

İzole proteinüri saptanan gebe kadınların obstetrik sonuçlarının proteinüri şiddetine göre karşılaştırılması

Mehmet Özgür Akkurt¹, Bora Coşkun², Tuğberk Güçlü¹, Kaan Pakay¹, Engin Korkmaz¹

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Bursa

²Gülbanne Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: İzole gestasyonel proteinüri (İGP) saptanan kadınların obstetrik sonuçlarının 24 saatlik proteinüri şiddetine göre karşılaştırılması.

Yöntem: Retrospektif çalışmamıza Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1 Ocak 2014 – 1 Haziran 2018 tarihleri arasında İGP saptanan kadınlar dahil edildi. Çalışma popülasyonu proteinüri şiddetine göre 3 gruba ayrıldı: Grup 1, fizyolojik düzeyde proteinüri (<300 mg/gün, n= 60); Grup 2, hafif proteinüri (300–3000 mg/gün arası, n=49); Grup 3, nefrotik düzeyde proteinüri (≥3000 mg, n=28).

Bulgular: Her 3 grup arasında maternal yaş, gravida ve yaşayan çocuk sayısı açısından fark bulunmadı. Nefrotik düzeydeki grupta ortalama proteinüri miktarı en fazla saptandı (sırasıyla Grup 1’de 216±73 mg/gün, Grup 2’de 849±119 mg/gün, Grup 3’de 9055±1011 mg/gün; p<0.05). Grup 3’de preeklampsi (PE) gelişme sıklığı daha fazla idi (sırasıyla Grup 1’de %6.6, Grup 2’de %47, Grup 3’de %64; p<0.05). İGP ile PE tanısı arasında geçen süre Grup 3’de daha kısa saptandı (sırasıyla Grup 1’de 21.2±4.9 gün, Grup 2’de 16.4±4.7 gün, Grup 3’de 7.8±2.2 gün; p<0.05). Proteinüri şiddeti ile doğum ağırlığı ve İGP (r=0.68) ile PE tanısı arasında geçen süre arasında (r=0.79) anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: İGP, preeklampsi, intrauterin gelişim kısıtlılığı, düşük doğum ağırlığı, iyatrojenik erken doğum gibi kötü perinatal sonuçların sıklığını artırmakla beraber, nefrotik düzeyde proteinüri saptanan kadınlarda, daha az şiddetli proteinürisi olan kadınlara göre PE insidansı daha fazla, tanı haftası daha erken, İGP-PE arasındaki süre daha kısa saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Düşük doğum ağırlığı, interval, izole gestasyonel proteinüri, preeklampsi.

Abstract: Comparison of obstetric outcomes of pregnant women with isolated proteinuria according to proteinuria severity

Objective: To compare the obstetric outcomes of women who were found to have isolated gestational proteinuria (IGP) according to the severity of 24-hour proteinuria.

Methods: The women who were found to have IGP between January 1, 2014 and June 1, 2018 at the Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital were included in our retrospective study. The study population was divided into 3 groups according to the proteinuria severity: Group 1: Proteinuria at physiological level (<300 mg/day, n= 60); Group 2: Mild proteinuria (between 300 mg and 3000 mg/day, n=49); Group 3: Proteinuria at nephrotic level (≥3000 mg/day, n=28).

Results: There was no difference among 3 groups in terms of maternal age, gravida and the number of living children. The mean proteinuria amount was the highest in the group with nephrotic level (216±73 mg/day in Group 1, 849±119 mg/day in Group 2, and 9055±1011 mg/day in Group 3, respectively; p<0.05). Preeclampsia (PE) incidence was higher in Group 3 (6.6% in Group 1, 47% in Group 2 and 64% in Group 3, respectively; p<0.05). The period elapsed between the diagnoses of IGP and PE was the shortest in Group 3 (21.2±4.9 days in Group 1, 16.4±4.7 days in Group 2, and 7.8±2.2 days in Group 3, respectively; p<0.05). There was no significant correlation between proteinuria severity and birth weight and the period elapsed between the diagnoses of IGP (r=0.68) and PE (r=0.79).

