrant ölçümünde, herhangi bir kadranda 1 cm'lik amniyotik sıvı cebi yokluğu, oligohidramnios olarak kabul edilmiştir (125). Daha sonra bu tanım değiştirilerek minimum gerekli cep genişliği 2 cm olarak yaygın kabul görmüştür.

Fetal Biyofizik Skorlama Endikasyonları

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), şu durumlarda BFP testini önermektedir (143):

1.Fetal asfiksi ve in utero fetal ölüm riski taşıyan kadınlar:

-Maternal durumlar: antifosfolipid sendromu, hipertiroidi, hemoglobinopatiler, siyanotik kalp hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, kronik renal hastalık, diabetes mellitus, hipertansif bozukluklar

-Gebelik ile ilişkili durumlar: Gebeliğin indüklediği hipertansiyon, azalmış fetal hareketler, oligohidramnios, polihidramnios, intrauterin gelişme geriliği, sürmatür gebelik, izoimmunizasyon, fetal kayıp öyküsü, çoğul gebelik

2.Hastaların çoğunda test uygulamasına 32-34. haftalarda başlanabilir. Ancak multipl risk faktörlü hastalarda olası fetal kayıptan şüphe duyuluyorsa test uygulaması 26. hafta kadar erkene çekilebilir.

3.Güven verici bir test varsa BFP skorlama, haftalık veya haftada 2 defa tekrarlanmalıdır.

4.Klinik durumda belirgin kötüleşme varsa, önceki test üzerinden ne kadar zaman geçmiş olursa olsun test tekrar edilmelidir.

5.Şiddetli oligohidramnios (2 cm üzerinde vertikal cep yokluğu) doğum ya da yakın fetomaternal takibi gerektirir.

BFP, yüksek riskli durumlarda fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde primer bir test olarak kullanılabileceği gibi, daha sık olarak non-reaktif NST için takviye testi olarak da kullanılabilir. Reaktif NST varlığında BFP, fetal durumun değerlendirmesine ek fayda sağlamayacağından, non-reaktif veya şüpheli NST olgularında takviye testi olarak kullanılmalıdır.

Dezavantajları

Video kaydı alınmadığı takdirde daha sonra izlenme imkanı yoktur.

Fetüs uyku halinde ise, uygulama normalden daha uzun süre alabilir.

Modifiye Biyofizik Profil

BFP'nin basitleştirilmiş formudur. Fetal iyilik halinin en önemli iki prediktörünü içine alır: NST ve amniyotik sıvı volümü. Bu iki parametre uzun vadeli fetal iyilik halini öngörmeye BFP kadar güveli görülmektedir (144). Daha az zaman alan bu güvenli test sayesinde uygulanan BFP sayısı azalmıştır ve tam BFP'nin güven vermeyen veya şüpheli NST'lere saklanması önerilmektedir (145).

BFP'nin Klinik Önemi

BFP, fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde non-invazif, kolay uygulanır, fetal hipoksemiye öngörmeye yüksek doğruluk oranına sahip bir testtir. Bir diğer avantajı, test esnasında fetal anomalilerin saptanabilmesidir. Doğum öncesi son biyofizik skoru ile serebral palsi, mental retardasyon, kortikal körlük, sağırılık ve öğrenme güçlükleri gibi uzun vadeli komplikasyonlar arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur. Non-reaktif NST varlığında güven vericilik sağlamakla kalmayıp, zamanında müdahale edildiğinde fetal morbidite ve mortalitenin azaltılmasına büyük katkı sağlayabilmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Haziran 2009 ile Haziran 2012 tarihleri arasında başvuran 18-40 yaş arası, 34. gestasyonel haftanın üstündeki 20 şiddetli preeklampsisi tanılı gebe, prospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan hastalar; öykü, fizik muayene, laboratuvar tahlilleri ile değerlendirildi. Hastaneye başvuruda rutin olarak istenen tam kan sayımı, kan biyokimyası ve tam idrar tahlili sonuçları kaydedildi. Kan basıncı en az 10 dakikalık dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçülerek, sistolik basınç Korotkoff 1.oskultasiyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkoff faz 5 esas alınarak değerlendirildi. 10 dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 1 saat sonra tekrar kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak değerlendirildi. Yapılan spot idrar analizinde +3 ve üzeri protein saptanan gebelere, Working Grup (2000) kriterleri (kan basıncının 160/110 mmHg üzerinde olması ve spot idrar tahlilinde +3 ve üzeri protein saptanması) esas alınarak, şiddetli preeklampsisi tanısı konuldu ve bu hastalar çalışmaya dahil edildi (2). Ağır preeklampsisi olgularının belirlenebilmesi için ACOG Practice Bulletin 2002 kriterleri kullanıldı (47). Buna göre gebeliğin 20.haftasından sonra TA $\geq$ 160/110mmHg olan hastalar ve 24 saatlik idrarda $\geq$ 5g veya spot idrarda $\geq$ 3 proteinürisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Şu şartları taşıyan hastalar çalışma dışında tutuldu:

- 18 yaş altı ve 40 yaşın üstündeki hastalar.
- Tokolitik ilaç kullanımı
- Erken membran rüptürü varlığı
- Karyotipik bozukluk düşündüren anatomik bozuklukların olması
- İntrauterin gelişme geriliği varlığı
- Narkotik analjezik veya benzodiazepin kullanmak
- HELLP sendromu (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets) kriterleri varlığı
- Çoğul gebelik
- Gestasyonel diabet
- Kronik hipertansiyon
- Eklamptik konvulziyon varlığı
- Şiddetli epigastrik ağrı, görme bozuklukları, oligüri, pulmoner ödem varlığı

Çalışmaya dahil edilen 4 hastada; çalışma sürecinde HELLP sendromu gelişmesi, 2 hastada; erken doğum tehdidi gelişmesi üzerine tokolitik ilaç kullanım endikasyonu doğması, ve 2 hastada ise erken membran rüptürü gelişmesi üzerine çalışma dışına alınarak bunların yerine belirtilen kriterleri taşıyan hastalar ikame edildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz hiçbir hastada eklampsi gelişmedi.

Magnezyum sülfat, olası şiddetli preeklampsi eklampsi ve HELLP sendromu durumunda gebeyi konvülsiyonlardan korumak için rutinde en fazla kullandığımız ilaçtır. Rutinde kullanılan doz ve süre; beher ampülünde 1,5 gram magnezyum sülfat 7 H₂O eşdeğer madde ihtiva eden %15'lik 10 ml'lik ampulden 3 ampul yükleme dozu yapıldı (4.5 gram magnezyum sülfat 100 ml mayi içinde 15-20 dakikada intravenöz olarak verildi). 2 gram\saat ten idame tedavisi verildi.

Yapılan ilk biyofizik profil skorlaması, umbilikal ve middle serebral arter doppler incelemesini takiben (0. saat) magnezyum sülfat yükleme dozu uygulandı ve idame magnezyum sülfat tedavisine geçildi. Biyofizik profil skorlaması ve Doppler incelemeleri, magnezyum sülfat infüzyonu takip eden 24. ve 48. saatlerde aynı gözlemci tarafından tekrarlanarak veriler kaydedildi.

Tüm ultrasonografik incelemeler Aloka Alfa-10 Renkli Doppler Ultrasonografi cihazı ile 3.5 MHz konveks prob kullanılarak yapıldı. İlk önce Doppler incelemesiyle fetüsün umbilikal ve middle serebral arter ölçümleri alındı. Bu damarlarda ölçülen doppler indeksleri ise şunlardı:

- 1) Sistolik hız/Diastolik hız oranı (S/D)
- 2) Rezistans indeksi (RI)
- 3) Pulsalilite indeksi (PI)
- 4) Pik-sistolik velosite (PSV)
- 5) End-diastolik velosite (EDV)

Doppler parametreleri, hastalar supin ve hafif sola yatık pozisyonda iken ölçüldü. Doppler indekslerinin ölçümü sırasında, fetal solunum, fetal hareket veya uterin kontraksiyon olmamasına dikkat edildi. Ayrıca ölçümler üzerinde fetal sirkadyan ritimlerin oluşturacağı etkinin kontrol edilmesi için tüm ölçümler kahvaltı sonrası saat 08.00 ile 10.30 arasında yapıldı. Umbilikal arter ölçümlerinde kordonun plasenta veya fetüse yakın kısmından kaçınıldı, serbest antsan ölçümler alındı. Middle serebral arter ölçümlerinde ise, görüntüde büyütme yapılarak Willis poligonundaki damarlar renkli doppler yardımıyla tespit edildikten sonra proba yakın olan MCA, proba dik olacak şekilde görüntülenerek doppler indekslerinin

ölçümü gerçekleştirildi. Dalga formlarının en az beş siklus boyunca sabit kaldığı izlendikten sonra üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı.

Daha sonra sonografik olarak 30 dakikalık fetal biyofizik profil skorlaması yapıldı. Fetal biyofizik skorlaması, fetal sirkadyan ritim ve hastaların en az 1 saatlik postprandiyal durumda olmaları düşünülerek sabah 08:00 ile 11:00 arası ve öğleden sonra 13:00 ile 16:00 arası yapıldı. Fetal biyofizik skorlaması amniyotik sıvı volümü hariç Manning ve ark. tarafından tarif edilen şekilde yapıldı (133). Amniyotik sıvı volümü vertikal çapta en geniş cebin 2 cm'den büyük olması halinde yeterli kabul edildi. Biyofizik profil parametreleri; non-stres test, fetal hareket, tonus, solunum hareketleri ve amniyotik sıvı indeksine 0 veya 2 puan verildi. Fetal kalp hızı incelemesi, günlük olarak 30 dakika boyunca yapılarak ve ACOG tarafından öne sürülen 'güven verici' veya 'güven vermeyen' tanımlamalarıyla sınıflandırılarak puanlandı (143).

