

TC ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**KLİNİĞİMİZDE PREEKLAMPSİ-GESTASYONEL HİPERTANSİYON-
EKLAMPSİ-KRONİK HİPERTANSİYON TANISI İLE TAKİP VE TEDAVİ
EDİLEN HASTALARIN ANTENATAL VE POSTNATAL SONUÇLARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz KOÇYİĞİT YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatma BEYAZIT

Çanakkale/2023

TC ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE PREEKLAMPSİ-GESTASYONEL HİPERTANSİYON-
EKLAMPSİ-KRONİK HİPERTANSİYON TANISI İLE TAKİP VE TEDAVİ
EDİLEN HASTALARIN ANTENATAL VE POSTNATAL SONUÇLARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz KOÇYİĞİT YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatma BEYAZIT

Çanakkale/2023

TEŞEKKÜR

Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezimi sunarken, asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini sabırla bizlere aktaran çok değerli hocam Doç. Dr. Fatma Beyazıt' a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezi çalışmamın her aşamasında ve asistanlık sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Eren Pek'e ve aynı zamanda asistanlık eğitim süresi boyunca bana yol gösteren katkıları ve destekleri için Prof. Dr. Abdülkerim Mesut Ünsal, Prof. Dr. Bülent Demir, Prof. Dr. Servet Hacıvelioğlu, Dr. Öğr. Üy. Mehmet Nuri Duran'a teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta Dr. Selin Ulu Özarı olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma, hemşire, ebe ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük katkı ve emeklere sahip olan, destekleyen kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık sürecinde birlikte kurduğumuz hayatımızın iyi ve kötü her gününde tüm çaba ve sevgisiyle hayatımı güzelleştiren değerli eşim Cumhur Yılmaz'a çok teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipertansiyon gebelikte en sık görülen bir hastalıktır ve maternal –fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasındadır. Preeklampsi, kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon üzerine bindirilmiş preeklampsi, eklampsi olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır. Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yeni gözlenen hipertansiyon ile birlikte sıklıkla yeni başlayan proteinüri eşlik eden bir gebelik hastalığıdır. Birçok faktör patofizyoloji ve patogeneizde rol almaktadır. Maternal ve fetal morbidite ve mortalite riskini artırdığı için zamanında tanı ve uygun tedavi esastır. Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir merkez olan kliniğimizde tansiyon yüksekliği nedeniyle takip ettiğimiz ve doğumlarını gerçekleştirdiğimiz gebeler ve yenidoğanlarına ait çeşitli demografik ve laboratuvar parametrelerini kullanarak birbirleri ile olan ilişkilerini hizmet sunduğumuz popülasyon üzerinde tanımlayarak literatüre sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2011- Ocak 2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğumu gerçekleştiren 241 gebe dahil edildi. Olgular retrospektif olarak hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden (MIA-MED) taranarak elde edildi. Literatüre uygun şekilde dahil edilmesi planlanmış tanı grubundaki olgular 'preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, ve kronik hipertansiyon' başlıkları altında ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Olguların obstetrik öyküleri, demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri tanı grupları arasında karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, United States) paket programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 241 gebenin dağılımı: 169 (%70,1) olgu preeklampsi, 34 (%14,1) olgu gestasyonel hipertansiyon, 30 (%12,4) olgu kronik hipertansiyon, 8 (%3,3) olgu ise eklampsidir. Popülasyonun yaş ortalaması $30,31 \pm 5,85$ yıldır. Olgulara eşlik eden hastalıklar arasında en sık endokrinolojik hastalıklar ikinci sıklıkta ise gestasyonel diyabet bulunmaktadır. Gebelerin

ortalama doğum haftası ise 36,33 ±2,69 haftadır. Bununla beraber 102 (%42,6) infant düşük doğum ağırlığında (<2500), 10 infant ise makrozomik izlendi. Yenidoğan cinsiyetleri arasında anlamlı bir oran farkı izlenmedi. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tanı grubunda mevcut gebeliği ilk gebelik olan hastaların diğer tanı gruplarına göre oranı istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte iken kronik hipertansiyon ve eklampsi için tam tersi tespit edildi. Preeklampitik gebelerin orta preterm dönemde doğum yapma oranları diğer tanılara göre anlamlı derecede yüksekken, gestasyonel hipertansiyonlu kadınların ise miyadında doğum yapma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Ayrıca plasenta dekolmanı eklampsi grubunda daha yüksek sıklıkta görüldü. Laboratuvar parametreleri açısından ise ortalama lökosit değerleri ($10^3/\mu\text{L}$) preeklampitik kadınlar ile eklampitik kadınların benzer, kronik hipertansiyonlu kadınlardan ise anlamlı düzeyde düşük izlenmiştir. Preeklampsi tanılı kadınların yenidoğanlarında düşük 5.dk APGAR skoru gözlenme oranının (%28,6) diğer tanılara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. Rh uyuşmazlığı ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Gebelik çeşitli nöroendokrinolojik ve patofizyolojik süreçlerin kompleks halinde etkileşim gösterdiği kadın yaşam döngüsünde yer alan bir süreçtir. Elde ettiğimiz sonuçların büyük bir kısmı güncel literatür ile uyumlu iken, birtakım sonuçlarımız ile literatüre bu konular hakkında ilk defa veri kazandırır nitelikteydi. Preeklampsi maternal, fetal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Ancak tanının erken konması, risk faktörü olanları ve tanı alan gebelerin düzenli antenatal takibi, tanı konduğunda takiplerin ve doğumun mümkünse 3. Basamak yetişkin ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir yerde olması bu morbidite ve mortalite oranını düşürebilir.

Anahtar Kelimeler: preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, eklampsi, kronik hipertansiyon

ABSTRACT

Introduction and Objective: Hypertension is the most common disorder during pregnancy and is among one of the leading causes of maternal-fetal mortality and morbidity. It is categorized into five groups: preeclampsia, chronic hypertension, gestational hypertension, preeclampsia superimposed on chronic hypertension, and eclampsia. Preeclampsia is a pregnancy disorder characterized by new-onset hypertension occurring after the 20th week of gestation, often accompanied by newly observed proteinuria. Various factors play a role in its pathophysiology and pathogenesis. Early diagnosis and appropriate treatment are essential due to the increased risk of maternal and fetal morbidity and mortality. The purpose of this study is to describe the relationships between various demographic and laboratory parameters of pregnant women and their newborns with hypertension, whom we have been monitoring and delivering at our tertiary center, and present them in the literature.

Materials and Methods: The study included 241 pregnant women who gave birth at the Department of Obstetrics and Gynecology of Çanakkale Onsekiz Mart University Health Practice and Research Hospital between January 2011 and January 2021. The cases were obtained retrospectively by scanning the hospital's electronic information management system (MIA-MED). The cases in the planned diagnostic group, including preeclampsia, eclampsia, gestational hypertension, and chronic hypertension, were evaluated separately. The obstetric histories, demographic characteristics, and laboratory parameters of the cases were compared among the diagnostic groups. Statistical analysis was performed using SPSS Windows version 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, United States), and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The distribution of the 241 included pregnant women is as follows: 169 (%70.1) cases of preeclampsia, 34 (%14.1) cases of gestational hypertension, 30 (%12.4) cases of chronic hypertension, and 8 (%3.3) cases of eclampsia. The mean age of the population was 30.31 ± 5.85 years. Among the

accompanying diseases, endocrine disorders were the most common, followed by gestational diabetes. The average gestational age at birth was 36.33 ± 2.69 weeks. Additionally, 102 (%42.6) infants were born with low birth weight (<2500 g), and 10 infants were found to be macrosomic. There was no significant difference in the sex distribution of the newborns. The rate of primigravida was statistically significantly higher in the gestational hypertension and preeclampsia diagnostic groups compared to the other diagnostic groups, whereas the opposite was observed for chronic hypertension and eclampsia. The rate of mid-term birth in preeclamptic women was significantly higher than in other diagnoses, while the frequency of term births was statistically significant in women with gestational hypertension. Furthermore, placental abruption was more frequently observed in the eclampsia group. Regarding laboratory parameters, mean leukocyte counts ($10^3/\mu\text{L}$) were similar between preeclamptic and eclamptic women, but significantly lower than those of women with chronic hypertension. The rate of low 5-minute APGAR score in newborns of women with preeclampsia (%28.6) was significantly higher than in other diagnostic groups. There was no significant relationship between Rh incompatibility and preeclampsia.

Conclusion: Pregnancy is a complex process involving various neuroendocrinological and pathophysiological processes throughout a woman's life cycle. Most of our findings are consistent with current literature, while some results contribute novel data to the literature on these issues. Preeclampsia is a major cause of maternal and fetal mortality and morbidity. However, early diagnosis, regular antenatal follow-up of those with risk factors, and ideally delivering and monitoring in a tertiary care center with adult and neonatal intensive care units can reduce these rates of morbidity and mortality.

Keywords: preeclampsia, gestational hypertension, eclampsia, chronic hypertension.

İÇİNDEKİLER

İç kapak	i
Teşekkür	ii
Özet	iii
Abstract	v
İçindekiler	vii
Kısaltmalar	x
Şekiller	xii
Tablolar	xiii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel bilgiler	3
2.1. Gebelikte hipertansiyon	3
2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon	4
2.1.2. Kronik Hipertansiyon	4
2.1.3. Preeklampsi	5
2.1.4. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	9
2.1.5. Eklampsi	10
2.1.6. Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri, Düşük Trombosit Sayısı Sendromu (HELLP)	11
2.2. Epidemiyoloji	12
2.3. Risk Faktörleri	12
2.4. Preeklampsi Patogenezi	14
2.4.1. Evre 1: Plasental Disfonksiyon	14
2.4.1.1. İmmünolojik Faktörler	16
2.4.1.2. Genetik Faktörler	17
2.4.1.3. Çevresel ve Maternal Faktörler	18
2.4.1.4. Enflamasyon	18

2.4.1.5. Oksidatif Stres	19
2.4.2. Evre 2: Maternal Sendrom	20
2.4.2.1. Glomerüler Endotelyozis	20
2.4.2.2. Anjiyogenik Faktörlerde Dengesizlik	21
2.5. Preeklampsinin Öngörülmesi	23
2.5.1. Klinik Yaklaşım	23
2.5.1.1. Yüksek Riskli Gebeliklerin Belirlenmesi	23
2.5.1.2. Doğum Öncesi Düzenli Kan Basıncı Takibi	24
2.5.2. Araştırma Yaklaşımları	24
2.5.2.1. Tarama Testleri	24
2.6. Preeklampsinin Önlenmesi	26
2.7. Preeklampsi Komplikasyonları	29
2.7.1. Akut Maternal Komplikasyonlar	29
2.7.1.1. Kardiyak Disfonksiyon	30
2.7.1.2. Renal Disfonksiyon	31
2.7.1.3. Hepatik Disfonksiyon	32
2.7.1.4. Nörolojik Disfonksiyon	32
2.7.2. Uzun Dönem Maternal Komplikasyonlar	33
2.7.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	33
2.7.2.2. Diyabetes Mellitus	34
2.7.2.3. Kronik Böbrek Hastalığı	34
2.7.3. Fetal Komplikasyonlar	35
2.8. Preeklampsi Yönetimi	36
2.8.1. Antepartum Yönetim	37
2.8.1.1. Şiddetli Özelliklere Sahip Olmayan Preeklampsi Yönetimi	37
2.8.1.2. Şiddetli Özelliklere Sahip Olan Preeklampsi Yönetimi	38
2.8.1.3. Antihipertansif Yaklaşım	39

2.8.2. İntrapartum Yönetim	42
2.8.2.1. Nöbet Profilaksisi	42
2.8.3. Postpartum Yönetim	44
3. Gereç ve Yöntem	46
3.1. Etik	46
3.2. Grupların Oluşturulması	46
3.3. İstatistik Analiz	48
4. Bulgular	49
5. Tartışma	61
6. Sonuç ve Öneriler	71
7. Kaynaklar	72

KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynaecologists; Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

ALT: Alanin aminotransferaz

Ang II: Anjiyotensin II

APGAR: Activity - Pulse - Grimace - Appearance – Respiration; Cilt rengi - Kalp hızı - Uyarılara cevap - Kas tonusu

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

AT1R: Anjiyotensin I reseptörü

C/S: Sezaryen

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

ELLP: Elevated Liver enzmymes, Low Platelet; Yüksek karaciğer enzimleri, Düşük platelet

Flt-1: fms benzeri tirozin kinaz-1

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzmymes, Low Platelet; Hemoliz, Yüksek karaciğer enzimleri, Düşük platelet

HIF1 α : hipoksi ile indüklenbilir faktör 1 α

HIF2 α : hipoksi ile indüklenbilir faktör 2 α

HLA: Human Leukocyte Antigens; İnsan lökosit antijenleri

HO: Hemooksijenaz

HO1: Hemooksijenaz 1

HO2: Hemooksijenaz 2

HO3: Hemooksijenaz 3

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

INR: International normalized ratio; Uluslararası normalize edilmiş oran

ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışması Derneği

KIR: Doğal öldürücü hücre immünglobulin reseptörlerindeki

LDH: Laktat dehidrogenaz

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Working Group Report; Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; Sağlık ve Mükemmel Bakım Ulusal Enstitüsü

NK hücreleri: Doğal öldürücü hücreler

NVD: Normal vajinal doğum

PAPP-A: Gebelikte ilişkili plazma proteini A

PIGF: Plasental büyüme faktörü

RAAS: Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi

RNA: Ribonükleik Asit

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome causing Coronavirus-2; Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu Coronavirus-2

sENG: Çözünür endoglin

sFlt-1: Çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1

TGF- β : Transforming growth faktör β

Tregs: Düzenleyici T hücreleri

USPSTP: United States Preventive Services Task Force; Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü

UTPI: Uterin Arter Pulsatilité İndeksi

VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü

VEGFR-1: Vasküler endotel büyüme faktörü reseptör-1

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: White Blood Cells; Beyaz kan hücresi sayısı

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Örneklemin tanısal dağılımı	49
Şekil 4.2. Kan basıncı değerleri dağılımı	52



TABLolar

Tablo 2.1. Preeklampsi ayırıcı tanısı	8
Tablo 2.2. Eklampsinin ayırıcı tanısı	10
Tablo 2.3. Preeklampsinin klinik risk faktörleri ve aspirin kullanımı	27
Tablo 2.4. Gebelikte hipertansif bozuklukların akut maternal komplikasyonları	30
Tablo 2.5. Kısa ve uzun dönem perinatal ve neonatal komplikasyonlar	35
Tablo 2.6. Bekleme yönetimini engelleyen koşullar	39
Tablo 2.7. Gebelikte kan basıncı kontrolü için kullanılan oral ajanlar	41
Tablo 2.8. Gebelikte acil kan basıncı kontrolü için kullanılan antihipertansif ajanlar	42
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve obstetrik öyküsü	50
Tablo 4.2. Popülasyonun demografik özellikleri ile laboratuvar parametrelerinin ve ayrıca yenidoğanlarına ait verilerin ortalama değerleri	51
Tablo 4.3. Olguların obstetrik öyküsü, fetüs ve yenidoğana ait özellikler	53
Tablo 4.4. Olguların eşlik eden hastalıkları ve ilaç kullanımı dağılımları	54
Tablo 4.5. Tanı grubu farklı olan kadınların obstetrik öyküsü, kan grubu, doğum zamanı, plasenta dekolmanı öyküsü dağılımlarının karşılaştırılması	56
Tablo 4.6. Tanı grupları arasında ortalama yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.7. Tanı grupları arasında fetüsün ve yenidoğan özelliklerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.8. Rh uyumsuzluğu ile preeklampsi görülmesi arasındaki ilişki	60

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, gebelikte en sık görülen tıbbi bozukluktur ve reproduktif çağdaki kadınların gebeliklerinin %15'ini komplike hale getirir. Tüm dünyada hipertansif bozukluklar gebeliğe bağlı maternal mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre gebelik sırasında hipertansiyon, gelişmiş ülkelerde %16, gelişmekte olan ülkelerde %25'e kadar anne ölümlerinin önde gelen nedenidir (2). Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarını, Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP); gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi, preeklampsi/eklampsi olmak üzere 4 gruba ayırmıştır (3).

Preeklampsi, gebelikte ortaya çıkan ve kadınların yaklaşık %3-8'ini etkileyen kısa ve uzun dönemde maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye yol açan obstetrik bir komplikasyondur (4). Proteinüri ve/veya akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testi bozuklukları, nörolojik özellikler, hemoliz veya trombositopeni ve/veya fetal gelişme geriliği ile birlikte 20. gebelik haftasından sonra başlayan yeni başlangıçlı kan basıncı yükselmesi olarak değerlendirilen maternal hipertansif bir hastalıktır (5). Oksidatif ve endoplazmik retikulum stresi, inflamasyon ve sekonder endotel disfonksiyonunun rolü ve anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin önemi preeklampsinin patofizyolojisinde faktörlerdir (6). Anne yaşının 40'tan fazla olması, gebelik öncesi obezite, gebelik sırasında aşırı kilo alımı ve gestasyonel diyabet maternal hipertansiyon riskinde artış ile ilişkilidir (7). Gebeliğin hipertansif bozuklukları maternal ve perinatal mortalite ve morbidite riskini artırdığından bu komplikasyonların önlenmesi için zamanında tanı ve uygun tedavi şarttır (1). Genel obstetrisyenleri, maternal fetal tıp uzmanlarını, obstetrik anestezi uzmanlarını, neonatologları ve bazen dahiliye yan dal uzmanlarını içeren multidisipliner bakım kritik öneme sahiptir (5).