Conclusion: While IGP increases the incidence of poor perinatal outcomes such as intrauterine growth retardation, low birth weight and iatrogenic preterm birth, it was also found that PE incidence is higher, diagnosis week is earlier and the period between IGP and PE diagnoses are shorter in women with proteinuria at nephrotic level than those with less severe proteinuria.

Keywords: Low birth weight, interval, isolated gestational proteinuria, preeclampsia.

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Özgür Akkurt, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Bursa. e-posta: mozgurakkurt@gmail.com

Geliş tarihi: 2 Eylül 2018; **Kabul tarihi:** 19 Ekim 2018

Bu yazının atf künyesi: Akkurt MÖ, Coşkun B, Güçlü T, Pakay K, Korkmaz E.

Comparison of obstetric outcomes of pregnant women with isolated proteinuria according to proteinuria severity. Perinatal Journal 2018;26(3):107-111.

©2018 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20180263002
doi:10.2399/prn.18.0263002
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Gebelikte 24 saatlik idrarda 300 mg/dl ve üzerinde proteinüri ve/veya dipstick yöntemi ile yapılan idrar analizinde +1 ve üzerinde proteinüri saptanması anormal kabul edilmekte ve izole gestasyonel proteinüri (IGP) olarak adlandırılmaktadır.^[1] Üriner dipstick yöntemi ile orta akımdan temiz ve taze bir idrar örneği alınsa da, idrardaki protein içeriği, enfeksiyon ve/veya kan bulaşı gibi birçok klinik durumdan etkilenmektedir.^[2] Bu yüzden 24 saatlik idrarda protein miktarının ölçülmesi preeklampsi için en uygun yöntemdir.^[3]

Proteinürinin, sonraki gebelik sürecinde gelişebilecek preeklampsinin habercisi veya böbreklerde gebeliğe bağlı fizyolojik bir değişim olup olmadığı net bir şekilde açıklığa kavuşturulamamıştır. Her ne kadar günümüzde proteinüri preeklampsinin geç bulgusu olarak kabul edilse de, Morikawa ve ark. tarafından yapılan çalışmada izole proteinürinin PE'nin erken bir klinik bulgusu olduğu savunulmaktadır.^[4] 2013 yılında ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından hazırlanan preeklampsi raporuna kadar, proteinüri preeklampsinin tanı kriterleri arasında yer almaktaydı.^[5] Bu rapordan sonra proteinüri preeklampsi için mutlak kriterlerden biri olmaktan çıkarılmıştır. Yine bu raporda, preeklampsi veya eklampsi saptanan gebe kadınların sırasıyla %10'unda ve %20'sinde tanı anında proteinürinin eşlik etmediği vurgulanmıştır.^[5]

Hipertansif hastalıklar günümüzde hala maternal ve perinatal ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir ve izole proteinüri, PE için tanımlanmış risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bu hastaların PE gelişmesi açısından takibi önem taşımaktadır. Çalışmamızın amacı, 24 saatlik idrarda proteinüri saptanan gebe kadınların perinatal sonuçlarını incelemek ve proteinüri şiddeti ile PE gelişimi arasındaki süre arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem

Çalışmamız, Güney Marmara'daki en büyük tersiye merkez olan Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. 1 Ocak 2014 ve 30 Haziran 2018 tarihleri arasındaki 54 aylık süre zarfında izole proteinürisi olan gebe kadınlar çalışmaya dahil edildi. Hastane protokolüne göre dipstick idrar analizinde +1 ve daha üzerinde proteinüri saptanan gebe kadınlara, 24 saatlik idrarda proteinüri ölçümü yapılmıştı. 300 mg ve üzerinde proteinüri saptanan gebe kadın-

lar çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif elde edilen kayıtların incelenmesi esasına dayandığı için etik kurul onamı alınmadı. Tanı anında hipertansiyon saptananlar, daha önceden bilinen renal, vasküler hastalığı olan kadınlar, gebelik öncesi diyabet tanısı alanlar, çoğul gebelikler, kromozomal veya kromozomal olmayan genetik hastalıklar, yapısal malformasyonlu fetüse sahip gebe kadınlar, molar gebelik gibi preeklampsi için risk faktörü bulunan gebe kadınlar çalışma dışında bırakıldı.

