

Preeklampside Uterin Arter Doppler Bulgularının Prognostik Etkinliği

Prognostic Significance of Uterine Artery Doppler Findings in Preeclampsia

Prof.Dr. Rıza MADAZLI,^a
Dr. Burcu AYDIN,^a
Uz.Dr. Gökhan DEMİRAYAK,^a
Dr. Hakan ERENEL,^a
Prof.Dr. Vildan OCAK^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 26.07.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Prof.Dr. Rıza MADAZLI
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
madazli @superonline.com

ÖZET Amaç: Preeklampsia olgularımızda uterin arter Doppler bulgularının prognostik etkinliğini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 2005-Nisan 2011 tarihleri arasında doğum yapan 162 preeklampsia olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Erken ve geç-preeklampsia, sırasıyla 34 gebelik haftası öncesi ve 34 gebelik haftası ve üzerinde tanıları konulan olgular olarak tanımlandı. Preeklampsia tanısı konulan olgulara uterin arter Doppler incelemesi yapıldı. Olguların perinatal ve obstetrik sonuçları değerlendirildi. **Bulgular:** Maternal mortalite gözlenmedi ve perinatal mortalite oranı %28,4 olarak tespit edildi. Maternal komplikasyonlar sadece ağır preeklampsia olgularında gözlemlendi. Ağır ve hafif preeklampsia olguları arasında düşük doğum ağırlığı, ölü doğum ve erken neonatal ölüm sıklıkları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Anormal uterin arter Doppler bulgusu sıklığı erken-preeklampsia olgularında geç-preeklampsia olgularına kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda saptandı (sırasıyla %73,2 ve %29,2) ($p=0,001$). Geç-preeklampsia grubunda fetal ve neonatal mortalite gözlenmedi. Erken ve geç preeklampsia olgularında anormal uterin arter Doppler bulgusu ile birlikte olanlarda düşük doğum ağırlığı ve 5. dk Apgar skoru <7 sıklıkları, fetal ve neonatal mortalite oranları anlamlı olarak yüksek oranlarda saptandı ($p<0,01$). **Sonuç:** Preeklampsia olgularında uterin arter Doppler anormallikleri önemli bir prognostik faktördür. Erken başlangıç ve anormal uterin arter Doppler bulguları plasentasyon sorunlarını gösterir ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Pre-eklampsia; ultrasonografi, Doppler; prognoz

ABSTRACT Objective: To evaluate the prognostic significance of uterine artery Doppler in women with preeclampsia. **Material and Methods:** 162 women with preeclampsia who delivered in Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology between January 2005-April 2011 were included in the study. Early and late-preeclampsia was defined as that delivered before and after 34 gestational weeks. Uterine artery Doppler evaluation was performed to preeclamptic cases. Perinatal and obstetric outcomes were evaluated. **Results:** There was no maternal mortality and perinatal mortality rate was 28.4%. Maternal complications occurred only in cases with severe preeclampsia. No significant differences were observed in the incidences of low birth weight, stillbirth and early neonatal death rates between mild and severe preeclampsia ($p>0.05$). The incidence of abnormal uterine artery velocity waveform was significantly higher in the early than late onset preeclampsia (73.2% vs 29.2%) ($p=0.001$). There was no stillbirth and early neonatal death observed in late-preeclampsia cases. The incidences of low birth weight, Apgar score <7 at 5 min, stillbirth and early neonatal death rates were significantly higher in women with early and late onset preeclampsia with abnormal uterine artery Doppler ($p<0.01$). **Conclusion:** Uterine artery Doppler abnormality is an important prognostic factor for women with preeclampsia. Early-onset disease with uterine artery Doppler abnormality mainly define placentation problem and has a higher perinatal adverse outcome.

Key Words: Pre-eklampsia; ultrasonography, Doppler; prognosis

Preeklamps, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanmaktadır.¹ Ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden çok vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve karmaşık bir sendromdur.² Preeklamps maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir, her yıl dünyada yaklaşık 50 000 kadın ve 900 000 bebek bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir.³

Preeklamps, klinik bulguların ortaya çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi) -ve geç (34 hafta ve sonrası)- ortaya çıkan preeklamps olarak ayrılabilir.⁴ Son yıllarda erken ve geç preeklamps tablolarının etiyolojik olarak birbirlerinden farklı mekanizmalar ile oluştuğu fikri ağırlık kazanmaktadır.⁴ Erken-preeklamps fetüs ve/veya anneyi riske sokan ve plasentasyon problemi sonucu oluştuğu düşünülen bir tablo iken, geç-preeklamps olgularında plasentanın normal oluşmasına karşılık, annenin gebeliğe karşı aşırı reaksiyonu söz konusudur.⁴