Çalışma sonunda şiddetli preeklampsi gebelere ait biyofizik skorları ile umbilikal arter ve middle serebral arter doppler verilerinin analizi, bilgisayarda Statistical Package for Social Science (SPSS) 11.5 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde olguların nominal değişkenlerine ait frekansları; sayı ve yüzde dağılımı, sürekli değişkenlere ait değerleri ise ortalama (Ort) $\pm$ standart sapma (SS) olarak ifade edildi.

Üç zaman noktasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırıldığı analizlerde "*Friedman testi*" kullanıldı. Bu analizde anlamlı fark saptandığında ikili karşılaştırmalar için "*Wicoxon Signed-rank test*" kullanıldı.

Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 28.75 ± 4.80 yıl idi. Olguların gravida ortalaması 2.15 ± 1.46 , parite ortalaması 1.05 ± 1.36 ve gebelik hafta ortalaması 36.01 ± 1.46 hafta idi (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Olguların yaş, gravida, parite ve gebelik sürelerinin ortalamaları.

	Ort	SS	Medy	Min	Maks
Yaş (yıl)	28.75	4.80	28.50	21.00	39.00
Gravida	2.15	1.46	2.00	1.00	6.00
Parite	1.05	1.36	0.50	0	4.00
Gebelik Süresi (hafta)	36.01	1.46	35.72	34.14	38.71

4.1. Umbilikal Arter ile İlgili Bulgular

Doppler USG ile umbilikal arter değerlendirildiğinde; hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki PI ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0.142$) (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Olguların 0., 24. ve 48. saatlerdeki umbilikal arter PI ortalamaları

	UMBLİKAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
PI 0. saat	1.13	0.24	1.16	0.71	1.51	0.142
PI 24. saat	1.08	0.26	1.12	0.53	1.73	
PI 48. saat	1.09	0.29	1.09	0.51	1.59	

Umbilikal arter doppler USG ile değerlendirildiğinde; hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki RI ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0.029$). Bu anlamlı fark, 0. saatteki RI ölçüm ortalamasının 24. saatteki ($p=0.046$) ve 48. saatteki ($p=0.30$) ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (*Wicoxon Signed-rank test*) (**Tablo 4.3**).

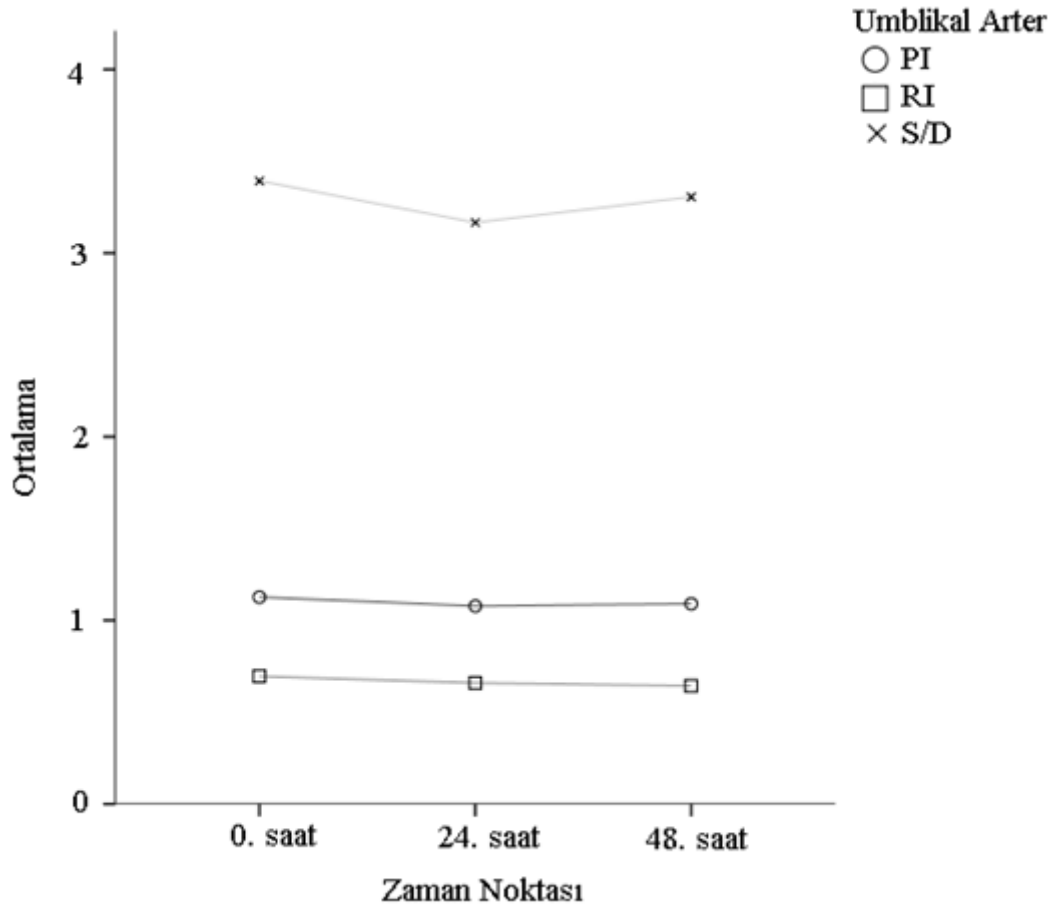
Tablo 4.3. Olguların 0., 24. ve 48. saatlerdeki umbilikal arter RI ortalamaları.

	UMBLİKAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
RI 0. saat	0.70	0.17	0.68	0.49	1.28	0.029
RI 24. saat	0.66	0.16	0.64	0.32	1.22	
RI 48. saat	0.64	0.21	0.63	0.27	1.35	

Doppler USG ile umblikal arter değeriendirildiğinde; hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki S/D ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0.287$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların 0., 24. ve 48. saatlerdeki umblikal arter S/D ortalamaları.

	UMBLİKAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
S/D 0. saat	3.39	1.55	3.04	1.94	8.68	0.287
S/D 24. saat	3.17	1.08	2.89	1.88	6.10	
S/D 48. saat	3.31	1.60	2.78	1.86	8.96	



Şekil 4.1. Olguların belli zaman noktalarındaki PI, RI ve S/D değerleri.

Hastaların doppler USG ile yapılan umbilikal arter incelemesinde; ; 0., 24. ve 48. saatlerdeki PSV (cm/sn) ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=0.092) (Tablo 4.5).

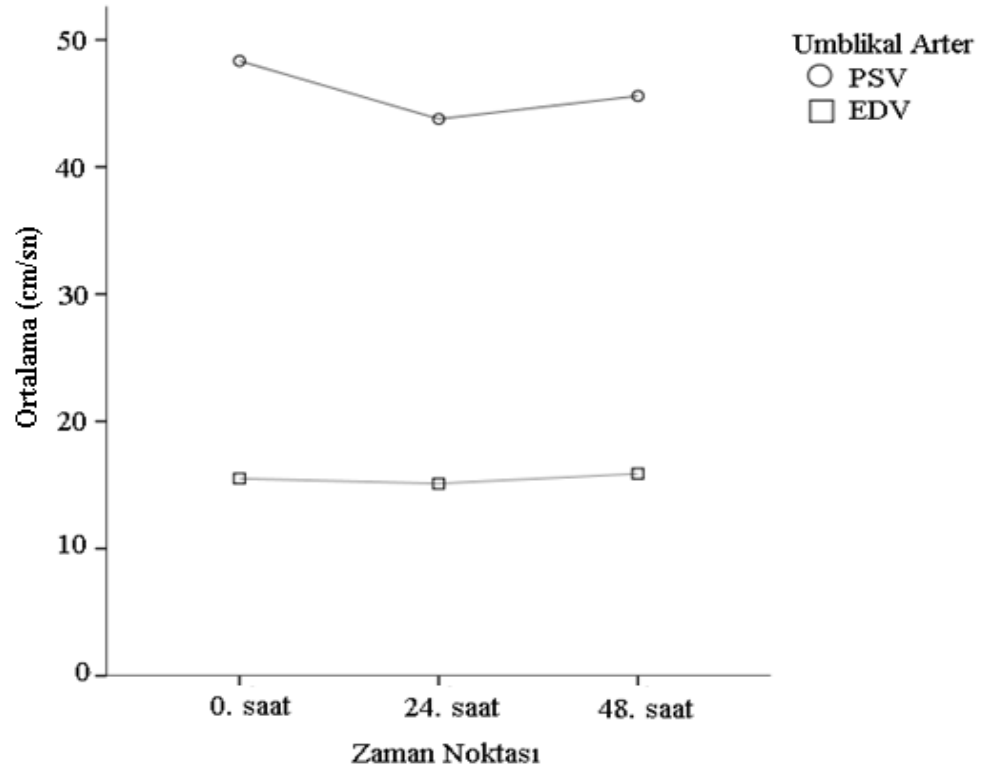
Tablo 4.5. Hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki umbilikal arter PSV (cm/sn) ortalamaları.

	UMBLİKAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
PSV (cm/sn) 0. saat	48.34	10.72	48.70	23.60	65.70	0.092
PSV (cm/sn) 24. saat	43.78	9.95	44.30	25.30	63.00	
PSV (cm/sn) 48. saat	45.58	9.85	46.00	28.10	62.60	

Doppler USG ile umbilikal arter değerlendirildiğinde; hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki EDV (cm/sn) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p=0.765) (Tablo 4.6, Şekil 4.).