Daha öncesinden hipertansif hastalığı bulunmayan ve 20. gebelik haftasından sonraki takiplerinde 4 saat aralıklarla yapılan 2 ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması durumuna eşlik eden proteinüri ve/veya son organ hasarı preeklampsi olarak tanımlandı. Çalışma grubu 24 saatlik proteinüri şiddetine göre 3 gruba ayrıldı: Grup 1, fizyolojik proteinüri (<300 mg/gün); Grup 2, hafif düzeyde proteinüri (300–3000 mg/gün); Grup 3, nefrotik düzeyde proteinüri (3000 mg ve üzerinde). Maternal veriler (yaş, gravida, yaşayan, 24 saatlik idrar miktarı, proteinüri tanı haftası, preeklampsi tanı haftası, proteinüri ile preeklampsi tanısı arasındaki geçen süre) ve perinatal veriler (intrauterin gelişme kısıtlılığı [IUGK] insidansı, abdominal çevre [persentil], doğum zamanı, doğum şekli, doğum ağırlığı, fetal stres nedeniyle sezaryen doğum oranı, yenidoğan yoğun bakıma yatış süresi, 1. ve 5. dakika APGAR skoru ve perinatal ölüm oranı) anne ve yenidoğan dosyasından elde edildi ve bu veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (IBM SPSS, versiyon 22, IBM Corp. Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Değişkenlerin dağılımını saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi, nicel ve nitel verilerin analizinde sırasıyla Mann-Whitney U ve ki-kare testleri, ki-kare testi koşulları sağlamadığında Fisher testi kullanıldı. Spearman testinden korelasyon analizinde yararlanıldı ve p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamız süresince kliniğimize başvuran 77 gebe kadında izole proteinüri saptanmıştır. Bunlardan 28 kadında nefrotik düzeyde (≥ 3000 mg/gün), 49 kadında ise hafif proteinüri saptanmıştır. İzole proteinüri saptanan

Tablo 1. Maternal ve perinatal özelliklerin 24 saatlik proteinüri şiddetine göre karşılaştırılması.

	Proteinüri miktarı			p
	Grup 1 <300 mg (n=60)	Grup 2 300–3000 mg (n=49)	Grup 3 ≥3000 mg (n=28)	
Maternal yaş (yıl)	27.6±4.1	28.9±4.7	26.4±3.2	0.12
Gravida	3.1±1.0	3.5±1.0	3.2±0.9	0.32
Yaşayan çocuk sayısı	1.7±0.7	2.0±0.7	1.6±0.5	0.15
24 saatlik proteinüri miktarı (mg)	216±73	849±119	9055±1011	0.003
Proteinüri tanı zamanı (hafta)	32.4±4.3	30.9±5.3	28.9±3.4	0.09
Preeklampsi sıklığı (n)	4 (%6.6)	23 (%47)	18 (%64)	0.004
Preeklampsi tanı zamanı (hafta)	37.2±2.5	33.9±5.3	30.1±4.5	0.001
Proteinüri-preeklampsi tanı intervali (gün)	21.2±4.9	16.4±4.7	7.8±2.2	0.003
Gelişme kısıtlılığı sıklığı (n)	6 (%10)	9 (%18)	16 (%57)	0.001
Abdominal çevre (persentil)	35.4±5.9	24.8±4.6	10.5±3.1	0.03
Doğum zamanı (hafta)	38.4±2.1	35.5±5.1	31.6±3.4	0.009
Doğum ağırlığı (g)	3049±150	2570±371	1345±142	0.001
Vajinal doğum	36 (%60)	14 (%28.5)	4 (%14)	0.04
Fetal stres nedeniyle sezaryen doğum	4 (%6.6)	7 (%14)	8 (%28)	0.03
1. dakika APGAR	8.9±0.3	8.3±0.5	7.7±0.4	0.08
5. dakika APGAR	9.5±0.2	9.2±0.4	8.6±0.3	0.16
Perinatal ölüm (n)	0 (%0)	1 (%2)	2 (%7)	0.03