Doppler, kan akım hızının değerlendirildiği non invaziv bir yöntemdir. Uterin arter (UtA) Doppler bulguları ile spiral arterlerdeki histolojik değişiklikler arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır ve UtA Doppler incelemesi ile uteroplasental dolaşım ve spiral arterlerdeki gebeliğe özgü değişiklikler değerlendirilebilir.⁵ Yetersiz trofoblastik invazyon, başka bir deyiş ile plasentasyon sorunu olan olgularda UtA Doppler incelemesinde direnç artışı bulguları saptanmaktadır.⁶ Literatürde UtA Doppler incelemesinin preeklamps öngörüsünde önemli bir yeri olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur.⁶ Literatürde ayrıca UtA Doppler bulgularının preeklamps olgularındaki prognostik etkinliğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.⁷⁻⁹

Çalışmamızda, preeklamps olgularımızın perinatal ve obstetrik sonuçlarını değerlendirdik. UtA Doppler bulgularının prognostik etkinliğini araştırdık. Erken ve geç preeklamps olgularında UtA Doppler sonuçlarını irdeledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 2005-Nisan 2011 tarihleri arasında doğum

yapan 162 preeklamps olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, süperempoze preeklamps, otoimmün veya trombofilik hastalıkları olan gebeler çalışmaya dâhil edilmedi. Preeklamps, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan ve doğumdan sonra kaybolan hipertansiyon (en az 6 saat aryla iki ölçümde kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg) ve proteinüri (≥ 300 mg/gün) olarak tanımlandı. Diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg; 24 saatlik idrarda 3-5 g/L üzerinde proteinüri; oligüri, şiddetli baş ağrısı, skotom, bilinç bulanıklığı gibi serebral veya vizüel bozukluklar; pulmoner ödem, siyanoz ve/veya epigastrik sağ üst kadranda ağrısı saptanması; HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış, trombositopeni) kriterlerinden birinin bulunması ağır preeklamps olarak tanımlandı. Erken ve geç-preeklamps, sırasıyla 34 gebelik haftası öncesi ve 34 gebelik haftası ve üzerinde tanıları konulan olgular olarak tanımlandı. Doğum ağırlığının mevcut standart grafiklerde 10. persantilin altında olması "düşük doğum ağırlığı (SGA)" olarak isimlendirildi. Fetal mortalite, 22 gebelik haftası üzerinde intrauterin fetüs ölümü, neonatal mortalite ise doğum sonrası ilk 7 gün içinde olan yenidoğan ölümleri olarak tanımlandı. Doğum sonrası yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı, kontrol edilmesi zor kan basıncı yüksekliği ve HELLP sendromu maternal komplikasyonlar olarak değerlendirildi.

Gestasyonel yaş tayini, son adet tarihi ve birinci trimesterde baş-makat mesafesi (CRL) ölçümlerine göre hesaplandı. UtA Doppler incelemesi olgulara klinik olarak preeklamps tanısı konulduğu gebelik haftalarında yapıldı. Renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak uterin arterlerin eksternal iliak arterleri çaprazladığı yer bulundu ve arterin uterus tarafında olan kısmından "pulse-wave" Doppler kullanılarak akım hızı dalga formları kaydedildi. Her iki UtA'dan elde edilen dalga formlarında S/D oranları saptandı ve çentiklenme değerlendirildi. Ortalama (sağ ve sol) UtA S/D oranının $>2,6$ olması ya da her iki taraflı diyastolik çentiklenme olması anormal UtA Doppler bulgusu olarak kabul edildi.¹⁰ Preeklampitik gebelerin doğum kararları maternal ve fetal değerlendirmeler dikkate alınarak verildi. Olguların doğum şekilleri maternal endikasyonlara göre belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmede “Statistical Package for Social Sciences (SPSS Release 17.0, SPSS inc., Chicago, IL, ABD)” programı kullanılmış, parametrik değişkenler için one-way ANOVA ve Student-t testi; non-parametrik değişkenler için ise ki-kare ve Mann-Whitney U testleri uygulanmıştır.