Tablo 4.6. Hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki umbilikal arter EDV (cm/sn) ortalamaları.

	UMBLİKAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
EDV (cm/sn) 0. saat	15.51	5.10	16.00	5.70	26.60	0.765
EDV (cm/sn) 24. saat	15.11	5.08	14.10	5.20	22.40	
EDV (cm/sn) 48. saat	15.88	5.71	16.15	6.60	26.80	



Şekil 4.2. Olguların belli zaman noktalarındaki PSV ve EDV değerleri.

4.2. Orta Serebral Arter ile İlgili Bulgular

Orta serebral arter doppler USG ile değerlendirildiğinde; hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki PI ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı fark, 48. saatteki PI ölçüm ortalamasının 0. ($p=0.002$) ve 24. ($p=0.006$) saatteki PI ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (*Wicoxon Signed-rank test*) (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Katılımcıların 0., 24. ve 48. saatlerdeki orta serebral arter PI ortalamaları.

	ORTA SEREBRAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
PI 0. saat	1.79	.48	1.84	1.05	2.90	<0.001
PI 24. saat	1.68	.47	1.57	1.08	2.60	
PI 48. saat	1.60	.50	1.47	1.07	2.97	

Doppler USG ile orta serebral arter değerlendirildiğinde; hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki RI ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0.015$). Bu anlamlı farkın, 48. ($p=0.009$) saatteki RI ölçüm ortalamasının 24. ($p=0.030$) ve 0. saatteki RI ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklandığı saptandı (*Wicoxon Signed-rank test*) (**Tablo 4.8**).

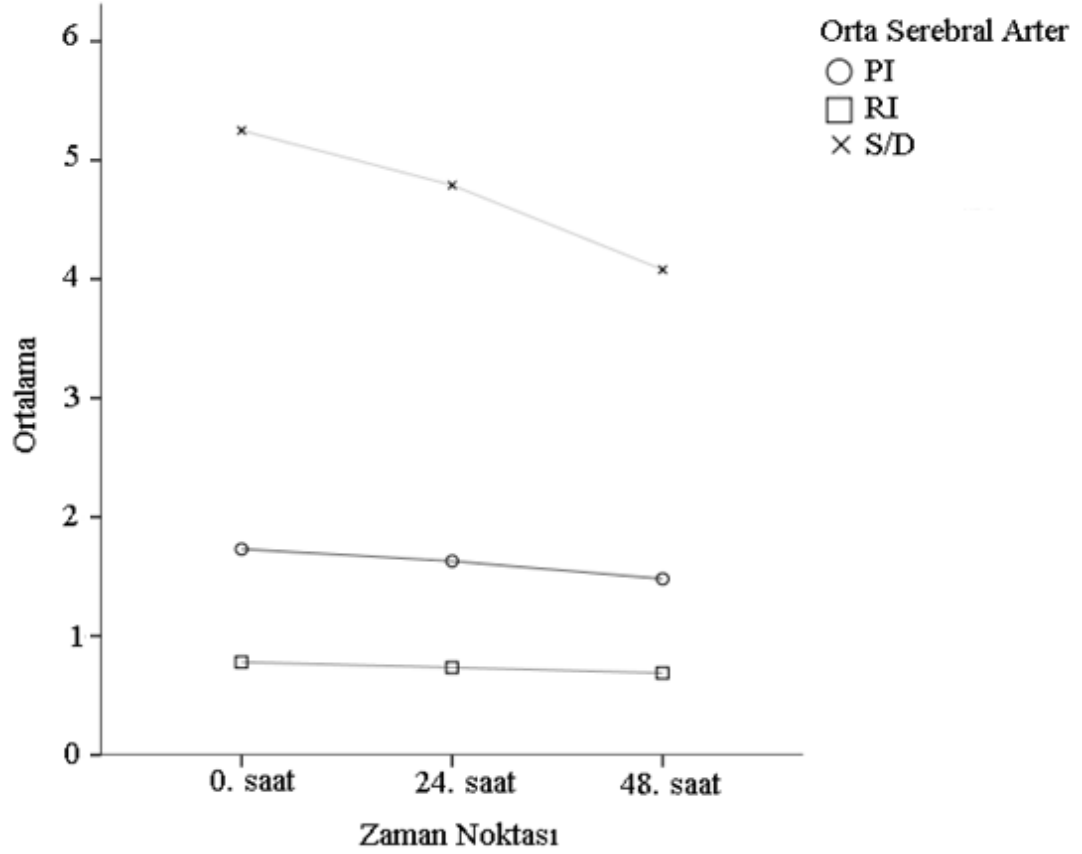
Tablo 4.8. Olguların 0., 24. ve 48. saatlerdeki orta serebral arter RI ortalamaları.

	ORTA SEREBRAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
RI 0. saat	0.79	0.11	0.82	0.58	1.00	0.015
RI 24. saat	0.75	0.13	0.75	0.52	1.00	
RI 48. saat	0.72	0.17	0.75	0.32	1.00	

Doppler USG ile orta serebral arter değerlendirildiğinde; hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki S/D ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0.001$). Bu anlamlı fark, 48. saatteki S/D ortalamasının 0. ($p=0.006$) ve 24. ($p=0.003$) saatteki S/D ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (*Wicoxon Signed-rank test*) (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9. Olguların 0., 24. ve 48. saatlerdeki orta serebral arter S/D ortalamaları.

	ORTA SEREBRAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
S/D 0. saat	5.25	2.29	5.33	1.00	9.80	0.001
S/D 24. saat	4.79	2.45	3.90	2.40	12.70	
S/D 48. saat	4.08	1.38	3.71	2.20	7.45	



Şekil 4.3. Olguların belli zaman noktalarındaki PI, RI ve S/D değerleri.

Hastaların doppler USG ile yapılan orta serebral arter incelemesinde; 0., 24. ve 48. saatlerdeki PSV (cm/sn) ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0.101$) (**Tablo 4.10**).

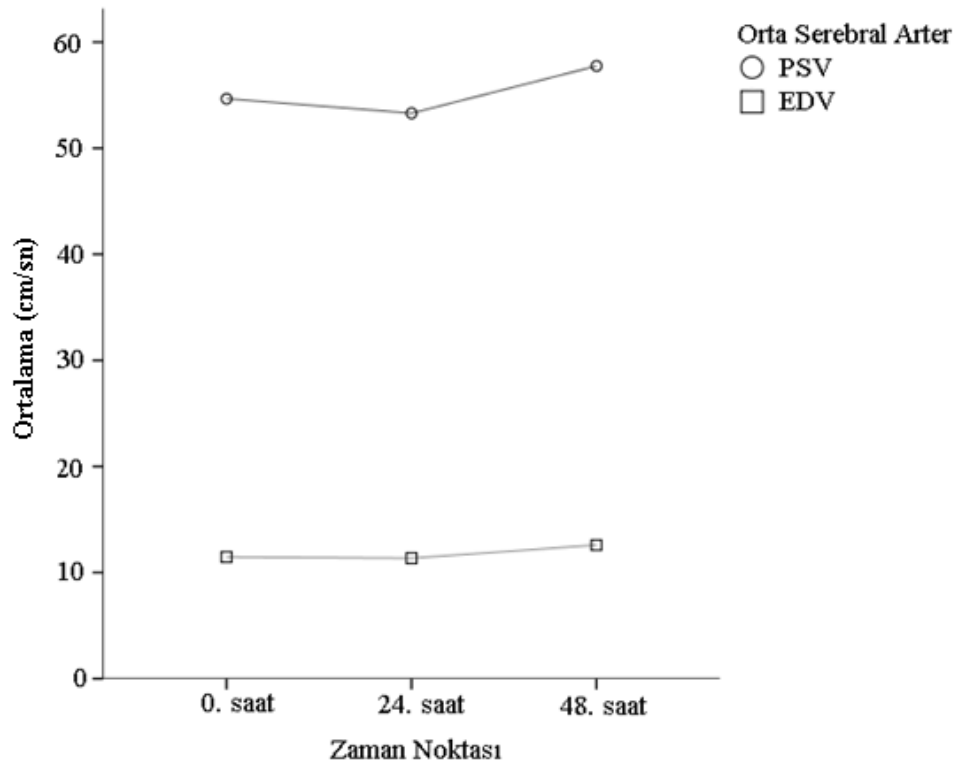
Tablo 4.10. Olguların 0., 24. ve 48. saatlerdeki orta serebral arter PSV (cm/sn) ortalamaları.

	ORTA SEREBRAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
PSV (cm/sn) 0. saat	59.04	22.08	58.10	31.90	129.20	0.101
PSV (cm/sn) 24. saat	53.71	12.34	56.00	28.50	72.80	
PSV (cm/sn) 48. saat	55.74	15.30	57.40	23.60	80.00	

Orta serebral arter doppler USG ile değerlendirildiğinde; hastaların 0., 24. ve 48. saatlerdeki EDV (cm/sn) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0.068$) (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11. Olguların 0., 24. ve 48. saatlerdeki orta serebral arter EDV (cm/sn) ortalamaları.

	ORTA SEREBRAL ARTER					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
EDV (cm/sn) 0. saat	11.46	5.82	10.25	4.20	25.50	0.068
EDV (cm/sn) 24. saat	11.36	5.41	11.50	1.20	24.20	
EDV (cm/sn) 48. saat	12.59	6.00	13.55	.00	22.80	



Şekil 4.4. Olguların belli zaman noktalarındaki PSV ve EDV değerleri.