Çalışmamızda Ocak 2011- Ocak 2021 tarihleri arasında kliniğimizde doğumu gerçekleşen preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kronik

hipertansiyon ve eklampsi tanısı alan gebelerin antenatal ve postnatal sonuçlarını retrospektif olarak inceledik. Tanı grupları ile bu gruptaki hastalardan elde edilen klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırmasını yaptık ve sonuçları literatürdeki verilerle uygunluk açısından kıyasladık. Elde ettiğimiz bu verilerin hangilerinin maternal ve fetal morbidite ve mortalite açısından dikkatli olunması gerektiğini tespit etmeyi hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

Preeklampsi gebe kadınların %3-8'ini etkileyen kısa ve uzun dönemde neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteye neden olan obstetrik komplikasyondur. Tüm dünyada görülen anne ölümlerinin ikinci nedenlerinden olan multisistemik bir hastalıktır. Coğrafi, ekonomik faktörler, ırk preeklampsi görülme oranlarını değiştirebilir (4).

Preeklampsi, doğumun gerçekleştirilmesi ile sonlanır. Yenidoğanlarda gelişen mortalite ve morbidite doğrudan preeklampsi ile ilişkili olmakla beraber, gebeliklerin erken sonlandırılması nedeniyle prematüriteye sekonder gelişmektedir (8). Tüm hipertansif bozuklukların gebelerde görülme oranı ise %5-10 arasındadır (9). Preeklamptik gebelerin üçte birinin gebelikleri erken sonlanır. Buna bağlı olarak prematüriteyle ilişkili serebralpalsi, nörogelişimsel gerilik, solunum hastalıkları, hipertansiyon, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, insülin direnci, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bebeğin tüm hayatını etkileyecek sonuçlar doğurabilmektedir. Buna ek olarak, preeklampsi öyküsü olan annelerle sağlıklı gebelikleri olan kadınlar karşılaştırıldığında, preeklamptik kadınların kardiyovasküler hastalık, kronik hipertansiyon, serebrovasküler hastalık gelişme ihtimali iki ila beş kat artmaktadır (10). Aynı zamanda, anne ölümlerinin %16'sı hipertansif bozukluklara bağlanabilir (11).

2.1. Gebelikte Hipertansiyon

Gebelikte hipertansiyon, 6 saat ara ile yapılan iki ayrı kan basıncı ölçümüne göre sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesidir (3). Kan basıncı ölçülürken hasta rahat bir ortamda, dinlenmiş durumda olmalıdır. Gebeler sırt üstü yattığında vena cava inferior üzerine bası olması nedeniyle venöz dönüş azalarak normalden daha düşük kan basıncı değeri ölçülmesine neden olabilir. Bu yüzden hastanede yatış yapan gebelerin kan basıncı ölçümü, hasta sol dekubitus pozisyonunda yatarken yapılmalıdır (12).

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarını, Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) şu şekilde sınıflandırmıştır (3):

- 1) Gestasyonel Hipertansiyon
- 2) Kronik Hipertansiyon
- 3) Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
- 4) Preeklampsi/eklampsi

2.1.1 Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan ve postpartum 12. haftaya kadar normale dđnen bir hipertansif bozukluktur (3). Gebelik sırasında ilk kez ölçülen kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg, diyastolik ≥ 90 mmHg olması durumudur. Gestasyonel hipertansiyonda proteinüri yoktur. Kesin tanı yalnızca postpartum tespit edilir. 24-35. gebelik haftaları arasında tanı alan gebelerin yaklaşık yarısında preeklampsi gelişir (13).

2.1.2. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından önce iki veya daha fazla olan kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg olması ve postpartum 12. haftadan sonra da hipertansiyonun devam etmesi olarak tanımlanır (13).

Hipertansiyon, kadınların %1 ila %5'inde gebelikten önce ve gebelik sırasında bulunmaktadır. Kronik hipertansiyon kan basıncı şiddetine göre evre 1 ve evre 2 olmak üzere sınıflandırılabilir; Evre 1: 140-159 /90-99 mmHg ve Evre 2: 160/100 mmHg ve daha fazlası şeklinde dir. Hipertansiyonun primer veya esansiyel hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon olmak üzere bir başka sınıflandırma sistemi de bulunmaktadır. En sık görüleni primer hipertansiyondur. Poligenik nedenler ve çevresel faktörler nedeniyle gelişir. Sekonder hipertansiyon ise kronik böbrek hastalığı, aort koarktasyonu, renal arter darlığı gibi sebeplerden gelişir (14).

Kronik hipertansiyon preeklampsi riskini artırmakla birlikte, fetüste büyüme kısıtlılığı ve konjenital kalp hastalığı riski ile de ilişkilidir. Bununla beraber kronik hipertansiyon şiddetli seyirli olduğunda (kan basıncı >170/100 mmHg) preeklampsi riskini %46 artırır ve aynı zamanda maternal ve fetal riskleri de artırmaktadır. Bu sebeple gebelik öncesi kan basıncı yönetimi, optimal gebelik sonucu elde etmek için çok önemlidir (15).

2.1.3. Preeklampsi

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yeni gözlenen hipertansiyon ile ilişkili bir gebelik hastalığıdır ve sıklıkla terme yakın gebelik haftalarında gözlenmektedir. Sıklıkla yeni başlayan proteinürinin eşlik etmesine rağmen, hipertansiyon ve diğer preeklampsi belirti veya semptomları proteinüri olmadan da ortaya çıkabilir (11). Hipertansiyon preeklampsinin temel taşıdır. Preeklampsi maternal ve fetal ara yüzden kaynaklanır ve çoklu organ sistemini etkiler (16).

Preeklampsinin değişen şiddette ve heterojen sunumlara sahip bir hasta yelpazesini kapsayan şemsiye bir terim olduğuna dair artan bir anlayış vardır. Bu durum da tanımlama kriterlerinde bir evrime sebep olmuştur. Eski tanımlamalar daha katı kan basıncı ve proteinüri kriterlerini kullanıyordu. Yeni tanımlamalar daha çok son organ hasarı gibi tehdit edici klinik özelliklere odaklanmaktadır. Önem derecesi artık sonuçlarla ilişkili durumları daha iyi tanımlamaktadır (17).

Maternal semptomlara güvenmek klinik pratikte bazen problemlere neden olabilir. Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrının periportal ve fokal parankimal nekroz, hepatik hücre ödemi veya Glisson kapsül distansiyonu veya bir kombinasyona bağlı olduğu düşünülmektedir ve hepatik histopatoloji ve laboratuvar anormallikleri arasında her zaman iyi bir korelasyon yoktur. Benzer şekilde, çalışmalar baş ağrısının şiddetli özelliklere sahip preeklampsi tanı kriterlerinde kullanılmasını güvenilir ve nonspesifik bulmuştur. Bu sebeple,

şiddetli preeklampsi belirti ve bulguları eksik olduğunda dikkatli bir tanısal yaklaşım yapılmalıdır. Gebeliğinin 20. haftasından önce preeklampsiye benzer klinik bulgular gösteren hastalarda trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, molar gebelik, böbrek hastalıkları ve otoimmün hastalıklar dahil ancak bunlarla sınırlı kalmayacak şekilde diğer tanılar da düşünülmedir (11).

Preeklampsi için tanı kriterleri şunlardır (16):

- Hipertansiyon: Her zaman gerekli olan kriterdir. Daha önce kan basıncı normal olan 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat ara ile 2 kez sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması veya 1 kez sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olması
- Proteinüri: 24 saatlik idrarda 300 mg ve daha fazla proteinüri varlığı veya protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ mg/dL veya dipstik +2 protein varlığı (yalnızca diğer nicel yöntemler kullanılmadığı durumda) veya proteinüri yokluğunda aşağıdaki maddelerden herhangi birinin yeni başlangıcı ile birlikte yeni başlangıçlı hipertansiyon varlığı
- Trombositopeni: Trombosit sayısı $< 100.000/\mu\text{L}$
- Böbrek yetmezliği: 1,1 mg/dL'den büyük kreatinin konsantrasyonları veya başka böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin değerinin iki katına çıkması
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal değerinden iki katına yükselmesi veya şiddetli, inatçı sağ üst kadranda ağrısı veya ilaca yanıt vermeyen epigastrik ağrı
- Pulmoner ödem: Fizik muayene veya akciğer grafisi ile teşhis
- Nörolojik bulgular: İlaça yanıt vermeyen yeni başlangıçlı baş ağrısı, görme bozuklukları

- Fetal büyüme kısıtlaması: Tahmini fetal ağırlık <10 persantil

Preeklampsinin uzun vadede anne sağlığına etkisi değişmektedir. Bu durum da preeklampsinin farklı alt tiplerinin gebelikten sonra farklı kronik hastalık risk yörüngelerinin habercisi olabileceğini düşündürmektedir. Örnek olarak; preeklampsi, annenin doğum sonrası hayatında kardiyovasküler hastalık riskini iki katına çıkarır (6).

Preeklampsinin sınıflandırılmasında, tarihsel olarak klinik pratikte erken başlangıçlı (<34 gebelik haftası) - geç başlangıçlı (>34 gebelik haftası) veya hafif - şiddetli preeklampsi olarak tanımlanmıştır (6). American College of Obstetricians and Gynaecologist (ACOG) şiddetli preeklampsi tanımını ortadan kaldırmış, bunun yerine 'şiddetli özelliklere sahip' veya 'şiddetli özelliklere sahip olmayan' şeklinde klinik yaklaşımı tanımlamıştır (18).

Şiddetli özelliklere sahip olmayan preeklampsi: 20 hafta ve üzeri gebelik haftasında 4 saat arayla ölçülen kan basıncı sistolik ≥ 140 mmHg, diyastolik ≥ 90 mmHg olması ve yüksek idrar proteini, renal, hepatik veya trombosit anormalliklerinin olmaması durumudur (5).

Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi, aşağıda bulunan kriterlere göre şiddetli özelliğe sahip preeklampsi tanısını alabilir. Bir veya birden fazlasını barındırması bu tanıyı koydurur. Ciddi özelliklerden herhangi biri morbidite ve mortalite riskini artırır (11).

- En az 4 saat arayla iki kez sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg (antihipertansiflerin bu arada başlatılmaması şartıyla)
- Trombositopeni (Trombosit sayısı $<100.000/\mu\text{L}$)
- Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal değerinden iki katına yükselmesi veya şiddetli, inatçı sağ üst kadranda ağrısı veya ilaca yanıt vermeyen epigastrik ağrı

- Böbrek yetmezliği; 1,1 mg/dL'den büyük kreatinin konsantrasyonları veya başka böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin değerinin iki katına çıkması
- Pulmoner ödem
- İlaça yanıt vermeyen yeni başlangıçlı baş ağrısı
- Görme bozuklukları

Şiddetli özellik gösteren preeklampsi ayırıcı tanısında birçok ciddi hastalıklar bulunmaktadır ve bu tanılar dışlanmalıdır. Bu hastalıklar Tablo 2.1'de listelenmiştir (19).

Tablo 2.1 Preeklampsi ayırıcı tanısı

Vasküler	Kardiyovasküler Sistem
<ul style="list-style-type: none"> • Feokromasitoma • Cushing hastalığı • Hiperaldosteronizm • Aort koarktasyonu • Tirotoksikoz 	<ul style="list-style-type: none"> • Peripartum kardiyomiyopati • Miyokard enfarktüsü veya iskemi
Böbrek	Solunum Sistemi
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nefriti • İnterstisyel nefrit • Piyelonefrit • Akut ve kronik glomerülonefrit 	<ul style="list-style-type: none"> • Pnömoni • (Katastrofik) antifosfolipid sendromu • Pulmoner emboli
Karaciğer	Hemostaz
<ul style="list-style-type: none"> • Gebeliğin akut yağlı karaciğeri • Gebelik kolestazı • Kolanjit • Kolesistit • Gastrik ülser • Viral hepatit • Akut pankreatit • Hiperemesis gravidarum • Gastrit 	<ul style="list-style-type: none"> • Gebeliğin benign trombositopenisi • Antifosfolipid sendromu • Trombotik trombositopenik purpura • İdiyopatik trombositopenik purpura • Hemolitik üremik sendrom • Sistemik lupus eritematozus • Septik veya hemorajik şok • Folat eksikliği

Gebeliğin 34. haftasından önce ortaya çıkan preeklampsiye erken başlangıçlı preeklampsi, gebeliğin 34. haftasından sonra ortaya çıkan preeklampsiye geç başlangıçlı preeklampsi adı verilmektedir. Erken veya geç başlangıçlı olması fetüs ve yenidoğan için farklı etkileri barındırır. Preeklampsi olmayan annelerle karşılaştırıldığında erken başlangıçlı preeklampside 10 kat, geç başlangıçlılarda ise 2 kat yüksek perinatal ölüm riski bulunmaktadır (20).

2.1.4. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı olan, 20 haftalık gebelikten sonra hipertansiyonun kötüleştiği ve yeni başlangıçlı proteinüri gelişimi ile birliktelik gösteren gebelere kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi tanısı konur. Proteinüri, yeni organ disfonksiyonu veya uteroplazental disfonksiyon ile birlikte hipertansiyon kötüleşirse preeklampsi teşhis edilebilir. Kronik hipertansiyonu olan gebelerin yaklaşık %25'inde preeklampsi gelişir ve yakın izlem gerektirir (1).

Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan gebelerde kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi tanısı koymak için aşağıdakilerden herhangi birinin görülmesi yeterlidir (3):

- Proteinüride ani artış
- Hipertansiyonu iyi kontrol edilebilen gebelerde kan basıncında ani artış
- Trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000/\mu\text{L}$)
- Alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferazın (AST) anormal seviyelere yükselmesi

2.1.5. Eklampsi

Eklampsi, gebeliğin hipertansif bozukluğu olan kadınlarda diğer nedenlerle anlaşılamayan bir veya daha fazla tonik-klonik konvülsiyonun ortaya çıkması şeklinde tanımlanır. Eklampsi gebeliğin akut komplikasyonundan en ciddi olanıdır. Anne ve bebek için yüksek mortalite ve morbidite taşımaktadır. Gebeliklerin %10'u hipertansiyonla komplikedir, hipertansif bozukluğu olan gebelerin ise %0,8'inde eklampsi görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde eklampsi oranı ve gebelik hipertansiyonu nedeniyle olan anne ölümlerinin sayısı düşmüş olmakla birlikte, gebelikteki hipertansif bozukluklar Birleşik Devletler'de anne ölümlerinin ilk altı nedeni arasında yer almaktadır ve tüm dünyada anne ölümlerinin %14'ünden sorumludur (21).

Doğumdan 48 saat sonra konvülsiyon öyküsü olan, hipertansiyon ve proteinüri veya preeklampsi semptomları olan kadın eklampsi olarak kabul edilir ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Eklampsi ayırıcı tanısı Tablo 2.2'de listelenmiştir (22).

Tablo 2.2. Eklampsinin ayırıcı tanısı

● Serebrovasküler olaylar	● Nöbet bozukluğu
● Kanama	● Arteriyel emboli veya tromboz
● Anevrizma rüptürü	● Metabolik hastalıklar
● Metastatik gestasyonel trofoblastik hastalık	● Posterior reversible lökoensefalopati sendromu
● Serebral venöz tromboz	● Katastrofik antifosfolipid sendromu
● Hipoksik iskemik ensefalopati	● Trombotik trombositopenik purpura
● Anjiyomlar	● Postdural ponksiyon sendromu
● Hipertansif ensefalopati	● Serebral vaskülit
● Daha önce tanı konmamış beyin tümörleri	

Nöbetler ciddi maternal hipoksi, travma ve aspirasyon pnömonisine yol açabilir. Rezidüel nörolojik hasar nadirdir. Bazı kadınlarda özellikle tekrarlayan nöbetler veya sitotoksik ödem veya enfarktüse neden olan düzeltilmemiş şiddetli hipertansiyondan sonra hafıza ve bilişsel işlev bozukluğu gibi kısa ve uzun vadeli sonuçları olabilir. Kadınların 4'te 1'inde eklampsi sonrası manyetik rezonans görüntüleme ile kalıcı beyaz cevher kaybı belgelenmiştir. Ancak bu durum önemli nörolojik defisitlere dönüşmemektedir. Eklampsi vakalarının yaklaşık %78-83'ünde, öncesinde şiddetli ve sürekli oksipital veya frontal baş ağrısı, bulanık görme, fotofobi ve değişen mental durum gibi serebral iritasyonun belirtileri görülür (11).

Eklamptik nöbetler antepartum, 20. gebelik haftasından sonra, intrapartum ve postpartum olarak görülebilir. 20. gebelik haftasından önceki nöbetler nadirdir ancak gestasyonel trofoblastik hastalıkta belgelenmiştir (23).

2.1.6. Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri, Düşük Trombosit Sayısı Sendromu (HELLP)

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve düşük trombosit sayısı (HELLP) sendromunun klinik prezentasyonu, preeklampsinin en şiddetli formlarından biridir. Artmış maternal morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir (11). Ayırt edici özelliği mikroanjiyopatik hemolitik anemi bulgularını içeren hemoliz, sürekli olarak mevcut değildir, 'ELLP' sendromu olarak adlandırılır (5).

Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışması Derneği (ISSHP), HELLP sendromunu ayrı bir bozukluk değil, preeklampsi spektrumu içinde tanımaktadır. ISSHP, HELLP sendromunun tanımında tutarsızlıklar olduğunu kabul etse de; trombosit değeri $<100.000/\mu\text{L}$, AST ve ALT değerinin üst sınırın iki katı, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) konusunda hemfikirdir (24). HELLP sendromu, şiddetli preeklampsisi olan kadınların yaklaşık %10-20'sinde görülür (1). Bir meta-analizde HELLP sendromlu hastaların %7,2'sinin sonraki gebeliklerde

tekrarladığı, %36,3'ünün başka bir hipertansif sendrom ve fetal büyüme kısıtlaması geliştirdiği bildirilmiştir (25).

HELLP sendromunun özellikleri olan kadınların preeklampsiye sahip olduğu düşünülmeli ve preeklampsinin diğer tüm özellikleri aranmalıdır (18). Vakaların %90'ında başlıca bulgular: Sağ üst kadranda ağrısı ve yaygın halsizlik, %50'sinde ise bulantı ve kusmadır. Ayrıca HELLP sendromu, sinsi ve atipik bir başlangıca sahip olabilir ve hastaların %15'inde hipertansiyon ve proteinüri görülmez (11). Olguların %20'sinde dissemine intravasküler koagülasyon görülür ve masif kanamaya, plasenta dekolmanına ve hepatik rüptüre neden olabilir. Acil doğum, gebelik yaşı ne olursa olsun hızlı bozulmayı önlemek için yönetimin temel taşıdır (25).

2.2. Epidemiyoloji

Preeklampsi insidansının doğru tahmin edilebilmesi, nüfus veritabanlarında tanı kriterlerinin standardizasyon eksikliğinden dolayı zordur. Preeklampsi Birleşik Devletler'deki gebeliklerin yaklaşık %3'ünü komplike hale getirir (9). Gebeliğe bağlı hipertansiyon tüm gebeliklerin %10-15'ini etkilemektedir. Preeklampsi, sağlıklı nullipar kadınlarda %2-7 arasında bir insidansla ortaya çıkar (26). İkiz gebeliği olan kadınlarda %14, önceden preeklampsi öyküsü olanlarda ise %18'dir (27). Eklampsi insidansı, hipertansif bozukluğu olan kadınlarda %0,8 ve tedavi edilemeyen ciddi özelliklere sahip preeklampsili kadınlarda %2'dir (5). Preeklampsi insidansı son birkaç dekada artmış ve anneler ve yenidoğanlar arasında da mortalite ve morbidite artmıştır. Birleşik Devletler'de, Afrikalı Amerikalı kadınlar beyaz kadınlara oranla 3 kat daha fazla anne ölüm oranı ile birlikte yüksek preeklampsi insidansına sahiptir (23).

2.3. Risk Faktörleri

Sağlık ve Mükemmel Bakım Ulusal Enstitüsü (NICE) 2019 kılavuzuna göre, önceki gebeliğinde hipertansif hastalık öyküsü veya kronik böbrek

hastalığı, otoimmün hastalıklar, diyabet veya kronik hipertansiyon gibi maternal hastalık öyküsü varsa preeklampsi riski yüksektir. Nullipar, 40 yaş üzeri kadınlar, vücut kitle indeksi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, ailede preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik, 10 yıldan daha fazla gebelik aralığı varsa orta risk grubundadır. Bu yüksek risk faktörünün veya iki veya daha fazla orta risk faktörüne sahip olması durumunda, gebeliğin 16. haftasından önce preeklampsi risk faktörünü azaltmak için aspirin proflaksisi uygulanmalıdır.

Preeklampsi riskini önemli ölçüde artıran ek faktörler de bulunmaktadır: 15. gebelik haftasından önce ortalama arteriyel kan basıncının yükselmesi, polikistik over sendromu, uykuda solunum bozuklukları ve periodontal hastalıklar, idrar yolu enfeksiyonları ve helicobacter pylori gibi çeşitli enfeksiyonlardır. Obstetrik öykü açısından, gebelik sırasında en az 5 gün vajinal kanama, oosit donasyonu, doğal gebelik olmadan in vitro fertilizasyon gebeliği preeklampsi riskini artırır (28).

Preeklampsi için ek olarak biyokimyasal ve ultrason belirteçleri de araştırılmaktadır. Maternal kandaki genotip ve fetüs hücreli deoksiribo nükleik asit (DNA) dahil olmak üzere fetal faktörler preeklampsi riskini etkileyebilmektedir. 4380 preeklampsi vakası ve 310.238 kontrol grubundan oluşan genom çapında bir ilişkilendirme çalışması, fms benzeri tirozin kinaz-1 (Flt-1) lokusuna yakın fetal genomda bir varyantın olduğunu belirledi (29). Maternal kandaki hücreli fetal DNA artışı başka bir potansiyel belirteçtir ve semptomların başlamasından önce tespit edilebilir (30). Preeklampsiyi tanımlamada en umut verici plasental ve fetal biyobelirteçler plasental büyüme faktörleri (PIGF) ve çözünür Flt-1 (sFlt-1)'dir. Meta-analizler, preeklampsi ile yüksek serum trigliseritleri, kolesterol, C-reaktif protein, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği, preeklampsinin başlangıcından önce gelen potansiyel bir ilişkiyi tanımlamıştır (31-34). Ultrason belirteci olarak uterin arter pulsatilite indeksi ve gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A) gibi testlerin klinik risk tahmin modellerine dahil

edilmesi, risk altındaki kadınların tespitinde pozitif prediktif değerini artırabilir (35)

2.4. Preeklampsi Patogenezi

Preeklampsi, plasental disfonksiyondan (Evre 1) kaynaklanır ve bunu takiben, hastalıklı plasentanın maternal dolaşıma (Evre 2) salınımı ile hastalığın klasik belirtilerini müjdeleyen yaygın endotel disfonksiyonuna neden olur (2).

2.4.1. Evre 1: Plasental Disfonksiyon

Sağlıklı bir gebelikte, fetüs ve anne arasındaki dolaşımı iyileştirmek için plasenta; vaskülogenez, anjiyogenez ve maternal spiral arter yeniden şekillenmesini içeren vaskülorizasyona uğrar. Sitotrofoblastlar maternal spiral arterleri istila ederler ve onları düşük dirençli büyük kapasite damarlara dönüştürür. Endovasküler sitotrofoblast invazyonu, hem endotelin hem de fazla miktarda kas içerikli olan tunica medianın değiştirilmesini içerir (1). İnvazyon regülasyonunda; insan lökosit antijenleri-C,E,G'nin (HLA-C,E,G) uterin doğal katil hücreleri (NK hücreleri) veya dentritik hücreleriyle ilişkisi önemlidir (36-38). Trofoblastlar, adezyon molekülünü ekspresyonunu epitel hücrelerinden endotel hücrelerine, psödoaskülogenez olarak adlandırılan vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ailesinden olanlar gibi değiştirir. Bu uteroplazental ünitenin oluşumu, fetüse oksijen ve besin tedarikini artırır. Preeklampside ise uterin spiral arteriollerin yüzeysel plasental sitotrofoblast invazyonu nedeniyle psödoaskülogenez eksiktir. Bu durum plasental perfüzyonun bozulmasına ve hipoksiye bağlı faktörlerin salınımına neden olur (1).

Gebelik boyunca, plasental metabolik profillerin deneysel araştırmaları, rölatif hipoksiye rağmen enerji taleplerinin ilk trimesterde uzlaşmaz olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda sitotrofoblast proliferasyonunun, 5-8. gebelik haftası insan villöz eksplantlarında, düşük oksijen gerilimi, transkripsiyon faktörü hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 α 'yı (HIF1 α) içeren mekanizmalar yoluyla tetiklendiği izlenmiştir. HIF1 α ve HIF2 α , ortak bir oksijen algılama yolunun

ürünleridir. VEGF, nitrik oksit sentaz, eritropoetin dahil olmak üzere hipoksi kaynaklı genlerin ekspresyonunu düzenlerler. HIF1 α ekspresyonu, plasentada ilk trimesterde artar, dolaşımın ve dolayısıyla oksijenasyonun arttığı 9. hafta civarında azalır.

Sürekli yükselme gösteren HIF1 α seviyeleri plasental stresi gösterebilir. Bu durum preeklampsi gelişmesini öngörebilir. Preeklampitik plasentada HIF1 α ve HIF2 α ekspresyonunun fazla miktarda olduğu ve ekspresyonun down regüle edilemediği gösterilmiştir. Ayrıca HIF1 α 'yı aşırı eksprese eden gebe farelerde, kan basıncı artışı, intrauterin büyüme geriliği, proteinüri, glomerüler endotelyozis, HELLP sendromu, sFLT1, çözünür endoglin (sENG) gibi yüksek antianjiyogenik faktörler de dahil olmak üzere preeklampsinin bazı özellikleri izlenmiştir. sFLT1 seviyesinde hipoksiye bağlı olan artışlar preeklampsi tanısı olan gebeler ve yüksek irtifada yaşayan kadınlarda, erken ilk trimester gebeliklerinden elde edilen plasenta da dahil olmak üzere plasenta hipoksisinin hem in vitro hem de in vivo modellerinde gösterilmiştir. Buna bağlı olarak HIF1 α , preeklampitik gebelerde patojenik mediatör gibi görünmektedir (39).

Gebelik haftası ilerlemiş olan gebeliklerde plasenta incelenmesiyle birlikte plasental enfarktüs, arteriollerin daralması izlenmiştir. Tipik olarak preeklampsi izlenen gebelerde, uteroplazental kan akımı azalır ve uterusun vasküler direnci artar. Buna bağlı olarak yapılan çalışmalarla birlikte çeşitli hayvan türlerinde hipertansiyon, plasental iskemi, proteinüri ve değişken glomerüler endotel izlenir. İntrauterin gelişme geriliği de izlenmektedir. Ancak tek başına plasental iskemi preeklampsi gelişmesi için yeterli değildir ve bazı vakalarda gelişmeyebilir (2).

Fetal büyüme kısıtlılığı görüldüğü durumlarda obstrüktif durumlar söz konusudur. Arterlerde lipidden zengin makrofajlar, perivasküler mononükleer enflamatuvar infiltrasyon ve damar duvarının fibrinoid nekrozu ile ateroskleroz gelişir. Bunun sonucunda da uteroplazental iskemi meydana gelir. Ardından trofoblast hücrelerinin metabolik stresıyla, intervillöz alanda iskemi ve

reperfüzyon gelişir ve böylelikle kısır bir döngü oluşur. İnvasküler endotelial yanıt gelişir ve nanomoküller maternal dolaşıma geçer (40).

Plasental iskemi ve oksidatif stres, maternal endotelial hasara ve kapiller geçirgenliğin artışına neden olur. Bu durum sistemik vasküler hasar ve organlar üzerindeki etkisiyle birlikte preeklampsinin ikinci evresi olan maternal evreyi oluşturur (17). Preeklampsi gelişiminde rol oynayan faktörler vasküler, immünolojik, çevresel ve genetik faktörler olarak sınıflandırılabilir (41).

2.4.1.1. İmmünolojik Faktörler

Bazı çalışmalar, paternal antijene maruz kalmanın preeklampsi riskini artırdığını göstermiştir. Nullipar kadınlar, gebelik aralığı uzun olanlar, gebelikler arasında eş değiştirenler, kontrasepsiyon yöntemi olarak bariyer kullananlar veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyon yolu ile gebe kalanlar bu sebeple preeklampsi gelişimi açısından daha risklidir. Ek olarak bazı çalışmalarda ise oosit donasyonu ile gebe kalanlarda diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalanlara oranla 2 kattan daha fazla preeklampsi geliştiği gösterilmiş ve doğal yoldan gebe kalanlara göre 4 kat daha fazla risk tespit edilmiştir. Bu durum ise anne ve fetüs arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsi gelişiminde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (42, 43).

NK hücreleri, ekstravillöz trofoblast hücreleri ile birlikte maternal desiduaya geçer (44). Maternal fetal arayüzde immün toleransın ek düzenleyicileri, düzenleyici T hücrelerini (Tregs) içerir. Tregs, enflamatuar immün yanıtı sönmeyen ve bu şekilde fetüsün korunmasında yardımcı olabilen CD4 T hücre alt grubundandır. Bu hücreler preeklampsisi olan gebelerin plasenta yatağında ve sistemik dolaşımında azalmış olarak izlenmektedir (45). Preeklampside paternal ve maternal genler arasındaki çatışmanın, NK hücre aktivitesi artış, azalmış Tregs ve immün cevabın diğer mediatörlerinin yolu ile anormal plasental implantasyonu indüklediğini düşündürmektedir. Preeklampşik gebelerin plasental yataklarından alınan

biyopsilerde, desidual dokuda dendritik hücre infiltrasyonunun artmış olduğu izlenmiştir (46). Bu durumun anormal implantasyona veya fetal antijenlere karşı değişen maternal immünolojik cevaba yol açarak desidual seviyede maternal ve fetal antijenlerin prezentasyonunda değişikliğe yol açması olasıdır. Bu teori için kesin kanıtlar yetersizdir. Maternal NK hücreleri ve fetal HLA-C haplotipi üzerindeki doğal öldürücü hücre immünglobulin reseptörlerindeki (KIR) polimorfizmlerini inceleyen genetik çalışmalar, KIR-AA genotipi ve fetal HLA-C2 genotipi olan kadınların preeklampsi olma ihtimallerinin büyük ölçüde arttığını göstermiştir (47).

Bir başka bulguya göre preeklampitik gebelerde anjiyotensin-1 reseptörüne karşı agonistik antikörlerin arttığı gözlenmiştir. Bu antikor, hücre içi serbest kalsiyumu harekete geçirebilir ve preeklampside izlenen plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretiminin artmasını ve yüzeyel trofoblast invazyonunu açıklayabilir (48-51).

2.4.1.2. Genetik Faktörler

Preeklampsinin gelişmesinde genetik yatkınlığın olduğunu gösteren gözlemler aşağıda sıralanmıştır:

- Ailesinde preeklampsi öyküsü olan nullipar kadınlar, öyküsü olmayan nullipar kadınlara göre iki ila beş kat preeklampsi açısından daha risklidir (52-55).
- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçirmiş kadınlarda, geçirmeyenlere göre yedi kattan fazla risk artışı izlenmiştir (56).
- Önceki partneri preeklampsi olan bir erkek birlikteliği ile oluşan gebeliğin, önceki partneri normotansif olan bir erkek tarafından gebe kalan kadına göre preeklampsi riski daha fazladır (57).

sFlt-1 ve Flt-1 genleri kromozom 13 üzerinden taşınır. Trizomi 13 gibi bu kromozomun fazladan bir kopyasına sahip olan fetüsler, bu gen ürünlerinden

normal benzerlerine göre daha fazlasını üretmelidir. Öyle ki trizomi 13 olan bir fetüsü taşıyan annelerde preeklampsi insidansı, diğer tüm trizomilere veya kontrol gebe hastalara oranla daha fazladır (58). Büyük bir genom çapında ilişkilendirme çalışması, genom çapında önemli olan genetik bir risk varyantı tanımladı. Bu bulguda FLT13 lokusunun yakınındaki kromozom-1'deki değişikliklerin preeklampsi gelişimine neden olduğunu belirten kanıtlar sunmaktadır (59).

HELLP sendromu ile 12q'daki bir lokus bağlantılı olabilir. Ancak HELLP sendromu olmadan preeklampsi ile bağlantısı olmayabilir, böylelikle HELLP sendromundaki genetik faktörlerin preeklampside farklı olabileceğini düşündürür (60). 12q23'te, ekstrasvillöz trofoblast göçü için önemli olabilecek gen kümesini düzenleyen uzun kodlanamayan ribonükleik asitteki (RNA) değişiklikler HELLP sendromuna yol açabilen mekanizma ile ilişkilendirilmiştir (61).

2.4.1.3. Çevresel ve Maternal Faktörler

Bazı edinilmiş risk faktörlerinin preeklampsi riskini artırdığı tespit edilmiştir. Obezitenin (vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$) ve diyabetin ayrı ayrı 3.5 kat preeklampsi riski taşıdığı gözlenmiştir (62). Kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, obstrüktif uyku apnesi, antifosfolipid sendromu, anne yaşının 35 yaş üzeri olması, nulliparite, çoğul gebelikler, fetal hidrops, yardımcı üreme teknikleri preeklampsi ile ilişkilidir (16).

2.4.1.4. Enflamasyon

Normal term gebeliklerde görülen maternal enflamasyon belirtileri, preeklampside artmış olarak görülmektedir. Dolaşımda bulunan sınırsız trofoblast kalıntıları, maternal enflamasyona ve bazı maternal sendromların bazı özelliklerine katkı sağladığı düşünülmektedir (63, 64).

Maternal dolaşıma salınan plasental hücresiz DNA, preeklampsinin sistemik enflamatuvar yanıtını yönlendirebilir (65).

2.4.1.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres maternal-fetal arayüzde izlenir. Normal veya kusurlu plasenta gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin erken döneminde plasental kan akımının başladığı yer olan periferik villusun normal regresyonunun oksidatif stres ve apoptoz birlikteliğinden meydana geldiği düşünülmektedir (66).