BULGULAR

Grubumuzdaki olguların klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmektedir. Gebelerin ortalama yaşı $30,3 \pm 5,4$ ve nulliparite oranı %57,4 olarak belirlendi. Ortalama doğum haftası $32,1 \pm 4,2$ ve ortalama doğum kilosu 1642 ± 828 gram olarak saptandı. Maternal mortalite gözlenmedi ve perinatal mortalite oranı %28,4 olarak tespit edildi. Ağır ve hafif preeklampsi olguları arasında ortalama doğum haftası, ortalama doğum kilosu ve 5. dk Apgar skoru <7 sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). SGA ve anormal UtA Doppler bulgusu sıklıkları, fetal ve neonatal mortalite oranları açısından da hafif ve ağır preeklampsi olguları arasında anlamlı fark belirlenmedi ($p > 0,05$). Maternal komplikasyonlar ise sadece ağır preeklampsi olgularında gözlemlendi.

Erken ve geç-preeklampsi olgularının klinik ve perinatal sonuçları Tablo 2’de belirtilmektedir.

Anormal UtA Doppler bulgusu sıklığı erken-preeklampsi olgularında geç-preeklampsi olgularına kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda saptandı ($p=0,001$). Geç-preeklampsi grubunda fetal ve neonatal mortalite gözlenmedi. Maternal komplikasyonlar açısından erken ve geç preeklampsi grupları arasında anlamlı bir fark belirlenmedi ($p=0,881$).

Uterin arter Doppler bulgularına göre obstetrik ve perinatal sonuçların dağılımı Tablo 3’te gösterilmektedir. Anormal uterin arter Doppler bulgusu olan preeklampsi olgularında ortalama doğum haftası anlamlı olarak düşük ($p=0,001$); SGA ve 5. dk Apgar skoru <7 sıklıkları, fetal ve neonatal mortalite oranları ise anlamlı olarak yüksek ($p < 0,01$) oranlarda saptandı. Maternal komplikasyon sıklığı açısından normal ve anormal UtA Doppler grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,882$).

Erken ve geç preeklampsi olgularının uterin arter Doppler bulgularına göre obstetrik ve perinatal sonuçlarının dağılımı Tablo 4’te sunulmaktadır. Anormal UtA Doppler bulgusu olan erken-preeklampsi olgularında normal UtA Doppler bulgusu olanlara kıyasla ortalama doğum kilosu anlamlı olarak düşük ($p < 0,001$); SGA ve 5.dk Apgar skoru < 7 sıklıkları, fetal ve neonatal mortalite oranları ise

TABLO 1: Olguların klinik özellikleri.

	Hafif Preeklampsi (n=83)	Ağır Preeklampsi (n=79)	Total grup (n=162)
Yaş (yıl)	30,4±5,3	30,2 ±5,6	30,3± 5,4
Nulliparite	49 (59,1)	44 (55,6)	93 (57,4)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	90,2 ±7,6	106,6± 12,5*	98,4 ±13,3
Anormal uterin arter Doppler	42 (50,6)	48 (60,7)	90 (55,6)
Doğum hafta	32,1±4,3	32,2±4,2	32,1±4,2
Doğum ağırlığı (g)	1652± 886	1634 ±942	1642± 828
Düşük doğum ağırlığı (SGA)	49 (59,1)	47 (59,5)	96 (59,3)
Apgar skor <7 5. dk	19 (22,9)	16 (20,2)	35 (21,6)
Sezaryen	67 (80,5)	62 (78,4)	129 (79,6)
Fetal mortalite	4 (4,8)	3 (3,8)	7 (4,3)
Neonatal mortalite	19 (22,8)	20 (25,3)	39 (24,1)
Perinatal mortalite	23 (27,7)	23 (29,1)	46 (28,4)
Maternal komplikasyon	-	31 (39,2)*	31 (19,1)
Maternal mortalite	-	-	-

Data n (%), ortalama ± SD olarak verildi, * $p=0,001$.

TABLO 2: Erken ve geç-preeklampsii olgularının klinik ve perinatal sonuçları

	Erken-preeklampsii	Geç-preeklampsii	p
	(n=97)	(n=65)	
Yaş (yıl)	30,4±5,4	30,1 ±5,9	0,720
Nulliparite	55 (56,7)	38 (58,4)	0,811
Anormal uterin arter Doppler	71 (73,2)	19 (29,2)	0,001
Doğum ağırlığı (g)	1140± 422	2358 ±782	0,001
Düşük doğum ağırlığı (SGA)	55 (56,7)	41 (63,1)	0,002
Apgar skor <7 5. dk	31 (31,9)	4 (6,2)	0,001
Fetal mortalite	7 (7,2)	-	0,001
Neonatal mortalite	39 (40,2)	-	0,001
Perinatal mortalite	46 (47,4)	-	0,001
Maternal komplikasyon	19 (19,6)	12 (18,5)	0,881

Data n (%), ortalama ± SD olarak verildi.

anlamli olarak yüksek (p= 0,001) oranlarda saptandı. Geç-preeklampsii olgularında da anormal UtA Doppler grubunda ortalama doğum kilosu anlamli olarak düşük (p<0,001), SGA ve 5. dk Apgar skoru <7 sıklıkları ise anlamli olarak yüksek (p=0,001) oranlarda belirlendi.