4.3. Biyofizik Profil ile İlgili Bulgular

Hastaların BFP skorları değerlendirildiğinde; 0., 24. ve 48. saatteki solunum skor ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0.001$). Bu anlamlı fark, 0. saatteki BFP solunum skor ortalamasının 24. ($p=0.002$) ve 48. saatteki ($p=0.025$) solunum skor ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; 24. saatteki solunum skor ortalamasının, 48. saatteki ($p=0.025$) solunum skor ortalamasından anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (*Wicoxon Signed-rank test*).

Hastaların 0., 24. ve 48. saatteki BFP hareket skor ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı fark, 0. saatteki BFP hareket skor ortalamasının 24. ($p<0.001$) ve 48. saatteki ($p=0.020$) hareket skor ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; 24. saatteki hareket skor ortalamasının, 48. saatteki ($p=0.007$) hareket skor ortalamasından anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (*Wicoxon Signed-rank test*).

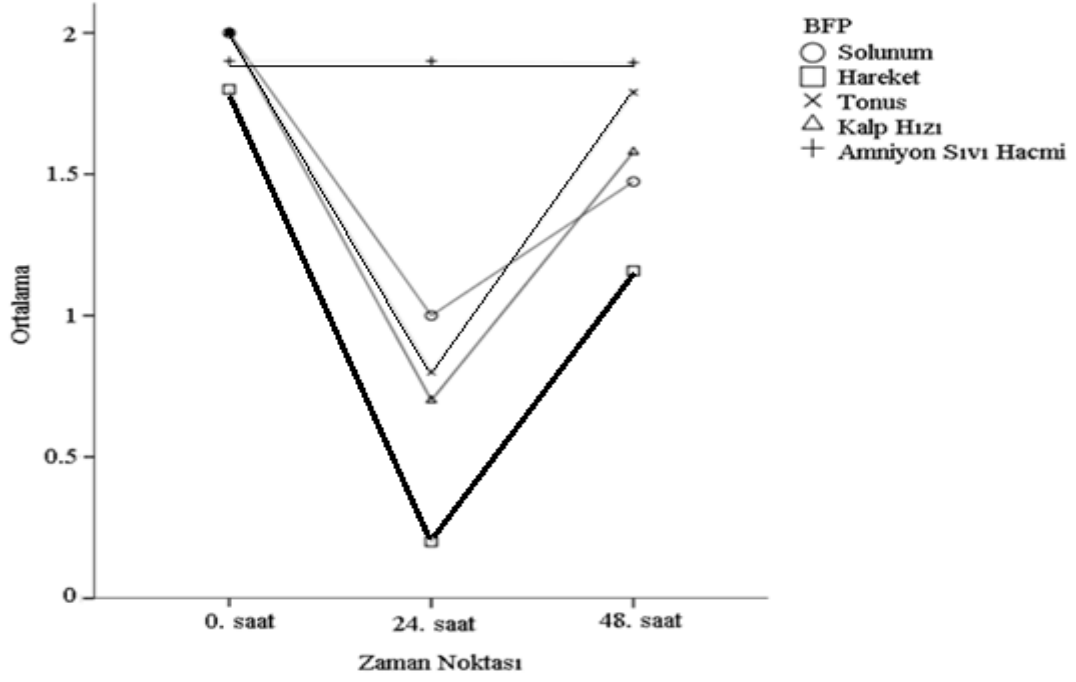
Hastaların 0., 24. ve 48. saatteki BFP tonus skor ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0.001$). Bu anlamlı farkın, 0. saatteki BFP tonus skor ortalamasının, 24. saatteki ($p=0.001$) tonus skor ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; 24. saatteki tonus skor ortalamasının, 48. saatteki ($p=0.007$) tonus skor ortalamasından anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklandığı bulundu (*Wicoxon Signed-rank test*).

Hastaların 0., 24. ve 48. saatteki BFP kalp hızı skor ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı fark, 0. saatteki BFP kalp hızı skor ortalamasının, 24. ($p<0.001$) ve 48. saatteki ($p=0.046$) kalp hızı skor ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; 24. saatteki kalp hızı skor ortalamasının, 48. saatteki ($p=0.003$) kalp hızı skor ortalamasından anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (*Wicoxon Signed-rank test*).

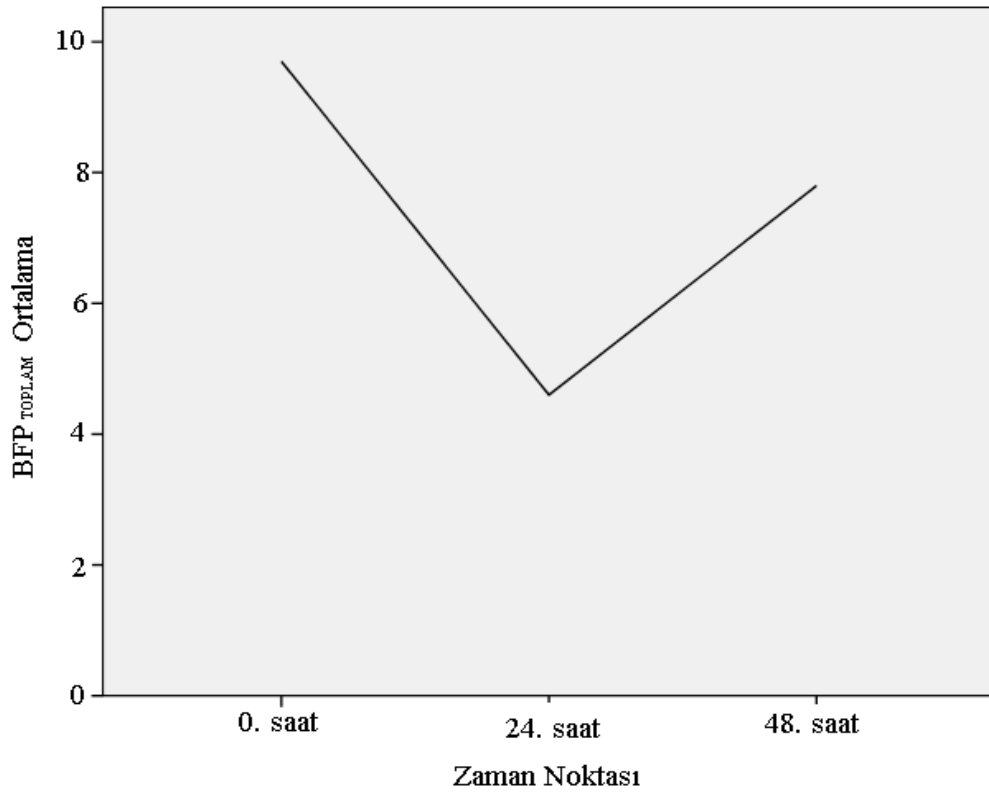
Hastaların 0., 24. ve 48. saatteki BFP amniyon sıvısı hacmi skor ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların 0., 24. ve 48. saatteki BFP toplam skor ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0.001$). Bu anlamlı farkın, 0. saatteki BFP toplam skor ortalamasının 24. ($p<0.001$) ve 48. saatteki ($p<0.001$) toplam skor ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; 24. saatteki toplam skor ortalamasının, 48. saatteki ($p<0.001$) toplam skor ortalamasından anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklandığı bulundu (*Wicoxon Signed-rank test*). (**Tablo 4.12**).

Tablo 4.12. Olguların BFP solunum, hareket, tonus, kalp hızı, amniyon sıvı hacmi ve BFP toplam skor ortalamaları.

	BİYOFİZİK PROFİL SKORLARI					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
Solunum 0. saat	2.00	0	2.00	2.00	2.00	0.001
Solunum 24. saat	1.00	1.03	1.00	0	2.00	
Solunum 48. saat	1.50	0.89	2.00	0	2.00	
Hareket 0. saat	1.80	0.62	2.00	0	2.00	<0.001
Hareket 24. saat	0.20	0.62	0	0	2.00	
Hareket 48. saat	1.10	1.02	2.00	0	2.00	
Tonus 0. saat	2.00	0	2.00	2.00	2.00	<0.001
Tonus 24. saat	0.80	1.01	0	0	2.00	
Tonus 48. saat	1.79	.63	2.00	0	2.00	
Kalp hızı 0. saat	2.00	0	2.00	2.00	2.00	<0.001
Kalp hızı 24. saat	0.70	0.98	0	0	2.00	
Kalp hızı 48. saat	1.60	0.82	2.00	0	2.00	
Amniyon sıvı hacmi 0. saat	1.90	0.45	2.00	0	2.00	-
Amniyon sıvı hacmi 24. saat	1.90	0.45	2.00	0	2.00	
Amniyon sıvı hacmi 48. saat	1.90	0.45	2.00	0	2.00	
Toplam 0. saat	9.70	0.73	10.00	8.00	10.00	<0.001
Toplam 24. saat	4.60	0.94	4.00	4.00	6.00	
Toplam 48. saat	7.80	1.44	8.00	6.00	10.00	



Şekil 4.5. Olguların belli zaman noktalarındaki BFP değerleri.



Şekil 4.6. Olguların belli zaman noktalarındaki BFP toplam değerleri.