Preeklampside pro-oksidan ve anti-oksidan mekanizmalar arasında dengesizlik olduğu görülmekte ve bu durum kusurlu spiral arter yeniden şekillenmesinden kaynaklanabilir. Bu hipotezi destekleyen bulgu ise, in vitro çalışmalarda izlenen iskemi ve reperfüzyon sonrası plasenta dokusunda reaktif oksijen türlerinin artmasıdır. Başka bir çalışmada, uterus perfüzyon basıncının azaldığı gebe sıçanlarda oksidatif stresin arttığı izlenerek bu hipotez desteklenmiştir. Oksidatif stresin önemli bir aracısı hemooksijenaz (HO) yoludur. HO, indüklenebilir bir izoformu olan HO1, kurucu izoformu olan HO2 ve bilinmeyen fonksiyona sahip izoform olan HO3 şeklinde bulunmaktadır. HO1 ve HO2 hem proteinini okside ederek biliverdin ve karbon monoksit üretir. Biliverdin antioksidan etkilere sahip olan bilirubine dönüştürülür. Karbon monoksit ise vazodilatasyon ve kardiyoprotektif dahil olmak üzere pleiotropik etkilere sahip bir sinyal molekülüdür (39). HO1'in plasenta gelişimini ve düzenlenmesini sağlayan endojen bir aracı olduğu 2000 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Araştırmacılar, insan plasental damarlarının perivasküler kontraktıl kılıfına HO1'in lokalize olduğunu, indüksiyonunun ise tümör nekroz faktörü aracılı hücrel hasarı azalttığını göstermiş ve bunun için transkripsiyonel profillenme ve immunhistokimya kullanmıştır. Aynı zamanda HO1 proteini seviyesini normotansif kontrollerinin plasentaları ile karşılaştırıldığında, preeklampitik plasentada önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir (67).

Preeklampitik hastalardan elde edilen plasenta dokusunda endoplazmik retikulum stresi de izlenmiştir. Ancak endoplazmik retikulum stresinin, plasental hipoksinin sonucu mu veya plasental anormalliklerin gelişiminde rol oynayan bir neden mi olduğunu tespit edebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Aktive edici transkripsiyon faktör 3'ün azaltılmış ekspresyonunun, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) ve anti-anjiyogenik faktörlerin anormal plasental ekspresyonunu teşvik ederek preeklampsi gelişimine katkı sağladığı bildirilmiştir (39).

2.4.2. Evre 2: Maternal Sendrom

Preeklampside aynı zamanda annede meydana gelen bütün olayları maternal sendrom olarak adlandırılan yaygın etki de bulunmaktadır. Histolojik düzeyde incelendiğinde, preeklampsi ve eklampsi, çeşitli organ yataklarında yaygın endotelial lezyonlar ile karakterizedir (68).

İlk trimesterde, maternal sistemik dolaşımında önemli değişiklikler olur. Renal kan damarlarının çapı artar. Vazodilatör yanıt, renal plazma akışının ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) artmasına neden olur. Preeklampside ise derin sistemik vazokonstriksiyon ve GFR'de azalma görülür. Muhtemelen patolojik plasentadan salınan toksik faktörler nedeniyle maternal böbreklerde, karaciğer ve beyin endotelinde hücresel düzeyde yaygın hasar gelişir (2).

2.4.2.1. Glomerüler Endotelyozis

Glomerüler endotelyozis, preeklampitik kadınlarda görülen, bu kadınların böbrek biyopsilerinde saptanan karakteristik bir lezyondur. Bu durum patognomonik olarak kabul edilmiştir. Endotel hücresinin şişmesini, kapiller boşluk alanının yayılmasını, endotel fenestrasının obliterasyonunu içermektedir (69). Çoğu trombotik mikroanjiyopati vakalarında tromboz izlenirken, glomerüler endotelyoziste tipik değildir. Bununla birlikte, tromboz görülen şiddetli preeklampsi vakalarında sıklıkla süperempoze preeklampsi olmayan trombotik mikroanjiyopati veya HELLP sendromu düşünülmelidir (70). Bazı kanıtlar,

proteinürinin entotel bozulmasının bir sonucu olduğunu veya endotel glikokaliksin kaybına bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte preeklampside izlenen podositüri de proteinüri gelişimine katkıda bulunabilir. Proteinüri kesin mekanizmasını anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (39).

2.4.2.2. Anjiyogenik Faktörlerde Dengesizlik

Maternal sendromun etyolojisinde, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara göre dolaşımdaki anjiyogenik faktörlerin dengesizliği preeklampsinin patolojisinde rol oynamaktadır. Maternal endotel disfonksiyonunu, plasentada üretimi gerçekleşen ve maternal dolaşıma geçen anti-anjiyogenik faktör sFLT-1'in aşırı seviyesi etkiler. Maternal endotel disfonksiyonu ise preeklampsi belirti ve semptomlarına neden olur. sFLT-1, pro-anjiyogenik faktör olan VEGF ve PIGF'e bağlanan membrana bağlı VEGF reseptör 1'in (VEGFR-1) çözümlenir bir ek varyantıdır. Bu sebeple, sFLT-1 bir ligand tuzağı olarak işlev görür, ligand aracılı anjiyogenik sinyalleşmeyi hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile antagonize eder. İnsanlarda yüksek maternal sFLT-1, preeklampsinin daha şiddetli olan formlarıyla ilişkili bulunmaktadır. Yüksek plazma sFLT-1/PIGF oranı ise hastalığın şiddetinin ve olumsuz sonuçlarının güçlü bir belirteçidir (39).

Plasentada üretilen diğer faktörler, antianjiyogenik ortamı indüklemek amacıyla sFLT-1 ile sinerjik çalışırlar. Antianjiyogenik faktör olan sEng, vaskülatürde TGF- β sinyal yolağını inhibe ederek etki eder. Fetal büyüme kısıtlaması, serebral ödem, trombositopeniyi içeren ciddi preeklampsiyi indüklemek için sFLT-1 ile birlikte hareket ettiği kemirgenlerde doğrulanmıştır (71, 72). sEng preeklampsi ve eklampside yüksek miktarda eksprese edilir (73, 74). Bununla beraber TGF- β , sinyal yolağını inhibe ederek endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini zayıflatabilir ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olabilir (75, 76).

Preeklampside izlenen hipertansiyona, renin-anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aracılık etmemektedir. Çünkü preeklampsi ile normal gebelikler karşılaştırıldığında renin, anjiyotensin II (Ang II), aldosteron seviyeleri preeklampitik gebelerde daha düşüktür (77). Preeklampside düşük RAAS komponent seviyelerine rağmen hipertansiyona bağlı komplikasyonlar iki kat daha fazladır. İlk olarak, normal gebeliklerde anjiyotensin I reseptörü (AT1R), reaktif oksijen türleri tarafından down regülasyona uğrar. Preeklampside ise AT1R, bradikinin reseptörü B2 ile birleşerek Ang II'nin presör etkilerini artıran bir heterodimer oluşturur (78). İkinci olarak, plasental hipoksi AT1R'ye karşı antikor üretimini sağlar. Bu da endotelin-1'in aktivasyon yolu ile vazokonstriksiyona neden olur, dolaşımdaki Ang II'ye karşı duyarlılığı artırır ve sFlt-1 ve sEng üretimi artar. Preeklampside hemokonsantrasyonu düzeltmek amacı ile sempatik sinir sistemi; RAAS ve endotelin-1 aktivasyonu, tromboksan A1 ve endotelinler gibi vazokonstiktörleri artırır. Prostaglandin ve nitrik oksit gibi vazodilatörleri de azaltarak yoğun vazokonstriksiyon geliştirir. Bu bozukluklar endotel disfonksiyonu gelişimine neden olur, oksidatif sistem ve endotel bağımlı vazodilatasyonu azaltır (16).

Preeklampside baş ağrısı, görme bozuklukları, posterior reversibl ensefalopati sendromu, nöbet, hemorajik inme gibi nörolojik sorunlar da izlenir (16). Karakteristik baş ağrısı ise progresif, bilateral (frontal veya oksipital), görsel değişikliklerle ilişkili, zonklayıcı, daha yüksek kan basınçları ile artan ağrı, fiziksel aktivite ile şiddetlenen ve ilaçlara yanıt vermeyen bir semptomdur (79). Preeklampside baş ağrısının patofizyolojik bir teorisi, VEGF ve TGF- β blokajıyla birlikte koroid pleksusta fenestra kaybı gelişmesi, endotel hücre instabilitesi ve periventriküler ödem ile sonuçlanmasıdır (80). Görme bozuklukları ise retinopati, retina dekolmanı veya kortikal körlüğe bağlı olarak oluşabilir. Tipik olarak da doğum sonrasında normale döner (16, 81) Hipertansif retinopati, yüksek kan basıncına bağlı olarak retinada gerçekleşen mikrovasküler hasarın sonucu olarak ortaya çıkar (82). Preeklampside gelişen anjiyogenik faktörlerin dengesizliği durumunda ciddi vasküler spazm gelişir (82, 83). Hipertansif retinopati ve santral seröz koryoretinopatide doğumla birlikte subretinal sıvının

spontan rezolüsyonu gelişir. Genellikle iyi sonuçlarla beraber bu durumlar doğum için acil endikasyon değildir (83).

2.5. Preeklampsinin Öngörülmesi

2.5.1. Klinik Yaklaşım

Tüm gebe kadınlar preeklampsi riski altındadır ve taranmalıdır. Preeklampsi riskinin artması ile ilişkili durumlar değerlendirilmeli ve kan basıncı ölçümleri rutin olarak preeklampsi için tarama aracı olarak kullanılmalıdır (89).

2.5.1.1. Yüksek Riskli Gebeliklerin Belirlenmesi

Preeklampsi taramasına yönelik mevcut yaklaşım, annenin demografik özelliklerinden ve tıbbi öyküsünden risk faktörlerini belirlemektir. Zaman içinde gelişen iki adet temel öneri bulunmaktadır. Birleşik Krallık'ta bulunan NICE yönetmeliğine göre, herhangi bir yüksek risk faktörüne sahip olmak (önceki gebelikte hipertansiyon öyküsü, kronik hipertansiyon, kronik renal hastalık, diyabetes mellitus veya otoimmün hastalık) veya herhangi iki orta derece risk faktörüne sahip olmak (nulliparite, yaş ≥ 40 yıl, BMI ≥ 35 kg/m², ailede preeklampsi öyküsü, iki gebelik arası >10 yıl) preeklampsiyi öngörür (84). ABD'de ise ACOG, erken başlangıçlı preeklampsi öyküsü ve 34. gebelik haftasından önce doğum öyküsü olan veya preeklampsi ile komplike birden fazla gebeliği olan kadınlar için ilk trimester sonlarında düşük doz aspirin kullanımını öneren bir rapor yayınladı (85). NICE ve ACOG tarafından önerilen bu yaklaşımlar, her bir risk faktörünü, ilave tespit oranı ve pozitif tarama oranı ile ayrı bir tarama testi olarak ele alınır. Maternal risk faktörlerinin tanınması, klinik uygulamada risk altındaki kadınların belirlenmesinde yararlı olabilse de, preeklampsinin etkili bir şekilde öngörülmesi için yeterli değildir (86). Pandemi süresince, gebelikte Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu da artmış preeklampsi riski ile ilişkilendirilmiştir (87).

2.5.1.2. Doğum Öncesi Düzenli Kan Basıncı Takibi

Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTP) tüm gebelerin preeklampsi için risk altında olduğu ve bu sebeple gebelik süreci boyunca tüm ziyaretlerinde kan basıncı ölçülerek taranmasını önermektedir (88). Kan basıncı ölçümü preeklampsinin tanınması ve perinatal ve maternal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir (89).

2.5.2. Araştırma Yaklaşımları

2.5.2.1. Tarama Testleri

Preeklampsi tanısı konmuş hastalardan elde edilen verilere göre, preeklampsi gelişme riski yüksek olan bireylerin alt gruplarını tespit etmek için çok çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri önerilmiştir. Obstetrik popülasyonda preeklampsi prevalansı düşük olduğu için, hastalığın gelişimini tahmin etmek veya dışlamak için bu testlerin çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması gerekmektedir. Mevcut testleri değerlendiren çalışmaların sistematik incelemeleri ve uzman görüşü, genel olarak bu testlerin gebeleri taramak için yeterince yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı ve mevcut çalışmaların genel metodolojik kalitesinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır (84, 89-97).

Plasental Büyüme Faktörü: PIGF; trofoblastik hücreler tarafından salgılanır. Anjiyogenik VEGF ailesinin bir parçası olan PIGF, glikosile dimerik glikoproteindir. Gebelik sırasında artan VEGFR-1'e bağlanır. Hem vaskülojenik hem de anjiyogenetik fonksiyonlara sahiptir. Anjiyogenetik fonksiyonunun normal gebelikte rol oynadığı tahmin edilmektedir. PIGF veya inhibitör reseptörlerinin seviyelerindeki değişiklikler preeklampsi gelişiminde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda preeklampsi saptanan gebelerin ilk trimester PIGF konsantrasyonlarının düşük olduğu izlenmiştir (84). Bu biyobelirteç tek başına hem erken hem de geç başlangıçlı preeklampsinin tanımlanması için %10 yanlış pozitif oranıyla, sırasıyla %55 ve %33'lük bir tespit

oranına sahiptir (98). Spesifik olarak, tek başına maternal PIGF konsantrasyonları, erken başlangıçlı preeklampsinin öngörülmesi için %9 yanlış pozitif oranıyla %56'lık bir saptama oranına sahiptir (99).

Gebelikle ilişkili Plazma Proteini-A (PAPP-A): PAPP-A, plasental büyüme ve gelişmede önemli rol oynayan, sinsityotrofoblast tarafından salgılanan, metalloproteinaz insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağlayıcı bir proteindir. IGF'lerin mitojenik fonksiyonunu artırır. Preeklampsinin, muhtemelen hücresele düzeydeki görevlerini yerine getirmek için bağlanmamış IGF'lerin azalmasından dolayı PAPP-A seviyesi dolaşımda düşük saptanmıştır. PAPP-A, trizomi 21, 18, 13 taramasında kullanılan bir biyobelirteçtir. Öploid gebelerde preeklampsili kadınların %8-23'ünde <5th persentil (0,4 MoM) PAPP-A MoM değeri mevcuttur. Bu nedenle tek başına PAPP-A değeri doğru prediktif bir test değildir (84).

Uterin Arter Pulsatilite İndeksinin (UTPI) Ölçümü: Normal gebeliklerde, ikinci trimesterde uterin arter vasküler direncinde azalma tanımlanmıştır. Preeklampsi ve/veya fetal gelişme geriliği olan gebeliklerde sıklıkla dirençte azalma olmaz ve bu durumda sistolik hız, direnç ve pulsatilite indekslerinde (RI, PI) önemli bir artış izlenir (100).

UTPI ölçümü için uterusun sagittal kesiti alınır, servikal kanal ve internal servikal os görüntülenir. Daha sonra transdüser orta hatta tutularak hafifçe yana yatırılır, serviksin kenarı boyunca her bir uterin arteri ve internal os seviyesinde uterusu tanımlamak için renkli akış haritası kullanılır. Darbeli doppler örnekleme aralığı tüm damarı kapsayacak şekilde 2 mm'ye ayarlanmış olarak kullanılmalıdır ve insonasyon açısının 30°'den az olmasına dikkat edilmelidir. Üç benzer ardışık dalga elde edildiğinde UTPI ölçülür ve bilateral arterlerin ortalama UTPI değeri hesaplanır. Bu biyofiziksel belirteç, uteroplazental dolaşımın değerlendirilmesi için yararlı, invaziv olmayan yöntemdir. Uterin arterlerde akışa karşı sürekli yüksek empedans, anormal uteroplazental dalga akış hızı şeklinde kendini gösteren zayıf plasentasyonun kanıtıdır (101). Lees

ve arkadaşları 23. gebelik haftasında ölçülen PI değerinin 95th persantil üzerinde olması, zayıf fetal büyüme, plasenta dekolmanı, preeklampsi ve fetal ölüm ile güçlü bir ilişkisi olduğunu gösterdi. Bir tarama testi olarak kullanılması muhtemelen bireysel risk değerlendirmesi ve yakın izlem ve doğum planı gerektiren hastaların seçimine yardımcı olacaktır (102).

Doppler tarafından elde edilen ortalama uterin arter PI, erken ve şiddetli preeklampsi ve fetal gelişme geriliği geliştirecek hastalarda anlamlı derecede yükselmiş olsa da, bu testin bağımsız bir tarama aracı olarak doğruluğu, düşük duyarlılık ve pozitif prediktif değeri ile zayıftır. Maternal özellikleri, maternal öyküyü ve diğer biyofiziksel ve biyokimyasal belirteçleri birleştiren öngörücü algoritmaların bir parçası olarak kullanımı, daha yüksek tespit oranı ve kabul edilebilir yanlış pozitif oranları ile daha umut vericidir (100).

2.6. Preeklampsinin Önlenmesi

Günümüzde preeklampsinin önlenmesi, yüksek riskli hastaların erken tanınması, izlenmesi ve farmakolojik profilaksiye dayanmaktadır. Düşük doz aspirin, vasküler prostasiklin seviyeleri üzerinde minimum etki ile plasental tromboksan A2 sentezinin inhibisyonu yoluyla preeklampsi gelişmesini önlemek veya geciktirmek için yaygın olarak kullanılan ajandır. Preeklampsi, yetersiz prostasiklin (vazodilatör) ve yüksek tromboksan (trombosit agregasyonunu simüle eden vazokonstriktör) üretimi ile ilişkilidir (5). Suboptimal trofoblastik invazyonun, anjiyogenik ve anti-anjiyogenik proteinlerin dengesizliğine yol açtığını, sonuçta yaygın inflamasyona ve endotel hasara, artmış trombosit agregasyonuna ve plasenta enfarktüsleri ile trombotik olaylara neden olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Bu nedenle aspirinin inflamasyon ve trombosit agregasyonunun inhibisyon etkisi ile preeklampsiyi önlemek ve tedavi etmek için yararlı olabileceği düşünülmüştür (10). Altmış denemeden elde edilen (N=36.716 kadın) verileri içeren 2019 Cochrane incelemesi, antiplatelet ajan kullanımının proteinüri gelişen preeklampsi riskini %18 (RR=0,82, 95% CI=0.77-0.88) oranında azalttığı sonucuna varmıştır (103). ACOG, gebeliğin 12-28

haftaları arasında ideal olarak 16 haftadan önce günde 81 mg aspirin başlanmasını ve doğuma kadar devam edilmesini önerir. NICE ise yüksek riskli olan gebelerin 12. gebelik haftasından doğuma kadar günlük 75-100 mg aspirin almalarını önermektedir (5). ACOG 2020 kılavuzuna göre klinik risk faktörleri ve aspirin kullanımı Tablo 3'te gösterilmiştir (11).