hastalar şiddetine göre gruplandırılmış ve kontrol grubu (n=60) ile karşılaştırıldığında, her 3 grup arasında maternal yaş, gravida ve yaşayan çocuk sayısı açısından fark saptanmamıştır. Nefrotik düzeyde proteinüri saptanan grupta, diğer gruplara göre ortalama proteinüri miktarı daha fazla saptanmıştır (sırasıyla Grup 1’de 216±73 mg/gün, Grup 2’de 849±119 mg/gün, Grup 3’de 9055±1011 mg/gün, p<0.05). Çalışmamıza dahil edilen 4 gebe kadında 24 saatlik idrarda 10 g ve üzerinde proteinüri saptanmıştır (değer aralığı: 10.98–21.45 g/gün). Bu gebeliklerin tamamında hipertansif hastalıklar eşlik ederken, 2 kadında ise HELLP (hemoliz, artmış karaciğer fonksiyon testleri, trombositopeni) gözlenmiştir.

Nefrotik düzeyde proteinüri saptanan grupta preeklampsi ve gelişim kısıtlılığı daha fazla izlenmiştir. Aynı zamanda bu grupta preeklampsi daha erken gebelik haftalarında ortaya çıkmıştır. Proteinüri ve preeklampsi tanısı arasındaki süre nefrotik düzeyde proteinüri izlenen grupta diğer gruplara nazaran daha kısa saptanmıştır. Proteinüri saptanan her iki grupta da kontrol grubuna göre IUGK oranı daha fazla ve doğum ağırlığı daha dü-

şük saptanmıştır. Perinatal sonuçlar karşılaştırıldığında, fetal stres nedeniyle sezaryen doğum oranı ve perinatal ölüm oranı nefrotik düzeyde proteinüri saptanan grupta anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (Tablo 1). Yirmi dört saatlik idrar şiddeti ile doğum ağırlığı, preeklampsi tanı haftası ve proteinüri ile preeklampsi tanısı arasındaki süre arasındaki korelasyon incelendiğinde, proteinüri şiddeti ile doğum ağırlığı ve tanı intervali arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Proteinüri şiddeti ile doğum ağırlığı, preeklampsi tanı haftası ve gelişme süresi arasındaki ilişki.

	Doğum ağırlığı	Preeklampsi tanı haftası	Proteinüri-preeklampsi tanı intervali
Proteinüri <300 mg/gün (n=60)	r=0.25	r=-0.38	r=0.16
Proteinüri ≥300 mg/gün (n=77)	r=0.68*	r=0.22	r=0.79*

Spearman korelasyon katsayısı ile ilişki hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlı değerler * ile gösterilmiştir. Nefrotik düzeyde proteinüri ile doğum ağırlığı arasında orta derecede ve anlamlı korelasyon saptanırken; proteinüri ile preeklampsi tanısı arasında geçen süre arasında kuvvetli ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Tartışma

İzole gestasyonel proteinüri ile preeklampsi ayırımı yapmak gebelik yönetimi açısından çok önemlidir. Yapılan çalışmada,^[6] İGP saptanan kadınlarında erken doğum, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabet, renal hastalık insidansı sağlıklı kadınlara benzer bulunmuştur ve bu kadınlar miad doğum gerçekleştirmiştir. Preeklampsi ise artmış maternal ve perinatal morbidite ile ilişkilidir. Çalışmamız tersiyer bir merkezde gerçekleştirilen retrospektif olgu kontrol çalışmasıdır. Sonuçlarımıza göre izole proteinüri saptanan gebe kadınların gebelik süresince artmış preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı riski artmış bulunmaktadır. Ayrıca proteinüri şiddeti ile doğum ağırlığı ve proteinüri-preeklampsi tanısı arasında geçen süre arasında anlamlı ilişki mevcuttur.