5.TARTIŞMA

Günümüzde yüksek perinatal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri erken doğum olup, bunun en önemli nedenlerinden birisi ise yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilen preeklampsidir. Tüm gebeliklerin %1-10'unu etkileyen preeklampsi, gebeliğin multisistemik hastalığı olarak kabul edilir (146). Esas tedavisi doğum olan preeklampside doğumun zamanlaması çok kritiktir. Annenin klinik durumu öncelikli önem arz etmekle birlikte doğum haftası, neonatal sonuçlar üzerine bağımsız faktördür (147). Bu yüzden annenin hastalığının şiddetinin ve fetal durumun monitorizasyonu dikkatli bir şekilde yapıp, doğum kararı; fetal matürasyona imkan tanınacak şekilde ve anne sağlığı tehlikeye atılmaksızın, mümkün olduğu kadar geciktirilmelidir. Fakat preeklampsinin ne zaman şiddetli hale geleceği konusunda öngörü sağlayacak, kanıta dayalı veriler mevcut değildir. Bu yüzden obstetri pratiğinde, preeklampsi tanısı almış gebeler, potansiyel olarak preterm doğum yapma olasılığı yüksek hastalar olarak değerlendirilir. Preterm fetüslerin karşılaştığı neonatal respiratuvar distres sendromu, intraventriküler hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonları azaltmak amacıyla erken doğum riski taşıyan 28-34 haftalar arasındaki gebelerde Memphis grubu çalışma kriterlerini yeniden tanımlayarak 28 ile 32. haftalar gibi daha ileri gebelik haftalarına sahip ağır preeklampsili 95 gebede izlem yönetimiyle agresif yönetimi karşılaştırdıkları randomize kontrollü bir çalışma yapmışlardır (91). HELLP sendromlu gebeler çalışma dışı bırakılmıştır, agresif yönetim fetal akciğer matürasyonu için glukokortikoid uygulamasından sonra 48 saat içinde doğumu içermektedir. İzlem yönetiminde yatak istirahati ile izlenmiş olup ciddi hipertansiyonu kontrol etmek için gebelere oral olarak labetalol veya nifedifin verilmiştir. Bu çalışmada izlem yönetiminin tercih edildiği grupta gebelik süresi ortalama 15.4 gün uzamıştır. Genel olarak yenidoğan sonuçlarında da düzelme bildirmişlerdir.

Bu çalışmalardan sonra, izlem yönetimi daha fazla uygulanmaya başlandı, fakat HELLP sendromu veya büyüme kısıtlılığı olan gebelere genellikle uygulanmadı. Ancak, daha sonra yapılan bir gözlemsel izlem çalışmasında, Memphis grubu 24 ile 36. haftalar arasında olan HELLP sendromu olan 133 preeklampitik gebeyle HELLP sendromu olmayan 136 preeklampitik gebenin sonuçlarını karşılaştırmıştır, araştırmacılar izlem yönetiminin parsiyel HELLP sendromu olanların yanı sıra tek başına ağır preeklampsili gebelerde de uygulanabileceği sonucuna varmışlardır (91).

Preeklampitik hastalarda gebeliğin erken sonlandırılması kararının alınmasında büyük önem arz eden maternal ve fetal parametrelerin monitorizasyonunda, fetal hareket, tonus, solunum, kalp hızı ve amniyotik sıvı miktarının değerlendirilmesi ile elde edilen biyofizik profil skoru ve fetal damarların doppler incelemesi, fetal oksijenasyonu ve intrauterin iyilik durumunu değerlendirmede kullanılan önemli non-invazif yöntemlerdir. Fakat bu yöntemleri kullanmayı bilmek kadar, onları etkileyen faktörlerin de iyi bilinmesi, yanlış kararların alınmaması için elzemdir.

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde biyofizik aktivitelerin monitorizasyonu güçlü bir araçtır ve risk altındaki fetüslerin morbidite ve mortalitesini azalttığı kabul edilen bir gerçektir. Manning ve ark. BFP skoru ve kordosentezle alınan umbilikal venöz kan gazı pH' sı arasında lineer bir korelasyon göstermiştir (148). Ayrıca 6 ve altındaki BFP skoru, özellikle etkilenen parametreler NST ve fetal solunum olduğunda, fetal distres, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve kümülatif morbidite artışı açısından pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (149, 150).

Gebeliğin hipertansif bozukluğu olan kadınlarda, plasental perfüzyon tehlikeye düşer. Plasental perfüzyondaki azalma prostasiklin\tromboksan A2 oranındaki dengesizlik, değişmiş nitrik oksit üretimi ve ateromatöz birikimlere bağlı damar duvarının yoğunlaşması sonucu luminal kan akımının azalmasına bağlıdır (151,152). Plasental dolaşımdaki terminal villöz arterlerin sayısında da azalma olmaktadır (153).

Magnezyum sülfat Amerika Birleşik Devletlerinde preeklampsisi ve eklampsisi için standart tedavidir (154). Magnezyum sülfat ın hem anne hem de fetus de farmakokinetiği iyi açıklanmıştır. İntravenöz yükleme doz uygulamasını takiben annede magnezyum sülfat seviyeleri hızla artmaktadır (155). İlaç serbestçe plasentadan geçer ve fetal seviyeleri anne ile nerdeyse aynıdır (156). Gebelikte magnezyum sülfat yaygın kullanımına rağmen ilacın preeklampside fetal serebral dolaşım üzerindeki akut etkileri hakkında az veri vardır.

Preeklampsisi ve eklampside magnezyum sülfatın etki mekanizması açık değildir. Olası mekanizmalar birincisi plasental dokuda; magnezyum plazminojen aktivatör inhibitörü ve dolayısıyla Tip 2 plasental trombozu azaltabilir. İkincisi, preeklampsisi endotel hücre disfonksiyonu olan bir hastalıktır. Magnezyum bazı endotel hücreleri üzerinde in vitro koruyucu etkisi vardır. Preeklampsisi lökosit aktivasyonu sonucu inflamatuvar tepkide artış ile karakterizedir. Lökosit aktivasyonunu azalttığından Magnezyum sülfat bazı anti-inflamatuvar özelliklere sahip olabilir (157).

Gebeliğin hipertansif bozuklukları olan hastalarda umbilikal arter kan akımı üzerine, kullanılan çeşitli farmakolojik ajanların etkisini gösteren daha önceki çalışmaların çoğu in vitro yapılmıştır. Özellikle umbilikal arter kan akımı üzerine magnezyum sülfat etkisini inceleyen in vivo çalışmalar az olmuştur (158). Bu çalışmaların hiçbiri randomize kontrollü çalışma değildi ve umbilikal arter kan akımı direnci primer değişken olarak kullanılmamıştır. (sistolik / diastolik oranı primer değişken olarak alınmıştır) Hiçbiri magnezyum sülfat tam doz tamamlandıktan sonra değişiklikleri incelememekle birlikte çalışmaların çoğu, hemen yükleme dozu sonrası umbilikal arter kan akımı değişimi gözlemlemişlerdir (158). Bizim çalışmamızda şiddetli preeklampside de kullanılan profilaktik magnezyum sülfatın tam doz sonrası takip eden saatlerde yapılan ilk çalışma olmuştur. Magnezyum infüzyonunun biofizik profil ile umbilikal arter ve fetal orta serebral arter dopler endekslerine etkileri araştırılmıştır.

S. Dasgupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada magnezyum sülfata kısa süreli maruz kalan preeklampsili hastalarda umbilikal ve orta serebral arterlerdeki pulsatilite indekslerinde anlamlı bir azalma görmüşlerdir (159). Bizim çalışmamızda ise orta serebral arterin pulsatilite indeksi, resistans indeksi ve S/D oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmesine rağmen umbilikal arterde yalnız resistans indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Umbilikal arter pulsatilite indeksi ve S/D oranında azalma görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim araştırmanın sonuçlarına göre; tam doz uygulanan profilaktik magnezyum sülfatın umbilikal ve fetal orta serebral arter kan akımını iyileştirdiği söylenebilir. Plasental kan akımında en az % 60 kayıp veya kazanç olmadıkça umbilikal arter pulsatilite indeksi değerinde gözle görülür değişiklik oluşmaz (160). Bu durum, magnezyum sülfatın plasental kan akımında bir artış olduğunu göstermektedir.

Twickler ve ark. fetal serebral kan akımı üzerine magnezyum sülfatın etkisi üzerine yaptıkları çalışmada orta serebral arter kan akımında herhangi bir değişiklik bulmamışlardır; bunu damar düz kas ve endotel hücrelerin karmaşık bir geri besleme sistemlerine bağladılar. Bu çalışma, 24-31 hafta gebelik yaş aralığında olan erken doğum riski taşıyan kadınlar arasında yapılmış ve bu çalışmadaki gebelik haftası 34 gebelik haftasından daha küçüktü.

Swartz ve ark. sağlıklı 27 haftadan büyük gebeliği olan kadınlarda yaptıkları çalışmada fetal kalp hızı arttığı esnada fetal orta serebral arter tepe sistolik hızında azalma buldular (161). Bunu koruyucu bir mekanizma olarak fetal serebral damarlarda ki aşırı distansiyonu önlemek için ya da azalmış fetal kalp debisine karşın fetal kalp atım hızının artması ve orta serebral arterde pik sistolik volümün azalmasına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (161). Bu hafif preeklampitik (arteriyel kan basıncı = 113.7 mmHg) olan hastalar arasındaki çalışmada, magnezyum sülfatın intravenöz yükleme dozuna yanıt olarak geçici fetal bradikardi oluştuğu,

ve bir sonraki Doppler incelemede fetal kalp hızının bazal seviyeye döndüğü görülmüştür. Fetal kalp hızındaki bu değişiklik muhtemelen plasental düzeyde veya fetal beyin de kan akışını etkilememiştir. S. Dasgupta ve arkadaşları ve bizim çalışmamızdaki orta serebral arter PI azalması muhtemelen plasental düzeyde artan perfüzyonun bir sonucudur. S. Dasgupta ve arkadaşları ve bizim çalışmamız doğum esnasında olan fetal sonuç parametreleri içermiyordu, bu nedenle fetus üzerindeki bir müdahalenin klinik etkinliği üzerine yorum yapılamadı. Bizim çalışmamız ile profilaktik magnezyum sülfat dozunun fetal umbilikal arter ve orta serebral arter kan akımında anlamlı bir artış ürettiği söylenebilir.