Tablo 2.3. Preeklampsinin klinik risk faktörleri ve aspirin kullanımı

Risk Düzeyi	Risk Faktörleri	Öneri
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Özellikle olumsuz bir sonucun eşlik ettiği preeklampsi öyküsü • Çoğul gebelik • Kronik hipertansiyon • Tip 1 veya 2 diyabet • Renal hastalık • Otoimmün hastalık 	- Bu yüksek risk faktörlerinden bir veya daha fazlası varsa düşük doz aspirin önerin.
Orta	<ul style="list-style-type: none"> • Nulliparite • Obezite ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) • Preeklampsi aile öyküsü (anne ya da kız kardeş) • Sosyodemografik özellikler (Afroamerikan ırkı, düşük sosyoekonomik durum) • Yaş ≥ 35 • Kişisel geçmiş öyküsü (örn. düşük doğum ağırlığı veya küçük gebelik yaşı, kötü obstetrik öykü, 10 yıldan fazla gebelik aralığı) 	- Bu orta risk faktörlerden birden fazlasına sahipse düşük doz aspirin önerin.
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> • Komplike olmayan term doğum öyküsü 	- Düşük doz aspirin önermeyin.

Çoğul gebeliklerde ise, tekil gebeliklere oranla preeklampsi gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Dikoryonik ve monokoryonik ikiz gebeliklerde preterm preeklampsi için sırasıyla 8.7 ve 9.1 rölatif risk bulunmaktadır. Bununla birlikte çoğul gebeliklerin diğer endikasyonlarla erken doğum olasılığı daha yüksek olduğu için, aynı gebelik haftasındaki ikiz ve tekil gebelikler için yapılan karşılaştırmada bu göreceli riskler hafife alınmaktadır. Profesyonel kuruluşların kılavuzları, çoğul gebeliği preeklampsi için risk faktörü olarak görmekte ve bu nedenle profilaktik aspirin önermektedir (10).

Kalsiyum ve antioksidanlar gibi çok sayıda önleyici olabilecek takviyeler incelenmiştir. Hatta bazıları randomize kontrollü çalışmalarda incelenmiş ve büyük ölçüde hayal kırıklığına sebep olmuştur. Diüretikle veya diüretiksiz düşük tuzlu bir diyet uygulaması, preeklampside hipertansiyon ve ödem varlığında yararlı olabileceği düşünülse de kanıtlar aksini düşünmüştür (80). Büyük bir tarihsel incelemede, tuz kısıtlamasının preeklampsiyi önlemede yardımcı olduğuna dair güçlü bir kanıt bulunamamıştır. Düşük tuzlu bir diyetin (≤ 50 mmol sodyum/gün) normal diyete karşı yapılan randomize kontrollü bir çalışmada diastolik kan basıncında, hipertansiyon için başvuruda ve obstetrik sonuçlarda bir fark görülememiştir (104). Diüretik kullanımı açısından yapılan 9 randomize çalışmanın bir meta-analizinde ise, diüretiğin ödem ve hipertansiyon insidansını azaltmasına rağmen preeklampsi insidansını azaltmadığı gösterilmiştir (105). Bu nedenle tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı önerilmemektedir (80).

Kalsiyum takviyesi fikri, kalsiyum alımı ile anne kan basıncı ve preeklampsi arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren epidemiyolojik verilerden ortaya çıkmıştır. Plaseboya karşı 2 gr elemental kalsiyum alan hastalarda hipertansif bozukluklarda azalma gösteren bir büyük randomize kontrollü çalışma (odds oranı, 0,63; 95 güven aralığı [CI], 0.44-0.90) düşük kalsiyum alımı olan ülkelerde yürütülmüştür. Birleşik Devletler'de yapılan çalışmada 4.589 nullipar hastayı plaseboya karşı 2 gr kalsiyum alacak şekilde randomize eden bu çalışma, preeklampsi insidansı ve yüksek kan basıncı ölçümlerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yürütülen tamamlayıcı bir çalışmada ise 8.000'den fazla hastayı 1,5 gr kalsiyum veya plasebo alacak şekilde randomize etti. Preeklampsi oranında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, maternal morbidite ve neonatal mortalitenin şiddetinde bir azalma izlenmiştir (80).

Preeklampsinin patofizyolojisinin kısmen oksidan ve antioksidan aktivite arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı da düşünülmektedir. Antioksidaz aktivitenin kaynağı ise süperoksit üreten enzim olan fonksiyonel nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz barındıran plasenta gibi

görülmektedir. Erken başlangıçlı preeklampsi olan gebelerde, geç başlangıçlı olanlara kıyasla daha yüksek süperoksit üretimi olduğu görülmüştür. Antioksidan vitamin E'nin NADPH oksidaz aktivasyonunu ve enflamatuvar yanıtı etkilediği bilindiğinden, preeklampsiyi önleme potansiyeli olduğu öngörülmüştür. Ayrıca C vitamininin E vitamini ile sinerjik olarak çalıştığı bilinmektedir. Bu hipotez iyi yürütülen birkaç randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda doğrulanmamıştır (80). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1.365 hastayı plaseboya karşı günlük 1000 mg C vitamini artı 400 uluslararası birim E vitamini verilen randomize kontrollü bir çalışmada preeklampsi veya diğer maternal veya fetal sonuçlarda hiçbir fark bulunamamıştır (106). 14-22. gebelik haftaları arasında 2.410 gebeyi kaydeden bir çalışmada ise yine preeklampsi oranında bir farklılık gösterilmemiş olup, tedavi kolunda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sayısında artış tespit edilmiştir. Ayrıca Rumbold ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise hipertansif komplikasyonlar tedavi alanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Artan olumsuz kanıtlar da göz önüne alındığında preeklampsiyi önlemek için takviye C ve E vitaminleri önerilmemektedir (80).

2.7. Preeklampsi Komplikasyonları

2.7.1. Akut Maternal Komplikasyonlar

Annede hipertansif gebeliğin kısa dönem komplikasyonları, serebral kanama ve nöbetler dahil olmak üzere serebrovasküler komplikasyonlar, böbrek yetmezliği ve pulmoner ödem gibi kardiyovasküler komplikasyonlardır. Gebelik öncesi kronik hipertansiyonu olan ve son organ hasarı gelişen kadınlar, pulmoner ödem, hipertansif ensefalopati, retinopati, beyin kanaması ve akut böbrek yetmezliği riski altındadır. Gelişebilecek akut komplikasyonlar Tablo 2.4'te belirtilmiştir (107).

Tablo 2.4. Gebelikte hipertansif bozuklukların akut maternal komplikasyonları

Organ Sistemi	Klinik Belirti ve Semptomları
Kardiyovasküler	<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Pulmoner ödem• Azalmış kardiyak output
Renal	<ul style="list-style-type: none">• Düşük glomerüler filtrasyon hızı• Proteinüri• Kortikal nekroz
Hepatik (HELLP sendromu)	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek karaciğer enzimleri• Hepatik disfonksiyon• Subkapsüler kanama• Hepatik rüptür
Merkezi sinir sistemi	<ul style="list-style-type: none">• Serebral kanama• Baş ağrısı/bulanık görme• Skotom• Kortikal körlük• Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu• Nöbet

2.7.1.1. Kardiyak Disfonksiyon

Normal gebeliğin ilk iki trimesterinde kalp debisi %30 ila %50 artar ve 20. haftadan sonra platoya ulaşır. Kalp debisindeki artış ise kalp hızı artışı, plazma hacminde %50 artış ve intravasküler hacmi telafi etmek için geçici sol ventriküler hipertrofisi ile gerçekleştirir. Bu değişiklikler doğum sonrası düzelmektedir. Preeklampside ise bozulmuş plasentasyonun yarattığı daha yüksek vasküler dirençten kaynaklanan artan art yük, sol ventrikülün yeniden şekillenmesinin bozulmasına yol açar. Bu durum konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ile hafif-orta derecede izole sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile sonuçlanır (108). Bir çalışmada akut preeklampsili kadınlarda ekokardiyografik bulgular incelenmiş, daha yüksek sağ ventrikül sistolik basınçları, artmış sol atrium boyutu, artmış sol ventrikül duvar kalınlığı, diyastolik disfonksiyon ve artmış sol ventrikül dolum basınçları bulunmuştur (109). Başka bir çalışmada kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme kullanılmış ve preeklampsisi

olmayan postpartum kadınlar ile karşılaştırıldığında, preeklampsili kadınlarda sol atrial genişleme tespit edilmiştir (110). Gebeliğin hipertansif bozuklukları, gebeliğin ciddi bir komplikasyonu olan peripartum kardiyomiyopati riskini artırır (19).

Preeklampside pulmoner ödem doğum öncesi ve sonrası gelişebilir ve nadir olarak görünmektedir (%0,6-0,7). Genel olarak preeklampside pulmoner ödemin dört bileşeni vardır: Artmış vasküler geçirgenlik, kardiyak disfonksiyon, kortikosteroidler/tokolitikler, iyatrojenik hacim yüklenmesi. Diyastolik disfonksiyon ve artmış vasküler direncin kombinasyonu, pulmoner damarlardaki hidrostatik kuvvetleri artırır. Preeklampsili kadınlarda prematürenin neonatal komplikasyonlarını azaltmak için uygulanan kortikosteroidlerin uygulanması, maternal pulmoner ödem ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte bu hastalar genellikle tokolitik veya magnezyum sülfat tedavisi almakta ve bu da hangisinin pulmoner ödeme yatkınlık oluşturduğunun bilinmesini zorlaştırmaktadır (16).

2.7.1.2. Renal Disfonksiyon

Preeklampside renal disfonksiyon, serum kreatinin değeri >1.1 mg/dL veya başlangıç kreatinin değerinin iki katına çıkması olarak tanımlanır (111). Preeklampside renal kan akışı ve glomerüler filtrasyon hızı sıklıkla azalır. Bu hastaların böbrek biyopsisinde izlenen değişiklikler, diffüz fibrin birikimini, endotel şişmeyi, podosit kaybını ve kapiller alan kaybını (glomerüler endotelyoz) içerir. Glomerüler filtrasyon bariyerinin düzensizliği, glomerüler endotelyoz ortamında meydana gelir.

Preeklampside artan proinflamatuvar sitokinler, endotel hücreleri ve lökositler tarafından doku faktörü ekspresyonunu daha da uyarır. Hasarlı endotel hücreleri pıhtılaşmayı daha da indükler ve prostaglandin ve nitrik oksit seviyeleri düştükçe pıhtılaşma önleyici yeteneğini kaybeder. Bu da böbreklerde trombotik mikroanjyopatiye yol açar. sFlt-1 ve RAAS sistemini içeren hipertansiyonu tetikleyen mekanizmalar daha sonra hipertansiyon, kronik

böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı riskini artıran böbrek fonksiyon bozukluğuna ve akut böbrek hasarına zemin hazırlar (16).

2.7.1.3. Hepatik Disfonksiyon

Preeklampside hepatik disfonksiyon, transaminazların normal değeri üst sınırının ≥ 2 katı olması ve kalıcı şiddetli sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik hassasiyet olarak tanımlanır (111). AST periportal nekroz ile ilişkili olduğu için preeklampside genellikle ALT değerinden daha yüksektir (112). Preeklampsi ayrıca laktat dehidrogenazda yükselmeye ve hepatik sentez fonksiyonunda değişikliklere neden olarak protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojende anormalliklere neden olur. Karaciğer yetmezliği, hepatik rüptür meydana gelebilir. Her ikisi de hepatik mikro dolaşımın bozulmasına ve hepatosellüler nekroza neden olan endotel disfonksiyonu ile bağlantılıdır. VEGF'nin sFlt-1 antagonizmasından kaynaklanan azalmış endotelial nitrik oksit sentez ekspresyonu da karaciğer fonksiyon bozukluğuna ve trombositopeniye yol açar. Preeklampside hepatik disfonksiyonu saptamak ve ölçmek, uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (16).

2.7.1.4. Nörolojik Disfonksiyon

Gebeliğin hipertansif bozukluklarından kaynaklanan nörolojik disfonksiyonun ana sınıflandırması patofizyolojiye dayanmaktadır. Frontal baş ağrısına neden olan frontal kortekste, görme bozuklukları ve merkezi körlüğe neden olan oksipital kortekste ve konuşma kaybına neden olan broca bölgesinde meydana gelen vazokonstriksiyon, nörolojik disfonksiyona neden olur. Serebrovasküler olaylar, damar duvarında mekanik yırtılma veya bozulmaya neden olan serebral vazospazm, hipoksemi kaynaklı vasküler hasar ve sistolik hipertansiyondan da meydana gelebilir. Yüksek gelirli ülkelerdeki çalışmalardan elde edilen istatistiksel verilere göre hipertansiyona bağlı anne ölümlerinin yaklaşık %50-70'inin serebrovasküler olaylardan kaynaklandığı gösterilmektedir.

Beynin mikro damarlarındaki vazokonstriksiyon ve hipoksemi, nöronal hücre hasarına neden olur. Hücre içi sodyumun anormal salınımı, elektrik impuls oluşumunu etkiler. Motor korteks, eklampside ortaya çıkan konvülsiyonlarla sonuçlanan bu tür hücresel yaralanmalara karşı savunmasız görünmektedir. Bazı hastalarda, eklampsinin başlangıcından önce şiddetli kalıcı baş ağrısı ve görme bozuklukları gelişir. Eklampsi ile ilişkili nöbetler ve değişen mental durum her zaman olmasa da sıklıkla hipertansif ensefalopati ile ilişkilidir. Eklampsi, nöbet aktivitesinden kaynaklanan hipoksik iskemik beyin hasarı ve serebral hemoraji riskleri nedeniyle morbidite artışı ile ilişkilidir (113).

2.7.2. Uzun Dönem Maternal Komplikasyonlar

Preeklampsiyi doğumdan sonra tamamen düzelecek bir hastalık olarak görmek doğru değildir. Doğumdan onlarca yıl sonra önemli uzun vadeli sonuçlar olduğunu öne süren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Bu sonuçların ise preeklampside doğumdan sonra uzun süre devam eden endotel disfonksiyonunun doğrudan bir sonucu olup olmadığı veya bu kadınların ortak risk faktörleri nedeniyle uç organ hasarı geliştirmeye daha yatkın olup olmadığı belirsizdir. Farelerde yapılan deneysel çalışmalar preeklampsinin vasküler hastalık, ateroskleroz ve doğumdan sonra uzun süre devam eden enflamatuar yanıtla ilgili proteinlerin zenginleşmesine yol açtığını göstermektedir. Bu, preeklampsinin yalnızca alta yatan yatkınlığı ortaya çıkarmaktan ziyade kalıcı vasküler hasara yol açtığı fikrini desteklemektedir (17).

2.7.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kontrollü çalışmaların çok sayıda sistematik incelemesi, preeklampitik kadınlarda gelecekte kardiyovasküler hastalık riskini göstermiştir. Erken başlangıçlı preeklampsi, tekrarlayan preeklampsi ve erken doğum gerçekleştiren kadınlar en yüksek risk altındadır (114). Bir meta-analizde, preeklampitik gebeliği olan kadınlarda, 4.2 kat artmış kalp yetmezliği riski, 2.5 kat artmış koroner arter hastalığı riski, 1.8 kat artmış inme riski ve 39 yıla kadar takip süresi boyunca venöz tromboembolizm riskinin ise 2 kat arttığı

gösterilmiştir (115). Amerikan Kalp Derneği artık preeklampsinin kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu kabul etmektedir (116). Preeklampsi ayrıca postpartum veya sonrasında ortaya çıkabilen kardiyomiyopati için bir risk faktörüdür, ancak mutlak risk küçük (16,6 ila 17,3 vaka/100.000 kişi-yıl) görünmektedir (117). Kardiyovasküler hastalığın patogenezi, doğumdan yıllar sonra devam edebilen endotel disfonksiyonu, aşırı sempatik aktivite, inflamasyon, insülin direnci ve dislipidemiden kaynaklanabilir. Kardiyovasküler hastalık riskiyle ilgili farkındalık, kadınları obezite, sigara, dislipidemi gibi önlenabilir risk faktörlerini azaltmaya motive edecektir (17).

2.7.2.2. Diyabetes Mellitus

Preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyonu olan gebeler diyabet gelişimi için risk altındadır. Preeklampsi ve gestasyonel diyabeti olan kadınlarda bu risk ise daha yüksektir. Preeklampside görülen inflamasyon ve insülin direnci bu riske aracılık edebilir. Bu popülasyonda diyabet için düzenli tarama yapılmasına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (17).