Proteinüri olup olmadığını saptamak için en sık kullanılan yöntem dipstick testi ile yapılan idrar analizidir. Fakat idrarın konsantrasyon olması veya eşlik eden enfeksiyon gibi klinik durumlarda yanlış pozitiflik oranı artmaktadır.^[7] Çalışmamızda olduğu gibi 24 saatlik süreçte idrar toplanması ve analizi İGP için altın standart olmasına rağmen, uzun süreli olması nedeniyle çoğu zaman hastalar tarafından tolere edilememektedir. Yamada ve ark. yaptığı çalışmada bulduğu üzere spot idrarda protein/kreatinin oranının 0.27'nin üzerinde olması da İGP tanısında kolay ve kullanışlı bir yöntemdir.^[8]

İzole proteinüri sıklığı önceki çalışmalarda farklılık göstermekle beraber gebeliklerin ortalama %2'sine (aralık: %0.3–4) eşlik etmekte olup önemi kesin olarak anlaşılamamıştır.^[7-9] Yeni başlangıçlı hipertansiyon saptanan kadınların yaklaşık %15–26'sında proteinüri tanısı anında eşlik etmemekte ve gebeliğin ilerleyen sürecinde saptanmaktadır.^[10,11] Akaiishi ve ark. savunduğu üzere preeklampsi 2 şekilde ortaya çıkmaktadır; (1) proteinürinin hipertansiyondan çok daha erken saptandığı veya (2) proteinürinin ve hipertansiyonun beraber saptandığı durumlardır.^[9] PE için iyi bilinen risk faktörleri içinde yer alan artmış vücut kitle indeksi, ikiz gebelik, nulliparite, genç anne yaşı aynı zamanda GP için de risk oluşturmaması bu hipotezi desteklemektedir.^[12]

İGP saptanan kadınlarda PE progresyon oranı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bunların sebepleri arasında alınan örneklemin büyüklüğü ve ortalama gebelik haftası, PE insidansı, çalışma popülasyonundaki kadınların risk faktörleri yer almaktadır. Morikawa ve ark.'nın^[11] yaptığı retrospektif incelemede izole proteinüri saptanan gebe kadınların yaklaşık %51'inde, Ekiz ve ark.'nın çalışmasında ise %34 oranında PE saptanmıştır.

Yamada ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise; PE, İGP saptananların %25'inde gelişmiş olup, tüm PE hastalarının %20'sini İGP saptandıktan sonra PE gelişen hastaların oluşturduğu saptanmıştır.^[8] Bizim çalışmamızda 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri saptanan kadınların %53'ünde ilerleyen dönemlerde PE saptanmıştır. Proteinüri şiddetine göre alt grup analizi yapıldığında ise nefrotik düzeyde proteinüri saptananların %64'üne, daha az şiddette proteinüri saptananların (300–3000 mg/gün) ise %47'sine PE eşlik etmiştir. Bunun yanı sıra nefrotik düzeyde proteinüri saptanan grupta PE tanısı daha erken ve izole proteinüri ile preeklampsi tanısı arasındaki süre daha kısa olmuştur. Bu ilerleme sürecine ait risk faktörlerini birçok çalışma araştırmıştır. İkiz gebelik, 40 yaş üstü gebelikler, preeklampsi öyküsü, nullipar kadınlar da risk grubunda yer almaktadır.^[7,13] Bu çalışmalara ek olarak sonuçlarımıza göre proteinüri şiddeti ile preeklampsi tanısı haftası ve tanı aralığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır.