TARTIŞMA

Çalışma grubumuzdaki preeklampstik gebeler, Üniversite hastanemize refere edilen olgular olduğundan özel bir grubu oluşturmaktadır. Dolayısıyla SGA sıklığı, 34. gebelik haftası öncesinde doğum, perinatal mortalite ve sezaryenle doğum oranları yüksektir. Preeklampsii de kullanılan mevcut sınıflandırmalar, esas olarak maternal biyokimyasal ve klinik parametrelerin ağırlığına göre tanımlanmıştır.¹¹ Bu yaklaşım esas olarak maternal iyilik haline odaklıdır. Bu kavramı destekleyecek şekilde çalışmamızda da maternal komplikasyonlar sadece ağır preeklampstik gebelerde gözlendi. Hafif ve ağır preeklampsii olgularımızda, SGA sıklığı, 5. dakika Apgar skorunun 7'nin altında olması, ölü doğum ve erken neonatal ölüm oranları açısından anlamli fark saptanmadı. Literatürde perinatal mortalite ve morbiditenin ağır preeklampsii grubunda daha yüksek olduğu bildirilmektedir.^{12,13} Bizim verilerimiz bu görüşü desteklememektedir ve hafif preeklampsii olgularında perinatal sonuçların her zaman hafif seyretmeyebileceğini ve ağır preeklampsii kadar olumsuz olabileceğini göstermektedir.

TABLO 3: Uterin arter Doppler bulgularına göre obstetrik ve perinatal sonuçların dağılımı.

	Uterine arter Doppler		p
	Normal (n=72)	Anormal (n=90)	
Doğum ağırlığı (g)	2169± 872	1247 ±536	0,001
Düşük doğum ağırlığı (SGA)	33 (45,8)	63 (70,0)	0,006
Apgar skor <7 5. dk	7 (9,7)	28 (31,1)	0,001
Fetal mortalite	-	7 (7,7)	0,014
Neonatal mortalite	8 (11,1)	31 (34,4)	0,001
Maternal komplikasyon	14 (19,4)	17 (18,9)	0,882

Data n (%), ortalama ± SD olarak verildi.

Erken ve geç başlangıçlı preeklampsii ayrımı daha yeni bir kavramdır ve 'hafif'-'ağır' preeklampsii terminolojisine kıyasla hastalığın ciddiyetinin daha iyi bir göstergesi olabilir.^{14,15} Doğum haftası perinatal sonuçlar üzerine etkili önemli bir etkidir. Erken-preeklampsii de perinatal mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹¹ Bizim verilerimiz de bu bulguyu desteklemektedir ve erken-preeklampsii olgularında perinatal mortalite yüksek olarak saptanmıştır (%48,3 ve %0). Başka bir deyişle 34 hafta üzerindeki preeklampsii olgularında fetal ya da erken neonatal ölüm saptanmamıştır. Çalışmamızda erken başlangıçlı hafif ve ağır preeklampsii olgularında, ölü doğum ve erken neonatal ölüm oranları açısından anlamli fark olmadığı gözlendi. Bu gözlem "erken preeklampsii" kavramının "hafif"

TABLO 4: Erken ve geç preeklampsii olgularının uterin arter Doppler bulgularına göre obstetrik ve perinatal sonuçlarının dağılımı.

	Erken preeklampsii		Geç preeklampsii	
	Uterin arter	Doppler	Uterin arter	Doppler
	Normal (n=26)	Anormal (n=71)	Normal (n=46)	Anormal (n=19)
Doğum ağırlığı (g)	1284± 367	1082 ±424*	2570± 703	1866 ±489*
Düşük doğum ağırlığı (SGA)	10 (38,5)	45 (63,4)*	23 (50,0)	18 (94,7)*
Apgar skor <7 5. dk	6 (23,1)	25 (35,2)*	1 (2,2)	3 (15,8)*
Fetal mortalite	-	7 (9,9)*	-	-
Neonatal mortalite	8 (30,7)	31 (43,7)*	-	-
Maternal komplikasyon	5 (19,2)	14 (19,7)	9 (19,5)	3 (15,8)

Data n (%), ortalama ± SD olarak verildi, *p=0,001.

veya “ağır” preeklampsii kavramlarına göre perinatal sonuçlar üzerine daha fazla etkili olduğunu göstermektedir.