2.7.2.3. Kronik Böbrek Hastalığı

Preeklampsi tanılı gebeler, özellikle doğumdan sonraki 5 yıl içerisinde kronik böbrek hastalığı gelişimi için riski altındadır (118). Ayrıca gelecekte son dönem böbrek hastalığı geliştirme konusunda küçük bir mutlak risk (20 yıl içinde %1) bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkta olduğu gibi kronik böbrek hastalığı ve preeklampsi için risk faktörleri örtüşür ve aynı zamanda bu kadınların gebelikten önce altta yatan subklinik böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip olmaları da mümkündür (17). Bir meta-analizde, preeklampsi kadınlarda doğumdan ortalama 7,1 yıl sonra mikroalbüminüri riskinin dört kat arttığını ve daha önce ciddi özellikler gösteren preeklampsi öyküsü olanlarda mikroalbüminüri riskinin sekiz kat arttığını göstermiştir (119). Kronik böbrek hastalığı veya akut böbrek hasarı olan hastalarda, normal böbrek fonksiyonuna döndükten sonra bile, olumsuz gebelik sonuçları ve preeklampsi riski artmaktadır (39).

2.7.3. Fetal Komplasyonlar

Preeklampsi, ölüm dahil olmak üzere bir dizi kısa ve uzun vadeli perinatal ve neonatal komplikasyonlarla (Tablo 2.5) ilişkilidir. Bunlar çoğunlukla doğum ağırlığı ve doğumdaki gebelik yaşı ile bağlantılıdır ve bu nedenle esas olarak erken başlangıçlı preeklampsiye dayandırılmaktadır (84).

Tablo 2.5. Kısa ve uzun dönem perinatal ve neonatal komplikasyonlar

Kısa süreli komplikasyonlar	Uzun süreli komplikasyonlar
• Fetal büyüme kısıtlaması	• Hipertansiyon
• Erken doğum	• Diyabetes mellitus
• İntrauterin fetal ölüm	• İşitme kaybı
• Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı	• Koroner arter hastalığı
• Doğum sırasında güven vermeyen fetal kalp hızı	• İnsülin direnci
• Oligohidramniyos	• Düşük IQ
• Düşük APGAR skoru	• Görme bozukluğu
	• Serebral palsi

Preeklampsi genellikle plasental lezyonlarla ilişkilidir. Altta yatan vasküler belirtiler ve oksidatif stres ve endotel hasarının varlığı, altta yatan hipoksi ve asidoz fetal büyüme geriliğine yol açabilir. Hipoksi varlığı ve fetal gelişme geriliği ile sık birliktelikler göz önüne alındığında, doğumdan önce ve doğum sırasında fetal distres insidansı da artmaktadır (84). Fetal büyüme kısıtlılığı ise gebeliklerde %30'a varan oranlarda görünmektedir. Preeklampşik gebelerin fetüsleri, hipoksik pulmoner hipertansiyona, erken kardiyovasküler hastalık gelişimine yatkındırlar. Jayet ve arkadaşları, preeklampsi tanılı kadınların bebeklerinin pulmoner arter basıncının, preeklampsi olmayan kadınlardan doğan bebeklere oranla %30 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Preeklampsi aynı zamanda, muhtemelen antianjiyogenik durum nedeniyle bronkopulmoner displazi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bronkopulmoner displazi insidansı, preeklampşik kadınlardan

doğan erken doğmuş bebeklerde, normotansif kadınlardan doğan bebeklere göre anlamlı derecede daha yüksektir (sırasıyla %38.5, %19.5) (1).

Preeklampside öngörü ve önleme ile dikkat edilmesi gereken en önemli komplikasyon ise intrauterin fetal ölümdür. Bu risk ise popülasyona, preeklampsinin ciddiyetine, komorbid faktörlerin varlığına bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir (120). Altında yatan nedenler arasında ise, akut ve kronik hipoksi, plasental yetmezlik, fetal gelişme geriliği ve plasenta dekolmanı yer alır. Preeklampside tek tedavi doğum olduğu için, preeklamptik annelerden doğan bebekler erken doğum riski altındadır. Erken başlangıçlı preeklampsisi veya şiddetli preeklampsisi tanılı olan gebelerde risk çok daha yüksektir. Preeklampsisi vakalarının yaklaşık %25'i, 37. gebelik haftasından önce doğar. Erken doğumların yaklaşık üçte birinin tıbbi endikasyonu bulunduğu ve preeklampsinin iyatrojenik erken doğumun primer endikasyonu olduğu tahmin edilmektedir. Prematüre doğan bebekler, term bebeklere kıyasla, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, intraventriküler kanama, nörogelişimsel bozukluklar dahil olmak üzere neonatal mortalite ve morbidite açısından daha yüksek risk altındadır (84).

Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, epilepsi ve zihinsel engellilik nörogelişimsel bozuklukların artmış riskleri preeklampsisi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, nedensellik derecesini ve nasıl ele alınacağını daha iyi belirlemek için bu ilişkilerin karışıklıklarının, mekanizmalarının rolünü anlamak için daha fazla kanıt ihtiyacı olduğu vurgulanmıştır (24).

2.8. Preeklampsisi Yönetimi

İlk değerlendirmede kapsamlı bir maternal ve fetal değerlendirmeye paralel olarak trombosit sayısı, tam kan sayımı, serum kreatinin, LDH, AST, ALT ve proteinüri değerlerine bakılmalıdır. Fetal değerlendirme, tahmini fetal ağırlık ve amniyon sıvı miktarı için ultrasonografik değerlendirmenin yanı sıra

antepartum fetal testlerini de içermektedir. Sonraki yönetim ise değerlendirme sonuçlarına ve gebelik haftasına göre olmalıdır. Doğum kararında maternal ve fetal riskler dengelenmelidir (11).

2.8.1. Antepartum Yönetim

Preeklampsinin antepartum yönetiminde amaç, nöbet profilaksisi ve hipertansiyon kontrolü yolu ile maternal güvenliğin sağlanmasıdır. Aynı zamanda doğum zamanlamasını da içeren kararlarla fetal riskin en aza indirilmesine odaklanmaktadır (5).

2.8.1.1. Şiddetli Özelliklere Sahip Olmayan Preeklampsisi Yönetimi

Serum laboratuvar testleri, fetüsün büyüme ve gelişimi takibi ve şiddetli özelliklerin gelişimi için gözetim ile birlikte anne ve fetüsün yakın takibini içermektedir. Hastanın klinik durumuna göre ayaktan veya yatarak tedavi edilebilir. Şiddetli özelliklerin gelişmesi, ciddi kan basıncı artışı veya anormal fetal gelişim varsa hastaneye yatırılıp doğum düşünülmelidir (121). Gestasyonel hipertansiyonu olan ve şiddetli özelliklere sahip olmayan preeklampsisi tanımlı gebelerde, sık maternal ve fetal değerlendirme ile birlikte 37+0/7 gebelik haftasına kadar bekleme yönetimi önerilmektedir. Fetal monitörizasyon, gebeliğin her 3-4 haftasında fetal büyümeyi değerlendirmek için ultrasonografi ve haftada en az bir kez amniyotik sıvı hacmi değerlendirmesinden oluşmaktadır. Ek olarak, haftada bir veya iki kez antenatal test önerilmektedir. Maternal değerlendirme ise, preeklampsinin şiddetli özelliklere sahip preeklampsiye dönüşmesini değerlendirmek için sık aralıklarla yapılmalıdır. Kan basıncının yakından takibi, trombosit sayısı, serum kreatinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin haftalık olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, hastalığın ilerlemesi endişe verici ise bu testler daha erken tekrarlanmalıdır. Proteinürinin ilk belgelenmesinden ve preeklampsisi tanısının konulmasından sonra, proteinürinin tekrar değerlendirilmesi gerekli değildir. Bekleme yönetimi ile proteinüri miktarının zamanla artması beklenen bir durumdur ve perinatal sonucu öngörmekle birlikte yönetimi de

etkilememektedir. Ek olarak gebelere şiddetli özelliklere sahip preeklampsi belirtileri hakkında sorular sorulmalıdır (örn, şiddetli baş ağrıları, görsel değişiklikler, epigastrik ağrı, nefes darlığı). Şiddetli özelliklere sahip olmayan preeklampsi tanısı mevcut ve gebelik haftası 37+0/7 ve daha fazlası ise tanı konulduktan sonra bekleme yönetimi yerine doğum önerilmektedir (11).

2.8.1.2. Şiddetli Özelliklere Sahip Olan Preeklampsi Yönetimi

Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi tanılı ve sık izlem gerektiren gebeler, hastaneye yatış için endikedir. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsinin klinik seyri, maternal ve fetal durumun ilerleyici bozulması ile karakterizedir. Bu nedenle 34+0/7 gebelik haftasında veya sonrasında, maternal stabilizasyon sağlandıktan sonra veya doğum eylemi/erken membran rüptürü saptandığında doğum önerilir. Geç preterm dönemde steroid uygulaması için doğum geciktirilmemelidir (11).

Gebelik haftası 34+0/7'den daha küçük, şiddetli özelliklere sahip preeklampşik gebelerde, maternal ve fetal durum stabil ise bekleme tedavisi düşünülebilir. Şiddetli özelliklere sahip preterm preeklampsinin bekleme tedavisine karşı doğumla ilgili iki randomize kontrollü çalışma, bekleme yönetiminin doğumda daha yüksek gebelik yaşı ve iyileştirilmiş yenidoğan sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (122). Bu gözlemler, bir Cochrane sistematik incelemesi ile yinelenmiştir (123). Mevcut sınırlı randomize veriler, şiddetli özelliklere sahip preterm preeklampsinin bekleme tedavisinin, gebeliği 1-2 hafta uzattığı, düşük maternal riske sahip olduğunu ve neonatal sonuçları iyileştirdiğini öne süren gözlemsel kanıtlarla tutarlıdır (124). Bekleme tedavisi, yakın maternal ve fetal izleme gerektirir ve laboratuvar testleri seri olarak yapılmalıdır. Bekleme yönetiminin amacı, annenin riskleri de göz önüne alınarak yenidoğan yararı sağlamaktır ancak yenidoğan sağkalımı beklenmiyorsa bekleme yönetimi önerilmemektedir. Bekleme yönetimi sırasında Tablo 2.6'da belirtilen bazı kriterleri içerebilen maternal ve fetal durumun kötüleşmesi

durumunda, maternal stabilizasyondan sonra herhangi bir zamanda doğum önerilir (11).

Tablo 2.6. Bekleme yönetimini engelleyen koşullar

Anne	Fetüs
<ul style="list-style-type: none">• Kontrolsüz kan basınçları (antihipertansif ilaca yanıt vermeyen $\geq 160/110$ mmHg)• Tedaviye dirençli baş ağrısı• Analjeziklere yanıt vermeyen tekrarlayan epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı• Visual semptomlar• İnme• Miyokardiyal enfarktüs• HELLP sendromu• Yeni veya kötüleşen böbrek fonksiyon testi• Pulmoner ödem• Eklampsi• Plasenta previa yokluğunda şüpheli akut plasental dekolman veya vajinal kanama	<ul style="list-style-type: none">• Anormal fetal test• Fetal ölüm• Maternal tanı anında yaşam beklentisi olmayan fetüs (örn. ölümcül anomali, aşırı prematürite)

2.8.1.3. Antihipertansif Yaklaşım

Gebelik sırasında farmakolojik tedavi, gebelik süresinin uzamasına izin vererek fetal gelişmeyi iyileştirirken, ciddi hipertansiyonun ilerlemesini ve maternal komplikasyonları önleyebilir (107). Gebelerde tedaviye başlama eşikleri, hedefler ve antihipertansif seçimleri gebe olmayanlara göre farklıdır.

Gebelikte acil olmayan endikasyonlar için hipertansiyon tedavisine yönelik kılavuzlar, tedaviye başlama eşğine göre farklılık göstermektedir. ACOG, sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg

olduğunda hipertansiyon tedavisini önermektedir. Kanada Gebelikte Hipertansif Bozukluklar Çalışma Grubu'na göre eşlik eden hastalığı olmayan gebelerde, sistolik kan basıncı 130-155 mmHg ve diyastolik kan basıncı 80-105 mmHg olarak hedefleyen tedavi önerilmektedir. Maternal komplikasyonları önlemek için 160/110 mmHg üzerindeki kan basıncı her zaman tedavi edilmelidir. Tedavi maternal ve fetal faktörlere göre bireyselleştirilmelidir ve hedef sistolik kan basıncı 130-150 mmHg, sistolik kan basıncı ise 80-100 mmHg olmalıdır. Kan basıncının düşme hızına dikkat edilmelidir. Kan basıncı, doku perfüzyonunun ve plasenta kan akışının otoregüle edildiği aralığın altına düşerse, fetal distres ve serebral veya miyokardiyal iskemi meydana gelebilir (1). Diyastolik kan basıncı 80 mmHg'nin altına düşerse antihipertansif ajanların dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir. Kabul edilebilir ajanlar arasında oral metildopa, labetalol, oksprenolol, nifedipin, 2. veya 3. sıra ajanlar olarak hidralazin ve prazosin bulunur (18).

Metildopa, gebe kadınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve uzun vadeli güvenliği belgelenmiştir. Metildopa 3 ila 6 saat içinde yavaş etkili bir ajandır ve santral α_2 blokeri olarak etki gösterir. Yan etkileri arasında azalmış zihinsel uyanıklık, salivasyon, kserostomi ve yüksek karaciğer enzimleri bulunmaktadır. Labetolol, hem α -adrenerjik hem de β -adrenerjik bloke edici aktiviteye sahip bir β blokerdir. Geleneksel β blokerlere kıyasla uteroplental kan akışını daha fazla koruyabilir (1). Maternal yan etkisi ise bronkokonstriksiyon, bradikardi, yorgunluk ve ortostatik hipotansiyondur. Nifedipin, kızarma, periferik ödem, refleks taşikardi ve baş ağrısı ile ilişkili olabilen bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeridir. Hipotansiyon ve nöromüsküler blokaj raporları nedeniyle magnezyum ve nifedipinin birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunmalıdır. Hidralazin, vasküler düz kasları gevşeten, doğrudan etkili periferik vazodilatördür. Yan etkileri arasında maternal hipotansiyon, refleks taşikardi, kusma, baş ağrısı ve göğüs ağrısı bulunmaktadır. Tiyazid grubu diüretiklerden volüm kaybı riski nedeniyle genellikle kaçınılmalıdır. Gebelikte kan basıncı kontrolü için kullanılan oral ajanlar Tablo 7'de listelenmiştir (111)

Tablo 2.7. Gebelikte kan basıncı kontrolü için kullanılan oral ajanlar

İlaç	FDA Gebelik Kategorisi	Etki mekanizması	Doz	Yan Etkiler
Labetalol	C	Non-selektif β bloker	200-1200 mg/gün (2-3 doza bölünmüş)	- Bronkospazm - Hipotansiyon - Fetal bradikardi
Nifedipin	C	Kalsiyum kanal blokeri	30-120 mg/gün	- Baş ağrısı - Flushing - Periferik ödem
Metildopa	B	α -2 agonist	500 mg-3 gr (2 doza bölünmüş)	- KCFT artışı - Depresyon
HCTZ	C	Diüretik	12.5-25 mg/gün	- Volüm kaybı - Hipokalemi
Metoprolol	C	Selektif β -1 bloker	25-200 mg/gün (2 doza bölünmüş)	- Bronkospazm - Hipotansiyon - Fetal bradikardi
Hidralazin	C	Periferik vazodilatör	50-300 mg/gün (2-4 doza bölünmüş)	- Hipotansiyon - Fetal trombositopeni

Kısaltmalar: KCFT, karaciğer fonksiyon testi; FDA, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi; HCZT, hidroklorotiyazid; mg, miligram

Kan basıncının hızlı bir şekilde düşürülmesi, intravenöz (IV) labetalol veya hidralazin kullanımıyla sağlanır. Oral nifedipin aynı zamanda gebelikte kan basıncının şiddetli yükselmesini önlemek için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. (111). Kan basıncının akut kontrolü için başlangıçta parenteral antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulabilse de bekleme yönetimine devam edildiğinde oral ilaçlar kullanılabilir. Bir yaklaşım, her 12 saatte bir oral 200 mg labetalol başlangıç rejimine başlamak ve gerektiğinde dozu her 8-12 saatte bir oral 800 mg'a çıkarmaktır (maksimum doz 2.400 mg/gün). İstenen kan basıncı hedefine ulaşmak için maksimum doz yetersizse veya yan etki nedeniyle doz sınırlıysa kısa etkili oral nifedipin kademeli olarak eklenebilir. Gebelikte acil kan basıncı kontrolü için kullanılan antihipertansif ajanlar Tablo 2.8'de listelenmiştir (11).

Tablo 2.8. Gebelikte acil kan basıncı kontrolü için kullanılan antihipertansif ajanlar

İlaç	Doz	Etki başlangıç süresi
Labetalol	10-20 mg IV, ardından her 10-30 dakikada bir 20-80 mg (maksimum toplam doz 300 mg) veya 1-2 mg/dk IV sabit infüzyon	1-2 dakika
Hidralazin	5 mg IV/IM, ardından 20-40 dakikada bir 5-10 mg IV (maksimum toplam doz 20 mg) veya 0.5-10 mg/sa sabit infüzyon	10-20 dakika
Nifedipin	10-20 mg oral, gerekirse 20 dk içinde tekrarlar, sonra her 2-6 saatte bir 10-20 mg (maksimum günlük doz 180 mg)	5-10 dakika

Kısaltmalar: IV, intravenöz; IM, intramusküler

2.8.2. İntrapartum Yönetim

Vajinal doğum (NVD) için doğum indüksiyonu genellikle verteks geliş olan fetüs ve başka obstetrik kontrendikasyonu olmayan stabil hastalarda önerilir. Sezaryen (C/S) oranı azalan gebelik yaşı ile birlikte artar (<28 hafta için %93-97, 28-32 hafta için %53-65, 32-34 hafta için %31-38) (121).