Fetal aktiviteler maternal ve fetal fizyolojik durumların dinamik etkileşimi ile olmaktadır. Fetal biyofizik profili etkileyen faktörler, normal periyodisite, enfeksiyon, ilaçlar, gebelik yaşı, hipoksi, asidemi, doğum, fetal malformasyon, ses ve maternal glukoz düzeyleridir (162-167). Gray ve ark. yaptıkları çalışmada tokoliz için intravenöz magnezyum sülfat verilen sağlıklı preterm fetuslarda önemli ölçüde fetal biyofizik profil de değişme olmadığı sonucuna varmışlardır (168). Bizim çalışmamızda fetal biofizik profilde magnezyum sülfat infüzyonunun 24. saatinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve bu azalmanın magnezyum infüzyonunun 48. saatte bakılan biofizik profilde istatistiksel anlamlı olarak ortadan kalktığı görüldü. Bu farklı sonuçlar her iki çalışma grubundaki hasta profilinden kaynaklanması mümkün gözükmemektedir. Gray ve ark yaptığı çalışmada hastalar preeklampsili değildi ve 34 haftadan daha küçük gestasyonel haftası olan hasta grubundan oluşmakta idi.

Carlan ve O'Brien, term (> 37 hafta) fetuslerde biyofizik profili değerlendirmiştir (169). Yaptıkları çalışmada anneler eksternal sefalik versiyondan önce kontraksiyonların profilaksisinde magnezyum sülfat almışlardır. Hastalara magnezyum sülfat 4-6 g yükleme dozu ve 1-2 saat süreyle 2-4 g / saat olarak infüzyon şeklinde verilmiştir. Başlangıç biyofizik profili magnezyum sülfat yükleme dozundan hemen önce uygulanmış ve ikinci profil biofizik profil yükleme dozu sonrasında 1-2 saat sonra yapılmış ve ikinci biyofizik profil başladığında magnezyum infüzyonu kesilmiştir. Hastalara eksternal sefalik versiyon uygulaması denenmiştir. Magnezyum sülfat verilmesinden sonra fetal solunum aktivitesinde azalma izlenmiştir. Bu çalışmada fetal solunum hareketleri haricinde biofizik profilin diğer bileşenlerinde anlamlı değişiklik gözlememişlerdir. Bizim çalışmamızda ise magnezyum infüzyonunun 24. saatte bakılan biyofizik profil skoru arasındaki farkın nedeni iki nedenden dolayı olabilir. Birincisi bizim çalışmamızda hastalar şiddetli preeklampsili hastalardan oluşmakta idi. Diğer çalışmada hastalar doğum öncesi baş geliş olmayan sağlıklı gebelerdir. İkinci neden bizim çalışmamızdaki kontrol amaçlı yapılan biofizik profilin magnezyum

infüzyonundan 24 saat sonra yapılmasına karşın diğer çalışmada magnezyum infüzyonundan 1-2 saat sonra yapılması nedeniyle olabilir.

Peaceman ve ark. tokoliz için 4 ila 6 gram intravenöz yükleme dozu ve 1,5-3,5 gr / saat ten sürekli magnezyum sülfat infüzyonu alan preterm 16 hasta da yaptığı çalışmada (170); fetuslerde yükleme dozundan önce ilk biyofizik profil yapıldı. İkinci bir biyofizik profil magnezyumun serum "tedavi" düzeyi olan (6.6 ± 0.6 mg / dl) değerlerde yapılmıştır (14.1 ± 5.4 saat sonra). Bu çalışmada erken membran rüptürü olan hasta oranı belirtilmemiştir. Onlar magnezyum sülfata maruz kalan fetuslerde reaktif olmayan NST sayısında artış ve fetal solunum hareketlerinde azalmaya bağlı toplam biyofizik profil skorda anlamlı bir azalma buldular. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızda bu iki parametreden başka fetal hareket ve tonusun da anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Peaceman ve ark. yaptığı çalışmadaki hasta grubu ve magnezyum infüzyonun süresindeki farklılıklar nedeniyle sonuçlar bizim çalışmamızdan farklı olabilir. Peaceman ve ark. nın çalışmasında hastalar preeklampsili değildirler, preterm eylem için magnezyum infüzyonu almaktadır ve ikinci biofizik skorlama magnezyum infüzyonundan 14 saat sonra yapılmıştır.

Gray ve ark yaptığı çalışmada yükleme dozundan 12 saat sonraki NST'deki reaktivite oranı (% 80, 20/25) yükleme dozundan 2 saat sonraki reaktivite oranı (% 68, 17/25) ile karşılaştırıldığında ilginç bir bulgu ortaya çıkmıştır (168). Bu çalışmada 2. Saatte bakılan nonreaktif 3 NST'nin 12. saate reaktif olduğunu izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da 24. saatte yapılan biofizik profilde azalan parametrelerin büyük kısmı 48. saatte yapılan biofizik profilde bakılan parametrelerde geriye döndüğü görüldü (0. saat ortalama biofizik profil skoru 9,7- 24. saat ortalama biofizik profil skoru 4,6- 48. saat ortalama biofizik profil skoru 7,8). Bu durum zamanla çevresel değişikliklere olan fetal adaptasyon ile açıklanabilir. Magnezyum tedavisinin ilerleyen saatlerinde fetus zaman içinde normal fizyolojik durumuna dönebilir. Bunun membran rüptürü sonrası fetuslerde de olduğu gösterilmiştir (171). Fetuslerdeki bu uyum özelliği yeterli zaman süreleri içinde farklı terapötik ajanlara (örn., magnezyum sülfat) maruz kalan fetuslerde görülebilir.

Ayrıca bir fetusun maruz kaldığı magnezyum seviyesi, NST reaktivitesi ve biyofizik profil skorunu etkileyebilir. Maternal serum magnezyum düzeylerinin fetal serum magnezyum düzeyleri ile anlamlı ilişkili olduğu bilinmektedir (172). Magnezyum sülfat uzun bir süre uygulandığında amniyotik sıvı magnezyum düzeyleri maternal serum düzeylerinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (172).

6. SONUÇ

Çalışmamız, şiddetli preeklampsili hasta grubunda magnezyum sülfatın fetal dopler kan akımına ve biofizik profil üzerine etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışma ile magnezyum sülfat tedavisi alan 34 hafta üzerindeki şiddetli preeklampsili geberde fetal biyofizik profil skorunun ilk 24 saatte azalabileceği ancak bu durumun 48. saate düzelebileceği bulundu. Bu bilgi, sıklıkla karşılaştığımız bir obstetrik problem olan şiddetli preeklampside rutin tedavide yaygın olarak kullanılan Magnezyum sülfatın etkisine bağlı olarak tedavinin 24. saatinde meydana gelen biofizik profildeki geçici azalmaya bağlı olarak obstetrisyenler tarafından yanlışlıkla erken doğum kararının alınabileceğine, magnezyuma bağlı bu azalmanın 48. saate düzelebileceğine dikkat çekmek açısından çok önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: A paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*, 2005, 105:246-251.
2. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183:51-53.
3. Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1985, 65:423-6.
4. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG: Hypertension in pregnancy [Invited Am Soc Hypertension position paper]. *J Am Soc Hypertens*, 2008, 2:484.
5. Chames M C, Livingston JC, Ivester TS, et al: Late postpartum eclampsia: A preventable disease. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186:1174.
6. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, et al: Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level <90 mm Hg in association with proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183:787.
7. North RA, Taylor RS, Schellenberg J-C: Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, 106:767.
8. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, et al: Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol*, 2006, 108:826.
9. Lawlor DA, Morton SM, Nitsch D, Leon DA: Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension: Results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *J Epidemiol Community Health*, 2005, 59:49.
10. Palmer SK, Moore LG, Young DA, et al: Altered blood pressure and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180:1161.

11. Spencer J, Polavarapu S, Timms D, et al: Regional and monthly variation in rates of preeclampsia at delivery among U.S. births. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, 2009, 294:26-31.
12. Sibai BM, Cunningham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2009, 3: 215.
13. Conde-Agudelo A, Belizan JM: Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. Br J Obstet Gynaecol, 2000, 107:75.
14. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al: Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. Am J Obstet Gynecol, 1997, 177:1003.
15. Walker JJ: Pre-eclampsia. Lancet, 2000, 356:1260.
16. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. Am J Obstet Gynecol, 2000, 182:938.
17. Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, et al: Births: Final data for 1998. National Vital Statistics Reports, Hyattsville, Md, National Center for Health Statistics, 2000, 48:3.
18. Lindheimer MD, Taler S, Cunningham FG: Hypertensive disorders in pregnancy. J Am Soc Hyper, 2009, 6:484.
19. Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2009, 3:73.
20. Madazli R, Budak E, Calay Z, et al: Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol, 2000, 107:514.
21. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, et al: The human placental bed: Electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. Am J Obstet Gynecol, 1980, 137:58.