Anormal plasentasyon ile preeklampsii arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve preeklampsii de maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu söz konusudur.² Uterin arter Doppler’de direnç artışı spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyonunun bir göstergesidir.⁵ Ghi ve ark., geç-preeklampsii gebelerde UtA’da direnç artışı saptanan olgularda perinatal komplikasyonların daha yüksek oranda gözlemlendiğini bildirmiştir.⁸ Meler ve ark.nın çalışmasında preeklampsii olgularında anormal UtA Doppler bulgusunun olumsuz perinatal sonuçları tahmin etmedeki sensitivitesini %67 olarak bildirilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda da, UtA Doppler patolojisi saptanan preeklampsii olgularında perinatal sonuçların anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Verilerimiz preeklampsii olgularında uterin arter Doppler’in olumsuz perinatal sonuçlar açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, anormal UtA Doppler bulgusu geç-preeklampsiiye kıyasla erken- preeklampsii olgularında daha yüksek oranda gözlemlenmiştir (%71 ve %30). Bulgularımızla uyumlu olarak, Meler ve ark.nın çalışmasında da anormal UtA Doppler sıklığı erken- preeklampsii olgularında daha yüksek oranda bildirilmiştir (%62 ve %27).¹⁶ Erken başlangıçlı preeklampsii bir plasenta oluşum sorunu

hastalığıdır ve anormal UtA Doppler bulgularıyla ilişkilidir. Öte yandan geç başlangıçlı (34 GH’den sonra) preeklampsii de plasentanın düzgün oluşmasına karşılık kadının gebeliğe karşı aşırı reaksiyonu söz konusudur. Valensise ve ark. yaptıkları çalışmada geç-preeklampsii kadınlarda yüksek kardiyak output ve düşük periferik vasküler direnç, erken-preeklampsii kadınlarda ise yüksek periferik vasküler direnç ve düşük kardiyak output olduğunu göstermişlerdir.¹⁷ Erken başlangıçlı preeklampsii anormal plasentasyon ile ilişkililikten, geç başlangıçlı preeklampsii’nin ise maternal faktörlerle ilişkili olduğu öne sürülmektedir.¹⁷ Bu bakış açısından preeklampsii’nin başlangıç zamanı, plasental anormalliklerin göstergesidir. Klinik açıdan 2 parametre; hastalığın başlangıç zamanı (erken veya geç preeklampsii) ve uterin arter Doppler bulguları preeklampsii’nin etiyolojik arka planının ayırt edilmesine ve hastalığın klinik yönetimine yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, preeklampsii’nin klinik başlangıç zamanı ve UtA Doppler anormallikleri önemli prognostik faktörlerdir. Erken başlangıç ve anormal uterin arter Doppler bulguları plasentasyon sorunlarını gösterir ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Öte yandan maternal komplikasyonlar esas olarak ağır preeklampsii olgularında ortaya çıkar ve “ağır” kavramı özellikle maternal mortalite ve morbidite açısından küçümsenmemelidir ve bu tür gebeliklerin yönetiminde son derece dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Madazlı R. [Preeklampsia]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2010;3(1):45-52.
2. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG* 2000;107(4):514-8.
3. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28(2):169-91.
4. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(2):143-8.
5. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted foetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* 2003;24(5):510-6.
6. Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL. Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(4): 888-98.
7. Hernandez-Andrade E, Brodzski J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsál K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(5): 438-42.
8. Ghi T, Youssef A, Piva M, Contro E, Segata M, Guasina F, et al. The prognostic role of uterine artery Doppler studies in patients with late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(1):36.e1-5.
9. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):559.e1-4.
10. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(2):163-70.
11. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-44.
12. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33 (3):130-7.
13. Kumru P, Kartal ÖP, Köse G, Aka N, Büyükoğlu B. [The evaluation of cases with preeclampsia, eclampsia and Hellp syndrome in our clinic]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005;15(2):72-80.
14. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health* 2010;2:327-37.
15. Madazlı R, Aydın B, Gezer A. [Perinatal and obstetric outcomes of preeclampsia-eclampsia cases]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2011;21(1):18-24.
16. Meler E, Figueras F, Mula R, Crispi F, Bennasar M, Gómez O, et al. Prognostic role of uterine artery Doppler in patients with preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):8-13.
17. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008;52(5):873-80.