Doğum ve doğumun uygun yönetimine ek olarak doğum sırasında preeklampsili kadınların yönetiminde, hipertansiyon kontrolü ve nöbetin önlenmesi olmak üzere iki ana hedef bulunmaktadır (11).

2.8.2.1. Nöbet Profilaksisi

Eklampsi nöbetlerinin önlenmesi ve yönetimi, magnezyum sülfat verilmesine dayanmaktadır. Şiddetli özelliğe sahip preeklampsi tanılı kadınlarda magnezyum sülfat profilaksisi düşünülmelidir (19). Magnezyum sülfatın preeklampsili kadınlarda eklampsinin önlenmesinde fenitoin, diazepam veya nimodipinden daha üstün olduğu ve nöbet profilaksisi için tercih edilen ilaç olduğu gösterilmiştir (21). Etki mekanizması, vazodilatör etkisi, kalsiyum kanal blokajı, membran stabilizasyonu ve nörotransmitter aktivitesinde değişiklik gibi

teoriler ile tartışılmaya devam etmektedir (125). ACOG, ciddi özellikleri olmayan preeklampsili kadınlara magnezyum tedavisini önermemektedir çünkü eklampsiye ilerleme insidansı düşüktür ve bir preeklampsi vakasını önlemek için binlerce hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir (111).

IV magnezyum sülfat; eklampsi tedavisinde, ciddi özellikleri olan ve 24 saat içinde doğum beklenen preeklampside eklampsi profilaksisi için ve 34. gebelik haftasında doğum planlanan gebelerde fetal nöroproteksiyon için endikedir (126). Magnezyumun başlangıç yükleme dozu 15 ila 20 dakikada intravenöz 4-6 gr, idame dozu ise 1-2 gr/sa infüzyon şeklindedir. Magnezyum infüzyonu alan kadınlarda her 30 dakikada bir solunum hızı ve kan basıncı, saatte bir nabız ve idrar çıkışı, yükleme dozunun sonunda ve infüzyon sırasında her 2 saatte bir refleksleri kontrol edilmelidir (111). Magnezyum infüzyonu tipik olarak doğumun başlangıcında veya doğum indüksiyonunda veya sezaryen doğumdan önce başlatılır ve doğum sonrası 24 saat devam edilir (5).

Magnezyum sülfatın ideal dozu ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Literatürde bulunan 4,8-9,6 mg/dL (4-8 mEq/L) terapötik aralık bile şüphelidir. Nöbetler terapötik düzeyde bile meydana gelebilirken sıklıkla subterapötik magnezyum seviyeleri ile ilişkilendirilen 1 gr/sa infüzyon hızlarının kullanıldığı birkaç deneme eklampsi veya tekrarlayan konvülsiyonların oranını önemli bir şekilde azalttığını göstermiştir. Aynı zamanda sabit magnezyum seviyelerine antepartum dönemde postpartum döneme göre daha yavaş ulaşıldığı tespit edilmiştir. Daha büyük dağılım hacmi, daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) yeterli dolaşım düzeyine ulaşılması için gerekli dozaj ve süreyi etkilemektedir. VKİ yüksek (özellikle $>35 \text{ kg/m}^2$) olan hastalarda 4,5 gram IV yükleme dozu ardından 1,8 gr/sa magnezyum infüzyonu uygulandığında, antepartum magnezyum seviyesinin infüzyon başlangıcından sonraki 18 saat kadar subterapötik aralıkta kalabileceği bildirilmiştir. Venöz girişin sağlanamadığı durumlarda magnezyum sülfat intramusküler (IM) de uygulanabilir. Başlangıçta yükleme dozu 10 gr (her iki kalçaya 5 gr IM), ardından 4 saatte bir 5 gr uygulanabilir (11).

Magnezyum sülfatın olumsuz etkileri büyük ölçüde düz kas gevşetici etkisinden kaynaklanmaktadır. Serum magnezyum düzeyi 9 mg/dL (7 mEq/L) olduğunda derin tendon refleksi kaybolur, 12 mg/dL (10 mEq/L) düzeyinde solunum depresyonu, 30 mg/dL (25 mEq/L) düzeyinde kardiyak arrest meydana gelir. Magnezyum sülfatın neredeyse tamamı idrar yolu ile atıldığı için idrar çıkışı takibi de klinik izlemin bir parçasıdır. Böbrek fonksiyonu bozulursa, serum magnezyum seviyeleri hızla yükselir. Hafif böbrek yetmezliği (serum kreatinin 1.0-1.5 mg/dL) veya oligüri (4 saatten uzun süre 30 mL'den daha az idrar çıkışı) olan hastalarda, 4-6 gramlık yükleme dozunu yalnızca 1 gr/sa idame dozu takip etmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan vakalarda her 4 saatte bir serum magnezyum düzeyine bakılmalıdır. Serum düzeyi 9,6 mg/dL'yi (8 mEq/L) geçerse infüzyon durdurulmalı ve 2 saat ara ile serum magnezyum düzeyine bakılmalıdır. Serum seviyesi 8,4 mg/dL (7 mEq/L) altına düştüğünde infüzyon daha düşük bir hızla başlatılabilir. Solunum depresyonu riski taşıyan hastalarda trakeal entübasyon ve idrar çıkışını artırmak için IV furosemid ile birlikte 3 dakikada 10 mL IV %10 kalsiyum glukonat solüsyonu ile acil tedavi gerekebilir (11).

2.8.3. Postpartum Yönetim

Gebeliğe bağlı anne ölümlerinin yaklaşık yarısından fazlası doğum sonrası gerçekleşir. Doğum sonrası gerçekleşen inme sayısının ise yarısı, hastaneden taburcu olduktan sonraki 10 gün içerisinde meydana gelir (5). Doğum sonrası hipertansiyon ve preeklampsinin potansiyel komplikasyonları ciddidir ve yaşamı tehdit edebilir. Bu komplikasyonlar arasında eklamptik nöbet, inme, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği bulunmaktadır. Bu riskler doğumdan sonraki 4 hafta boyunca devam edebilir. Bu nedenle preeklampsili hastaların daha uzun süre yakından izlenmesine ve doğum sonrası hipertansiyon/preeklampsi belirti ve semptomlarına önem verilmiştir. Mevcut öneriler, doğumdan sonra başlangıçta düşen kan basıncının preeklampsi veya diğer hipertansif bozuklukları olan hastalarda, doğumdan 3-6 gün sonra artabileceğine dikkat çekmiştir (121). ACOG, hipertansif gebelik bozukluğu olanlarda doğum sonrası en geç 7-10 gün içinde kan basıncı

değerlendirmesinin yapılmasını önermektedir. Şiddetli hipertansiyonu olan hastalar postpartum 4-6 haftadaki rutin takibe ek olarak 72 saat içinde değerlendirilmelidir. Kronik veya gestasyonel hipertansiyon tanısı olan hastalarda kan basıncında, laboratuvar değerlerinde veya semptomlarda kötüleşme izlenebilir ve antihipertansiflerin dozlarının yükseltilmesi gerekebilir. Eklamptik nöbetlerin yaklaşık %50'si doğum sonrası ortaya çıkmaktadır. Hastaneden taburcu olmadan önceki 12-24 saat boyunca kan basıncı kontrolünün sistolik <150 mmHg olduğu kabul edilir (5).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın örneklemini Ocak 2011- Ocak 2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğumu gerçekleştiren preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon tanılı olgular oluşturmaktadır. Olgular hastane elektronik hasta kayıt sisteminden ve doğum kayıt defterlerinden geçmişe yönelik tarama yapılarak bulunmuştur. Çoğul gebeliği olan olgular ile HELLP sendromu tanısı olan olgular bu çalışmanın örneklemine dahil edilmemiştir. Bu bağlamda toplam 241 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların; yaş, gebelik, doğum ve gebelik kaybı sayıları, eşlik eden ikincil hastalıklarının bulunma durumları, ilaç kullanımları ve belirli laboratuvar parametreleri, yenidoğanların ise doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyeti, APGAR skorları Statistical Package for the Social Sciences (SPSS veri dizinleme paketi) üzerinde kayıt edilerek değerlendirildi. Genel istatistiksel ortalamalar ile sunulan bu özelliklerin tanı grupları arasında benzerlikleri veya farklılıkları uygun istatistiksel analiz yöntemleri uygulanarak hesaplandı.

3.1. Etik

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için gerekli olan etik kurul izni Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.12.2021 tarihinde gerçekleştirmiş olduğu toplantıda 2011-KAEK-27/2021-2100239894 onay numarası alınmıştır.

3.2. Grupların Oluşturulması

Çalışmaya dahil edilen olgular, 'preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve kronik hipertansiyon' tanı grupları altında ayrı ayrı sınıflandırılmıştır.

Preeklampsi grubu: Preeklampsi, gebeliğin 20.haftası ve sonrasında başlangıç gösteren, 4 saat ara ile iki kez ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya 1 kez sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olması durumudur. 24 saatlik idrarda 300 mg ve daha fazla protein veya protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ mg/dL veya dipstick +2 protein varlığı, proteinüri yokluğunda ise trombositopeni, böbrek yetmezliği, bozulmuş karaciğer fonksiyonu, pulmoner ödem, nörolojik bulgular ve fetal büyüme kısıtlamasından herhangi birinin yeni başlangıcının olması tanıyı desteklemektedir (16).

Eklampsi: Gebeliğin hipertansif bozukluğu bulunan kadınlarda diğer nedenlerle anlaşılamayan bir veya daha fazla tonik-klonik konvülsiyonun ortaya çıkması şeklinde tanımlanır (21).

Gestasyonel hipertansiyon: Gebeliğin 20. Haftasından sonra başlayan ve postpartum 12. haftada normale dönen, gebelik sırasında ilk kez ölçülen kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg, diyastolik ≥ 90 mmHg olması durumudur. Aynı zamanda proteinüri eşlik etmez (13).

Kronik hipertansiyon: Gebeliğin 20. haftasından önce iki veya daha fazla kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg olması ve postpartum 12. haftadan sonra da hipertansiyonun devam etmesi olarak tanımlanır (13).

Değerlendirilen maternal demografik özellikler ve laboratuvar parametreleri: Annelik yaşı (yıl), gebelik sayısı, doğum sayısı, gebelik kaybı sayısı, takipleri boyunca ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması (mmHg), takipleri boyunca ölçülen diyastolik kan basıncı ortalaması (mmHg), kan grubu, önceki gebeliklerinin doğum şekli, doğum haftası, mevcut gebeliğin doğum şekli, plasentasyon, plasental dekolman varlığı, eşlik eden hastalıklar, antihipertansif kullanım öyküsü dahil edildi. Doğum öncesi laboratuvar verileri; idrarda (24 saat idrar/spot idrar/tam idrar tetkiki) protein-kreatinin değerleri, maternal hemoglobin (Hb) (g/dL), beyaz kan hücresi sayısı (WBC) ($10^3/uL$),

nötrofil sayısı ($10^3/uL$), lenfosit sayısı ($10^3/uL$), trombosit sayısı (Plt) ($10^3/uL$), aspartat aminotransferaz (AST) (U/L), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL), International Normalized Ratio (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (sn), total bilirubin (mg/dL), direkt bilirubin (mg/dL), indirekt bilirubin (mg/dL), laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L) değerlerinin ortalama ve medyan değerleridir.

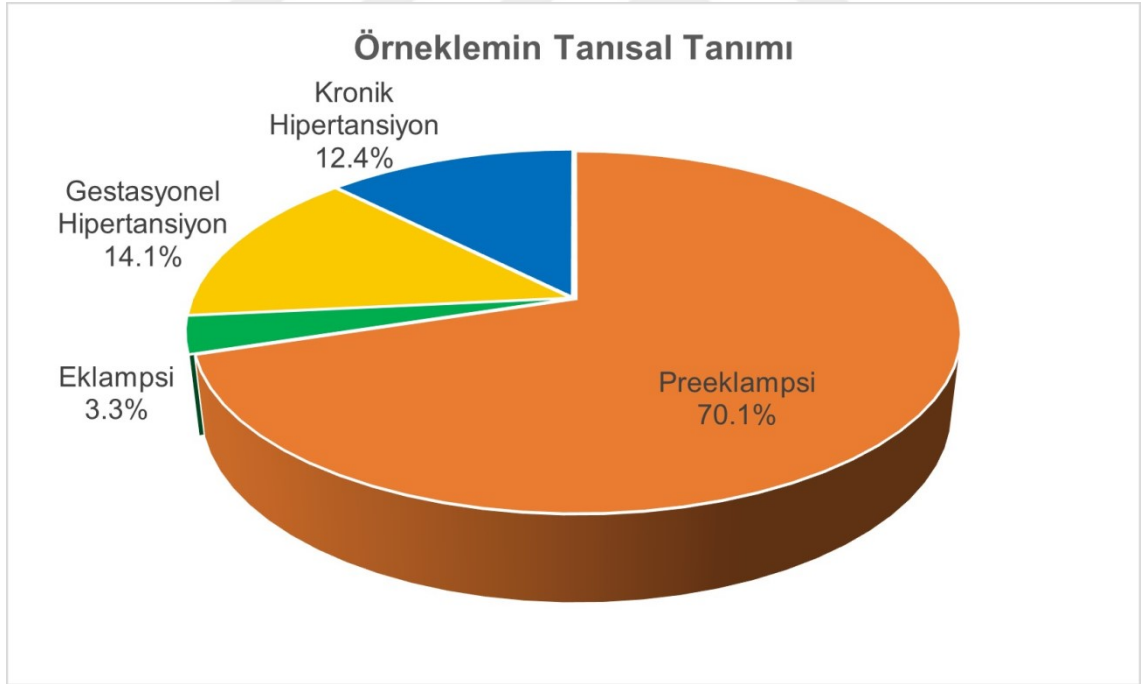
Değerlendirilen fetal ve neonatal demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri: Yenidoğan doğum ağırlığı, yenidoğan cinsiyeti, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, 1.ve 5. dk APGAR skoru, kord kan gazı pH değeri, yenidoğan kan grubu, fetal prezentasyondur.

3.3. İstatistik Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi, normal dağılıma uyan verilerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student-t testi, dağılıma uymayan verilerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sayısal verilerin ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılıma uymayan veriler için ise Kruskal Wallis testi ve Dunn ikili karşılaştırma testi kullanıldı. Nitel ölçüm düzeyinde özelliklerin birbiri ile ilişki Fisher Kesin Testi ya da Pearson Ki kare testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama \pm standart sapma, normal dağılım görülmeyen değişkenlerde medyan min-maks, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri ile sunuldu. İstatistiksel analizler için SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) Windows version 24.0 paket programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kliniğimizde Ocak 2011- Ocak 2021 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen; preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon veya eklampsi tanısı alan 241 gebe retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Örneklemimizi oluşturan kadınların demografik verileri ile laboratuvar bulguları ve yenidoğanlarının çalışmaya dahil edilen verileri analiz edilmiştir. Örneklemimizi oluşturan olguların dağılımı incelendiğinde; 169 (%70,1) olgunun preeklampsi, 34 (%14,1) olgunun gestasyonel hipertansiyon, 30 (%12,4) olgunun kronik hipertansiyon, 8 (%3,3) olgunun ise eklampsi tanısı aldığı görülmüştür. Örneklem tanısal dağılımı Şekil 4.1 de gösterilmiştir. Bununla birlikte yine örneklemimizi oluşturan olguların yaş, gravida, parite ve benzeri demografik özellikleri ile laboratuvar parametreleri açısından gruplandırılmış bilgilerini içeren veriler Tablo 4.1 olarak sunulmuştur.