- 22.** Hertig AT: Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy Clinics, 1945, 4:602.
- 23.** Khong TY: Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small for gestational age infants, and diabetes mellitus. Arch Pathol Lab Med, 1991, 115:722.
- 24.** Redman CWG, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. Placenta, 2008, 22:73.
- 25.** Labarrere C: Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression. Placenta 1988, 9:108.
- 26.** Strickland DM, Guzik DS, Cox K, et al: The relationship between abortion in the first pregnancy and the development of pregnancy-induced hypertension in the subsequent pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1986, 154:146.
- 27.** Redman CWG, Sargent IL, Roberts JM: Immunology of abnormal pregnancy and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2009, 3:129.
- 28.** Taylor RN, Davidge ST, Roberts JM : Endothelial cell dysfunction and oxidative stress. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2009, 3:145.
- 29.** Faas MM, Schuiling GA, Linton EA, et al: Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2000, 82:351.
- 30.** Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, et al: Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2001, 185:792
- 31.** Manten GT, van der Hoek YY, Marko Sikkema J, et al: The role of lipoprotein in pregnancies complicated by pre-eclampsia. Med Hypotheses, 2005, 64:162.
- 32.** Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, et al: Circulating endothelial cells: A marker of vascular damage in patients with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198:317.

- 33.** John JH , Ziebland S, Yudkin P, et al: Effects o f fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: A randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, 359:1969.
- 34.** Zhang C, Williams MA, King IB, et al: Vitamin C and the risk o f preeclampsia results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology*, 2002, 13:382.
- 35.** Villar J, Hany AA, Merialdi M, et al: World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194:639.
- 36.** Villar J, Purwar M, Merialdi M, et al: WHO randomised trial if vitamin C&E supplementation among women at high risk for preeclampsia and nutritional deficiency. Society of Maternal-Fetal Medicine Abstract. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197:4.
- 37.** Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, et al: The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: A family study. *Br J Obstet Gynaecol*, 2004, 111:200.
- 38.** Borowski K, Kair L, Zeng S, et al: Lack o f association o f FAS gene and preeclampsia. Annual Meeting o f the Society for Maternal-Fetal Medicine, 2009, 706:26-31.
- 39.** Hefler LA, Tempfer CB, Gregg'AR: Polymorphisms within the interleukin-1 β gene cluster and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2001, 97:664.
- 40.** Lachmeijer AMA, Crusius JBA, Pals G, et al: Polymorphisms in the tumor necrosis factor and lymphotoxin-a gene region and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001, 98:612.
- 41.** Livingston JC, Park V, Barton JR , et al: Lack o f association of severe preeclampsia with maternal and fetal mutant alleles for tumor necrosis factor a and lymphotoxin a genes and plasma tumor necrosis a levels. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:1273.
- 42.** Wilson ML, Desmond DH, Goodwin TM, et al: Transforming growth factor-3 polymorphisms are associated with preeclampsia. Annual Meeting o f the Society for Maternal-Fetal Medicine, 2009, 47:26-31.

- 43.** Hibbard JU , Shroff SG, Lindheimer MD: Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancies. In Lindheimer MD, Roberts JM , Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders o f Pregnancy, 2009, 3:251.
- 44.** Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, et al: Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol, 1999, 94:978.
- 45.** De Paco C, Kametas N, Rencoret G, et al: Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks o f gestation in the prédiction o f preeclampsia and small for gestational age. Obstet Gynecol, 2008, 111:292.
- 46.** Easterling TR, Benedetti T J, Schmucker BC, et al: Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study. Obstet Gynecol, 1990, 76:1061.
- 47.** American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin, 2002, 33.
- 48.** Lang RM, Pridjian G, Feldman T, et al: Left ventricular mechanics in preeclampsia. Am Heart J, 1991, 121:1768.
- 49.** Tihtonen K, Kööbi T, Yli-Hankala A, et al: Maternal haemodynamics in preeclampsia compared with normal pregnancy during caesarean delivery. BJO G, 2006, 113:657.
- 50.** Heilmann L, Rath W, Pollow K: Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. Clin Appl Thromb Hemost, 2007, 13:285.
- 51.** Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, et al: Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. Hypertens Pregnancy, 2007, 26:389.
- 52.** Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al: Coagulation profile in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1992, 79:14.
- 53.** Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, et al: Early pregnancy prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers. Reprod Sci, 2009, 16:102.
- 54.** Chesley LC (ed): Hypertensive Disorders in Pregnancy. Appleton-Century-Crofts, 1978

- 55.** Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 148:951.
- 56.** Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al: Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999, 94:364.
- 57.** Luft FC, Gallery EDM, Lindheimer MD: Normal and abnormal volume homeostasis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2009, 3:271
- 58.** Winkel CA, Milewich L, Parker CR Jr, et al: Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, nonpregnant and pregnant women, and adrenalectomized subjects. *J Clin Invest*, 1980, 66:803.
- 59.** Conrad KP, Gaber LW, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2009, 3:297.
- 60.** Lindheimer MD, Conrad K, Karumanchi SA: Renal physiology and disease in pregnancy. In Alpern RJ, Hebert SC, (eds): *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2008, 4:2339.
- 61.** Kirshon B, Lee W, Mauer MB, et al: Effects of low-dose dopamine therapy in the oliguric patient with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159:604.
- 62.** Airolidi J, Weinstein L: Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2007, 62:117.
- 63.** Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004, 103:981.
- 64.** Zwart JJ, Richters A, Öry F, et al: Eclampsia in The Netherlands. *Obstet Gynecol*, 2008, 112:820.
- 65.** Chen BA, Parviainen K, Jeyabalan A: Correlation of catheterized and clean catch urine protein/creatinine ratios in preeclampsia evaluation. *Obstet Gynecol*, 2008, 112:606.

- 66.** Chesley LC, Williams LO: Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricemia of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1945, 50:367.
- 67.** Drakeley A J, Le Roux PA, Anthony J, et al: Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186:253.
- 68.** Haddad B, Barton JR, Livingston JC , et al: Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183:444.
- 69.** Sheehan HL, Lynch JB (eds): Cerebral lesions. In *Pathology of Toxaemia of Pregnancy*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973.
- 70.** Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff O D , et al: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med*, 1954, 250:87.
- 71.** Barton JR, Sibai BM: HELLP and the liver diseases o f preeclampsia. *Clin Liver Dis*, 1999, 3:31.
- 72.** Trommer BL, Homer D, Mikhael MA: Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke*, 1988, 19:326.
- 73.** Ito T, Sakai T, Inagawa S, et al: M R angiography o f cerebral vasospasm in preeclampsia. *AJN R Am J Neuroradiol*, 1995, 16:1344.
- 74.** Hauser RA, Lacey DM, Knight MR: Hypertensive encephalopathy. *Arch Neurol*, 1988, 45:1078.
- 75.** Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al: Preeclampsia-eclampsia: Clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology*, 2000, 217:371.
- 76.** Narbone MC, Musolino R, Granata F, et al: PRES: Posterior or potentially reversible encephalopathy syndrome. *Neurol*, 2006, 27:187.

77. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:1291.
78. Carlson KL, Bader CL: Ruptured subcapsular liver hematoma in pregnancy: A case report o f nonsurgical management. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190:558.
79. Cunningham FG: Severe preeclampsia and eclampsia: Systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol*, 2005, 105:237.
80. Oxford Textbook of Medicine.4th ed, Oxford University Press, 2003, 2:398-399.
81. Levine RJ, Lindheimer MD: First-trimester prediction o f early preeclampsia: A possibility at last Hypertension, 2009, 53:747.
82. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al: First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*, 2009, 53:812,
83. Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer M D: Tests to predict preeclampsia. In Lindheimer M D, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2009, 3:191.
84. Gebb J, Einstein F, Merkatz IR, et al: First trimester 3D power Doppler of the intervillous space in patients with decreased PAPP-A levels and increased uterine artery pulsatility index. *Annual Meeting o f the Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2009, 279:26-31.
85. Groom KM, North RA, Stone PR, et al: Patterns o f change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks o f gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 2009, 113:332.
86. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al: Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194:160.
87. Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO III: Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 150: 885.

88. Kenny L, Baker P, Cunningham FG: Platelets, coagulation and the liver. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesleys Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2009, 3:335.

89. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijarvi H, van der Post JA, et al: Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006, 85:519.

90. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, et al: Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJO G*, 2006, 113:369.

91. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, et al: Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 171:818.

92. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, et al: Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: Does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet count) syndrome matter. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180:221.

93. Amorim MMR, Santos LC, Faúndes A: Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:1283.

94. Mattar F, Sibai BM: Eclampsia: VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182:307.

95. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia, eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162:1141-5

96. Ehrenberg HM, Mercer BM: Abbreviated postpartum magnesium sulphate therapy for women with mild preeclampsia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2006, 108:833.

97. Somjen G, Hilmy M, Stephen CR: Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J Pharmacol Exp Ther*, 1966, 154:652.

98. McCubbin JH, Sibai BM, Abdella TN, et al: Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesemia. *Lancet*, 1981, 1:1058.

99. Arango MF, Mejia-Mantilla JH: Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 4:5400.

100. Hallak M, Hotca JW, Evans JB: Magnesium sulfate affects the A-methyl-D-aspartate receptor binding in maternal rat brain. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178:112.

101. Hallak M, Berry SM, Madincea F, et al: Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentrations with maternal treatment. *Obstet Gynecol*, 1993, 81:185.

102. Gortzak-Uzan L, Mezad D, Smolin A: Increasing amniotic fluid magnesium concentrations with stable maternal serum levels. A prospective clinical trial. *J Reprod Med*, 2005, 50:817.

103. Nelson KB, Grether JK: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants. *Pediatrics* 1995, 95:263.

104. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, et al: Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low birthweight children aged 3 to 5 years. *JAMA*, 1996, 276:1805.

105. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, et al: Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190:714.