Morikawa ve ark.^[11] yaptığı tek merkezli sınırlı sayıda İGP'li gebe kadının dahil edildiği çalışma (n=37) ile Yamada ve ark.^[8] yaptığı çok merkezli geniş ölçekli çalışma (n=130) benzer olarak İGP tespit edildikten sonra yaklaşık 2 hafta sonra PE geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak nefrotik düzeyde proteinüride ortalama 8 gün, daha az şiddetli proteinüride ise ortalama 16.5 gün sonra PE geliştiğini saptadık. Çalışmamız literatüre katkıda bulunarak PE gelişme süresinin aynı zamanda proteinüri şiddeti ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Ekiz ve ark.^[7] yaptığı çalışmaya benzer olarak, çalışmamızda İGP'nin yalnızca artmış PE riski ile değil, aynı zamanda artmış gelişme kısıtlılığı riski ve düşük doğum ağırlığı ile birlikteliği gösterilmiştir. Bu durum İGP'nin artmış kötü obstetrik sonuçlar ile olan ilişkisini detaylandıran geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sınırlamaları çoğunlukla retrospektif olmasından kaynaklanmaktadır. Tek merkezli ve sınırlı hasta sayısı olması, preeklampsi insidansına etki eden faktörlerdir. Aynı zamanda retrospektif olması nedeniyle preeklampsi gelişmesine katkıda bulunabilecek artmış vücut kitle indeksi, önceki PE öyküsü, gebelikteki kilo alımı, aspirin kullanımı öyküsü, uterin arter Doppler kan akımında direnç artışı gibi etkenler hasta dosyalarından elde edilememiştir. Ayrıca, çalışmamızda perinatal sonuçlara odaklandığımız için maternal sonuçlar araştırılmamıştır. Bununla beraber literatürde proteinüri şiddetine göre PE gelişmesini öngören çalışma kısıtlıdır.

Sonuç

Çalışmamızın bulgularına göre, İGP saptanan kadınlar artmış kötü perinatal sonuçlar açısından riskli grupta yer almaktadır. Bu kadınlarda preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve iyatrojenik erken doğum riski artmıştır. Nefrotik düzeyde proteinüri saptanan kadınlarda proteinüri miktarı daha az saptanan kadınlara göre PE insidansı daha fazla, tanı haftası daha erken, İGP-PE arasındaki süre daha kısa saptanmıştır. Bu sebeple nefrotik düzeyde proteinüri saptanan kadınların artmış PE ve gelişme kısıtlılığı riski nedeniyle daha yakın takibi önerilir ve nefrotik düzeyde İGP tanısından sonra ortalama 8 gün sonra PE gelişmesi beklenmelidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:1–7.
2. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, 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;183:787–92.
3. Thadhani RI, Maynard SE. Proteinuria in pregnancy: evaluation and management. In: Post T, editor. *UpToDate*. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [cited August 15, 2017]. Available from: www.uptodate.com
4. Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:491–5.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31.
6. Holston AM, Qian C, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA, Levine RJ. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:392.e1–10.
7. Ekiz A, Kaya B, Polat I, Avci ME, Ozkose B, Kicik Caliskan R, et al. The outcome of pregnancy with new onset proteinuria without hypertension: retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1765–9.
8. Yamada T, Obata-Yasuoka M, Hamada H, Baba Y, Ohkuchi A, Yasuda S, et al. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia – an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1048–54.
9. Akaishi R, Yamada T, Morikawa M, Nishida R, Minakami H. Clinical features of isolated gestational proteinuria progressing to pre-eclampsia: retrospective observational study. *BMJ Open* 2014;4:e004870.
10. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1177–84.
11. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, et al. Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J Perinat Med* 2008;36:419–24.
12. Kuyucu M, Arınkan SA, Herkiloğlu D, Muhcu M. Assessment of maternal and perinatal outcomes in pregnant women with isolated proteinuria. *Perinatal Journal* 2016;24:129–35.
13. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Heron J, Fraser A, Nelson SM, Tilling K. Relationships of risk factors for pre-eclampsia with patterns of occurrence of isolated gestational proteinuria during normal term pregnancy. *PLoS One* 2011;6:e22115.