106. Zondervan HA, Oosting J, Smorenberg-Schoorl ME, et al: Maternal whole blood viscosity in pregnancy hypertension. *Gynecol Obstet Invest*, 1988, 25:83.

107. Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA: Diverse maternal and fetal pathology associated with absent diastolic flow in the umbilical artery of high-risk fetuses. *Obstet Gynecol* 1991, 77:374.

108. Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, et al: Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation*, 1987, 75:406.

109. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, et al: Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1987, 26:335.

- 110.** Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al: Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 154:806.
- 111.** Harrington K, Cooper D, Lees C, et al: Doppler ultrasound of the uterine arteries: The importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996, 7:182.
- 112.** North RA, Ferrier C, Long D, et al: Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol*, 1994, 83:378.
- 113.** Segata M, Mari G: Fetal anemia: New technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004, 16:153.
- 114.** Reddy UM, Filly RA, Copel JA: Prenatal imaging: Ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol*, 2008, 112:145.
- 115.** Doppler C. Uber das farbige Licht der Dopplersterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandl Konigl Bohm Ges Ser*, 1843, 2:465-482.
- 116.** Callaghan DA, Rowland TC, Goldman DE. Ultrasonic Doppler observation of the fetal heart. *Obstet Gynecol*, 1964, 23:637-641.
- 117.** FitzGerald DE, Drumm JE. Noninvasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: a new method. *BMJ*, 1977, 2:1450-1451.
- 118.** McCallum WD, Olson RF, Daigle RE, Baker DW. Real time analysis of Doppler signals obtained from the fetoplacental circulation. *Ultrasound Med*, 1977, 3:1361-1364.
- 119.** Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology. Macus AW, Adamson J Arteries and Veins. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975, 61-98.
- 120.** Pourcelot L. Applications clinique de l'examen Doppler transcutance. Pourcelot L Velocimetric ultrasonore Doppler. INSERM, 1974, 213.
- 121.** Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Diugnan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*, 1980, 87:780-785.

- 122.** Harman C (Çeviri: Yücel A, Önderoğlu L). Doppler ultrason maternal uygulamalar. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. İstanbul Tıp Kitabevi, 2000, 223-49.
- 123.** Maulik D, Nanda NC, Saini VD. Fetal Doppler echocardiography: methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. *Am J Cardiol*, 1984, 53:572-578.
- 124.** Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion. *J Clin Invest*, 1997, 99:2139–2151.
- 125.** Manning FA, Platt LW, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*, 1980, 136:787-95.
- 126.** Vintzileos AM, Campbell WA, Ingardia CJ, Nochimson DJ. The fetal biophysical profile and its predictive value. *Obstet Gynecol*, 1974, 62:271-8.
- 127.** Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al. The abnormal biophysical profile score.V. Predictive accuracy according to score composition. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162:918.
- 128.** Manning FA, Hill LM, Platt LD. Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: Antepartum detection of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 139:254.
- 129.** Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, et al. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162:387.
- 130.** Manning FA, Snijders R, Harman CR, et al. Fetal biophysical scoring. VI. Correlations with antepartum umbilical venous pH. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169:755.
- 131.** Vintzileos A, Campbell W, Nochimson D, et al. The use and misuse of biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 156:527.
- 132.** Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, et al. Fetal death after normal biophysical profile score: an 18 year experience. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181:1231.

- 133.** Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al. Fetal assesment based on fetal biophysical profile scoring.IV.Positive predictive accuracy of the abnormal test. Am J Obstet Gynecol, 1990, 162:703.
- 134.** Inglis SR, Druzin ML, Wagner WE, Kogut E. The use of vibroacoustic stimulation during the abnormal or equivocal biophysical profile. Obstet Gynecol, 1993, 82:371.
- 135.** Manning FA, Morrison I, Lange IR, et al. Fetal assesment based on fetal biophysical profile scoring: Experience in 12, 620 referred high risk pregnancies. Am J Obstet Gynecol, 1985, 151: 343.
- 136.** Baskett TF, Allen AC, Gray JH. Fetal biophysical profile and perinatal death. Obstet Gynecol, 1987, 70:357–60.
- 137.** Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2002. Natl Vital Stat Rep, 2003, 52:1–113.
- 138.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of electronic fetal monitoring: the use and interpretation of cardiotocography in intrapartum fetal surveillance. Evidence-based Clinical Guideline No.8. London(UK):RCOG, 2001.
- 139.** Liston R, Sawchuck D, Young D. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada; British Columbia Perinatal Health Program [J Obstet Gynaecol Can, 2007, 29:909]. J Obstet Gynaecol Can 2007, 29:3–56.
- 140.** Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate patterns. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197:26.e1–26.e6.
- 141.** American College of Obstetricians and Gynecologists.ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring: Nomenclature, Interpretation, and General Management Principles. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists.
- 142.** Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of hild Health and Human Development workshop report on electronic fetal

monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol*, 2008, 112:661-6.

143. ACOG technical bulletin. Fetal heart rate patterns: monitoring, interpretation, and management. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995, 51:65-74.

144. Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcomes with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170:1672.

145. Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174:812.

146. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contribution to risk of preeclampsia: population based study. *Br Med J*, 1998, 316: 1343- 47.

147. The GRIT study group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes. *BJOG*, 2003, 110: 27- 32.

148. Manning FA, Snijders R, Harman CR, et al. Fetal biophysical scoring. VI. Correlations with antepartum umbilical venous pH. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169:755.

149. Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al. The abnormal biophysical profile score. V. Predictive accuracy according to score composition. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162:918.

150. Devoe LD, Youssef AA, Gardner P, et al. Refining the biophysical profile with a risk related evaluation of test performance. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 167:346.

151. Skajaa K, Svane D, Anderson KE, Forman A. Effects of magnesium and isradipine on contractile activation induced by the thromboxane A₂ analog U46619 in human uteroplacental arteries in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163: 1323–1333.

152. Myatt L, Eis AL, Brockman DE, Greer IA, Lyall F. Endothelial nitric oxide synthase in placental villous tissue from normal, pre-eclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies. *Hum Reprod*, 1997, 12:167–172.

- 153.** Lacin S, Demir N, Koyuncu F, Goktay Y. Value of intraplacental villous artery doppler measurements in severe pre-eclampsia. *J Postgrad Med*, 1996, 42:101–104.
- 154.** Pritchard JA, Pritchard SA. Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, 123: 543-52.
- 155.** Chesley LC. Parenteral magnesium sulfate and the distribution, plasma levels, and excretion of magnesium. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 133:1-7.
- 156.** Stone SR, Pritchard JA. Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *Obstet Gynecol*, 1970, 35:574-7.
- 157.** Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: A brief review. *Stroke*, 2009, 40:1169–1175.
- 158.** Belfort MA, Saade GR, Kenneth JM. The effect of magnesium sulfate on maternal and fetal blood flow in pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1993, 72:526–530.
- 159.** Subhankar Dasgupta, Debdutta Ghosh, Subrata Lall Seal, Gourisankar Kamilya, Madan Karmakar and Debdas Saha. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 38:763-771.
- 160.** Lacin S, Demir N, Koyuncu F, Goktay Y. Value of intraplacental villous artery doppler measurements in severe pre-eclampsia. *J Postgrad Med* 1996; 42: 101–104.
- 161.** Swartz AE, Ruma MS, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ Jr. The effect of fetal heart rate on the peak systolic velocity of the fetal middle cerebral artery. *Obstet Gynecol*, 2009, 113:1225–1229.
- 162.** Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Connolly ME, Fuenfer MM, Hoehn GJ. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of the membranes an early predictor of fetal infection. *Am J Obstet Gynecol*, 1985, 152:510-6.
- 163.** Petrikovsky BM, Vintzileos AM. Magnesium sulfate and intrapartum fetal behavior. *Am J Perinatol*, 1990, 7:154-6.

- 164.** Baskett TF. Gestational age and fetal biophysical assessment. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 158:332-4.
- 165.** Sassoon DA, Castro CL, Davis JL, Bear M, Hobel CJ. The biophysical profile in labor. *Obstet Gynecol*, 1990, 76: 360-5.
- 166.** Gagnon R, Hunse C, Carmichael L, Fellows F, Patrick J. Effects of vibratory acoustic stimulation on human fetal breathing and gross fetal body movements near term. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155:1227-30.
- 167.** Pillai M, James D. Development of human fetal behavior: a review. *Fetal Diagn Ther*, 1990, 5:15-32.
- 168.** Scott E. Gray, MD, John F. Rodis, MD, Luanna Lettieri, MD, James F.X. Egan, MD, and Anthony Vintzileos, MD. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170:1131-5.
- 169.** Carlan SJ, O'Brien WF. The effect of magnesium sulfate on the biophysical profile of normal term fetuses. *Obstet Gynecol*, 1991, 77:681-4.
- 170.** Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy RK. The effect of magnesium sulfate tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161:771-4.
- 171.** Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia- eclampsia. *Obstet Gynecol*, 1981, 57:199-202.
- 172.** Canez MS, Reed KL, Shenker L. Effect of maternal magnesium sulfate treatment on fetal heart rate variability. *Am J Perinatol*, 1987, 4:167-70.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE MAGNEZYUM SÜLFAT'IN
BİYOFİZİK PROFİL İLE UMBİLİKAL VE MİDDLE SEREBRAL ARTER
DOPPLER AKIMLARINA ETKİSİ

Dr. Muhammet USTA

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 05.11.2007

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 03.08.2012

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 03.08.2012

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Metin İNGEÇ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Müfide Nuran AKÇAY

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA

Jüri üyesi : Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

AĞUSTOS-2012
ERZURUM