Şekil 4.1. Örneklem tanısal dağılımı

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve obstetrik öyküsü

Değişken		n (%)
Anne yaşı (yıl)	<35	173 (71,8)
	≥35	68 (28,2)
Kan grubu	A Rh+	110 (45,6)
	B Rh+	26 (10,8)
	AB Rh+	18 (7,5)
	O Rh+	63 (26,1)
	A Rh-	10 (4,1)
	B Rh-	5 (2,1)
	AB Rh-	1 (0,4)
	O Rh-	8 (3,3)
Gravida Tipi	Primigravid	110 (45,6)
	Multigravid	131 (54,4)
Parite Tipi	Nullipar	126 (52,3)
	Primipar	72 (29,9)
	Multipar	41 (17)
	Grandmultipar	2 (0,8)
Abortus öyküsü	Var	62 (25,7)
	Yok	179 (74,3)
Eski doğum öyküsü	Yok	126 (52,3)
	NVD	45 (18,7)
	1*C/S	54 (22,4)
	2*C/S	14 (5,8)
	3*C/S	2 (0,8)
Proteinüri pozitifliği	Var	177 (73,4)
	Yok	64 (26,6)
Anemi	Var	46 (19,1)
	Yok	195 (80,9)
Trombositopeni	Var	4 (1,7)
	Yok	237 (98,3)
KCFT bozukluğu	Var	5 (2,1)
	Yok	236 (97,9)
BFT bozukluğu	Var	10 (4,1)
	Yok	231 (95,9)

n=241; Kısaltmalar: KCFT, karaciğer fonksiyon testi; BFT, böbrek fonksiyon testi

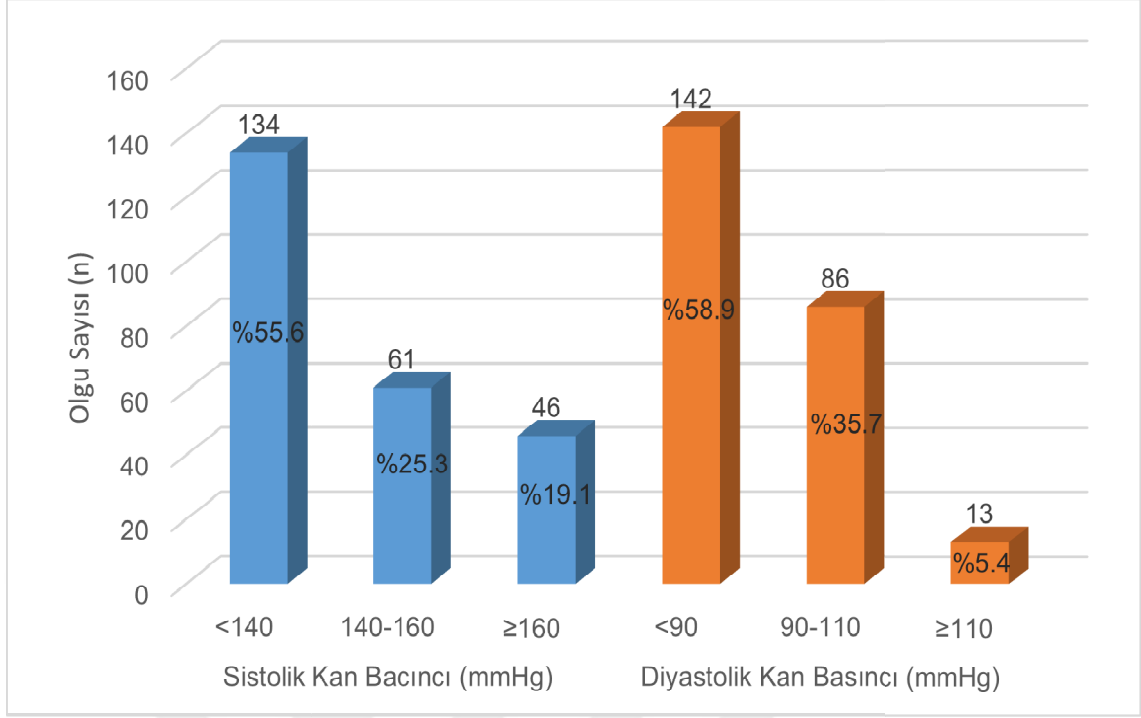
Sınıflandırmalar ile sunulan Tablo 4.1'de yer alan demografik özelliklerin örneklemin genel ortalamasını yansıtan sonuçları ve laboratuvar değerlerinin ortalama sonuçları ayrı olarak tablo 4.2'de sunulmaktadır. Olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı (mmHg) değerlerinin dağılımı ise Şekil 4.2'de

gösterilmektedir. Buna göre popülasyonun yaş ortalaması 30,31 ±5,85 yıl'dır. Ortalama gebelik ve doğum sayıları sırasıyla; 2,21 ±1,67, ve 0,76 ±1,03'dür. Sistolik kan basıncı; 134 (%55,6) gebede 140 mmHg'nin altında, 61 (%25,3) gebede 140-160 mmHg aralığında, 46 (%19,1) gebede ise 160 mmHg ve üzerinde idi. Diyastolik kan basıncı; 142 (%58,9) gebede 90 mmHg altında, 86 (%35,7) gebede 90-110 mmHg aralığında, 13 (%5,4) gebede 110 mmHg ve üzerinde olduğu görülmüştür. Doğumların gerçekleştiği ortalama gebelik haftası 36,33 ±2,69, ve yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı ise 2663,02 ±841,56 gramdır.

Tablo 4.2. Popülasyonun demografik özellikleri ile laboratuvar parametrelerinin ve ayrıca yenidoğanlarına ait verilerin ortalama değerleri

Parametre	ort±SS	M [min-maks]
Yaş (yıl)	30,31±5,85	30 [19-46]
Gravida	2,21±1,67	2 [1-14]
Parite	0,76±1,03	0 [0-6]
Sistolik kan basıncı (mmHg)	135,32±21,73	130 [90-220]
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	84,18±14,06	80 [60-140]
Doğum haftası	36,33±2,69	37 [25,29-40,86]
Doğum ağırlığı (gr)	2663,02±841,56	2730 [615-5050]
Hb (g/dL)	11,94±1,4	11,9 [7,5-15,3]
Plt (10 ³ /µL)	233,18±82,44	220 [45-675]
WBC (10 ³ /µL)	11,5±3,62	11,17 [5,3-30,5]
Nötrofil sayısı (10 ³ /µL)	8,63±3,46	8,4 [3,3-28,6]
Lenfosit sayısı (10 ³ /µL)	2,11±0,75	2 [0,6-4,7]
AST (U/L)	18,24±10,66	15,9 [7-82]
ALT (U/L)	15,4±17,41	11 [3,3-189]
Total bilirubin (mg/dL)	0,36±0,77	0,24 [0-8,03]
İndirekt bilirubin (mg/dL)	0,17±0,13	0,13 [0-0,86]
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,15±0,13	0,12 [0,02-1,18]
Üre (mg/dL)	20,69±11,71	18 [4,3-85,2]
Kreatinin (mg/dL)	0,64±0,39	0,57 [0,18-3,89]
INR	0,91±0,07	0,91 [0,73-1,13]
APTT (sn)	27,35±3,21	27,1 [17,3-39,1]
LDH (U/L)	249,75±231,99	212,5 [87-2464]
Kan gazı pH	7,28±0,59	7,34 [0-7,5]
1.dk APGAR skoru	7,97±1,6	8 [0-10]
5.dk APGAR skoru	9,15±1,52	10 [0-10]

SS:Standart Sapma



n=241

Şekil 4.2. Kan basıncı değerleri dağılımı

İkinci olarak çalışmamıza dahil edilen olgularımızın yenidoğanlarına ait doğum haftaları, doğum şekilleri, APGAR skorları ve cinsiyetleri gibi birtakım özellikler değerlendirmeye alınmıştır. 108 infantın doğumunun miyadında, 89'unun geç preterm dönemde, 44 infantın ise orta ve erken preterm dönemlerde gerçekleştiği saptanmıştır. Bununla birlikte 102 (%42,4) yenidoğan Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kabul edilen düşük doğum ağırlığında (<2500) olduğu, 10 infantın doğum ağırlığının makrozomik fetus sınırında olduğu görülmüştür. 6 olguda plasenta dekolmanının geliştiği, 25 infantın 1.dk APGAR skorunun 7'nin altında olduğu, ve 99 yenidoğanın doğum sonrası neonatal yoğun bakım ünitesine alınmış olduğu da dikkat çeken bulgularımız arasında yer almıştır. Yenidoğanların değerlendirilen parametrelerini ve bu parametrelere ait özellikleri içeren detaylı bulgular Tablo 4.3 olarak sunulmaktadır.

Tablo 4.3. Olguların obstetrik öyküsü, fetüs ve yenidoğana ait özellikler

Değişken		n (%)
Doğum haftası	<34	44 (18,3)
	34-37	89 (36,9)
	≥37	108 (44,8)
Doğum şekli	Vajinal doğum	19 (7,9)
	Sezaryen	222 (92,1)
Ablasyo plasenta	Var	6 (2,5)
	Yok	235 (97,5)
Plasenta lokasyonu	Anterior	120 (49,8)
	Posterior	66 (27,4)
	Lateral	23 (9,5)
	Fundal	32 (13,3)
Fetal pozisyon	Baş	216 (89,6)
	Makat	21 (8,7)
	Trasvers	4 (1,7)
Doğum ağırlığı (gr)	<1000	6 (2,5)
	1000-1500	18 (7,5)
	1500-2500	78 (32,4)
	2500-4000	129 (53,5)
	>4000	10 (4,1)
Yenidoğan cinsiyeti	Kız	115 (47,7)
	Erkek	126 (52,3)
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	Var	99 (41,1)
	Yok	142 (58,9)
1. dk APGAR skoru	0-3	8 (3,3)
	4-6	17 (7,1)
	7-10	216 (89,6)
5. dk APGAR skoru	0-3	4 (1,6)
	4-6	4 (1,6)
	7-10	233 (96,7)

n=241

Ayrıca bir değerlendirme yaptığımızda 96 olgunun eşlik eden sekonder başka bir sistemik hastalığının bulunduğunu, yalnızca 145 olgunun izole bir şekilde araştırılan hastalıklara sahip olduğu da görülmüştür. Süreç içerisinde değerlendirilen hipertansif hastalıklara eşlik eden en sık sekonder hastalık grubunun endokrinolojik problemler olduğu (%15,8), bunu izole bir şekilde ele aldığımızda ise eşlik eden en sık sekonder patolojinin gestasyonel diyabet (%8,7) olduğunu tespit ettik. Olguların yalnızca 127'si kronik dönemde takipliydi

ve ilaç kullanım öyküleri mevcuttu. Eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımlarının ayrıntılı özellikleri tablo 4.4'de sunulmaktadır.

Tablo 4.4. Olguların eşlik eden hastalıkları ve ilaç kullanımı dağılımları

Değişken		n (%)
Eşlik eden hastalıklar	• Eşlik eden hastalık yok	145 (60,1)
	• Nefrolojik hastalıklar	3 (1,2)
	• Kardiyovasküler sistem hastalıkları	7 (2,9)
	• Endokrinolojik hastalıklar	38 (15,8)
	• Solunum sistemi hastalıkları	5 (2,1)
	• Hepatobiliyer sistem hastalıkları	2 (0,8)
	• Nörolojik hastalıklar	6 (2,5)
	• Psikiyatrik hastalıklar	2 (0,8)
	• Gestasyonel başlangıçlı diyabet	21 (8,7)
	• Obezite	1 (0,4)
	• Endokrinolojik + solunum sistemi hastalıkları	2 (0,8)
	• Endokrinolojik + nefrolojik hastalıklar	2 (0,8)
	• Endokrinolojik + kardiyovasküler hastalıklar	2 (0,8)
	• Endokrinolojik hastalıklar + obezite	2 (0,8)
	• Endokrinolojik + nörolojik hastalıklar	1 (0,4)
	• Endokrinolojik hastalıklar + gestasyonel başlangıçlı diyabet	1 (0,4)
• Gestasyonel başlangıçlı diyabet + solunum sistemi hastalıkları	1 (0,4)	
İlaç kullanımı	▶ İlaç kullanım öyküsü yok	114 (47,3)
	▶ Alfametildopa (AMD)	95 (39,4)
	▶ Kalsiyum kanal blokörü (KKB)	5 (2,1)
	▶ Alfametildopa + Kalsiyum kanal blokörü	8 (3,3)
	▶ Asetil salisilik asit (ASA)	4 (1,7)
	▶ Enoksaparin sodyum (ES)	2 (0,8)
	▶ Alfametildopa + Beta blokör (BB)	1 (0,4)
	▶ AMD + KKB + ASA	1 (0,4)
	▶ AMD + ASA + ES	1 (0,4)
	▶ AMD + KKB + BB + ASA	1 (0,4)
	▶ AMD + ES	4 (1,7)
	▶ AMD + ASA	5 (2,1)

n=241

Genel demografik ve laboratuvar verilerinin sunulmasının ardından, ele alınan parametreler ile örnekleme oluşturan tanı grupları arasında istatistiksel

olarak farklılık gösterip göstermediği araştırıldı. Gruplar arasında gebelik sayısı, doğum haftası, dekolman varlığı gibi parametreler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermekteydi. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tanı grubunda mevcut gebeliği ilk olan kadınların oranı (sırasıyla %52,9 ve %48,5) diğerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlılık içeren yükseklikte izlenirken ($p=0,032$), kronik hipertansiyon ve eklampsi tanı grubunda ise bu durum tam tersiydi. Preeklampsi tanılı kadınların orta preterm dönemde doğum yapma sıklıkları (%41,4), diğer tanıları almış kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Gestasyonel hipertansiyonlu kadınların ise miyadında doğum yapma sıklıklarının (%76,5) anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,005$). Ayrıca plasenta dekolmanı izlenme sıklığı da eklamptik gebelerde (%37,5) diğer tüm gruplara göre daha yüksek sıklıkta idi ($p<0,001$). Detaylı tüm sonuçlar tablo 4.5'te yer almaktadır. Öte yandan laboratuvar parametreleri açısından ise sonuçlar şu şekildeydi. Tanı gruplarında plazma üre değeri ortalamaları arasında anlamlı düzeyde farklılıklar gözlemlendi ($p=.003$). Üre değeri, gestasyonel ve kronik hipertansiyon gruplarında diğerlerine göre normal değer aralığında olmakla beraber daha düşük olduğu görüldü. Preeklampsi tanısı alan kadınların ortalama lökosit ($10^3/uL$) değerlerinin 10,98 (5,3-30,5) $10^3/uL$, eklampsi tanılı kadınların ortalama lökosit ($10^3/uL$) değerleri ile benzer, kronik hipertansiyonlu kadınlardan ise anlamlı düzeyde düşük değerlerde olduğu gözlemlendi ($p=0,037$). Ayrıca preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon tanılı kadınların nötrofil sayısı ortalamalarının, kronik hipertansiyon tanılı kadınların nötrofil sayısı ortalamalarından anlamlı düzeyde düşük değerlerde olduğu da gözlemlendi ($p=0,029$). Bu sonuçlar ile ilgili ayrıntılı veriler ise tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.5. Tanı grubu farklı olan kadınların obstetrik öyküsü, kan grubu, doğum zamanı, plasenta dekolmanı öyküsü dağılımlarının karşılaştırılması

Değişken	Tanı Grupları				p
	Preeklampsi n(%)	Eklampsi n(%)	GHT n(%)	Kronik HT n(%)	
Gravida					
Primigravid	82 (48,5)	2 (25)	18 (52,9)	7 (23,3)	0,032
Multigravid	87 (51,5)	6 (75)	16 (47,1)	23 (76,7)	
Parite					
Nullipar	94 (55,6)	3 (37,5)	20 (58,8)	9 (30)	0,126
Primipar	49 (29)	2 (25)	10 (29,4)	11 (36,7)	
Multipar	25 (14,8)	3 (37,5)	4 (11,8)	9 (30)	
Grandmultipar	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	
Abortus					
Var	43 (25,4)	2 (25)	7 (20,6)	10 (33,3)	0,708
Yok	126 (74,6)	6 (75)	27 (79,4)	20 (66,7)	
Eski doğum öyküsü					
Yok	94 (55,6)	3 (37,5)	21 (61,8)	9 (30)	0,126
NVD	27 (16)	3 (37,5)	8 (23,5)	6 (20)	
1*C/S	39 (23)	1 (12,5)	4 (11,8)	10 (33,3)	
2*C/S	8 (4,7)	1 (12,5)	1 (2,9)	4 (13,3)	
3*C/S	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	
Maternal kan grubu					
A Rh+	76 (45)	6 (75)	12 (35,3)	16 (53,3)	0,636
B Rh+	19 (11,2)	0 (0)	3 (8,8)	4 (13,3)	
AB Rh+	13 (7,7)	0 (0)	4 (11,8)	1 (3,3)	
O Rh+	41 (24,3)	1 (12,5)	14 (41,2)	7 (23,3)	
A Rh-	8 (4,7)	0 (0)	1 (2,9)	1 (3,3)	
B Rh-	4 (2,4)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
AB Rh-	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
O Rh-	7 (4,1)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	
Doğum haftası					
<34 hafta	35 (20,7)	2 (25)	1 (2,9)	6 (20)	0,005
34-37 hafta	70 (41,4)	2 (25)	7 (20,6)	10 (33,3)	
≥37 hafta	64 (37,9)	4 (50)	26 (76,5)	14 (46,7)	
Plasenta dekolmanı					
Var	3 (1,8)	3 (37,5)	0 (0)	0 (0)	<0,001
Yok	166 (98,2)	5 (62,5)	34 (100)	30 (100)	
Proteinüri pozitifliği					
Var	147 (87)	6 (75)	0 (0)	10 (33,3)	<0,001
Yok	22 (13)	2 (25)	34 (100)	20 (66,7)	

GHT: Gestasyonel hipertansiyon. p değeri Pearson Ki kare yada Fisher'in Kesin testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.6. Tanı grupları arasında ortalama yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tanı Grupları					
Değişken	Preeklampsi M [min-maks] /ort±SS	Eklampsi M [min-maks] /ort±SS	GHT M [min-maks] /ort±SS	Kronik Hipertansiyon M [min-maks] /ort±SS	p
Yaş (yıl)	29,95±5,72	31,13±6,81	29,79±5,84	32,70±6,03	0,108
AST (U/L)	18,83±11,95	21,65±9,45	16,47±5,92	16,18±6,92	0,349
ALT (U/L)	16,71±20,32	16,94±9,99	11,54±4,99	11,93±6,35	0,350
Üre (mg/dL)	^B 19 [4,3-85]	^B 26,1 [18,1-85,2]	^A 15,8 [8-30]	^A 16,15 [7,7-66,4]	0,003
Kreatinin (mg/dL)	0,59 [0,18-2,88]	0,59 [0,43-3,89]	0,55 [0,43-0,8]	0,53 [0,37-2,05]	0,082
Hb (g/dl)	11,9 [7,5-15,3]	12,3 [10,6-14,7]	11,7 [9,2-14,5]	11,9 [9,1-14,2]	0,648
Plt (10 ³ /uL)	213 [45-460]	227 [62-675]	233 [158-461]	254 [117-450]	0,168
WBC (10 ³ /uL)	^A 10,98 [5,3-30,5]	^{AB} 11,7 [9,48-18,12]	^B 10,75 [5,42-17,8]	^B 12,7 [5,9-23,67]	0,037
Nötrofil sayısı (10 ³ /uL)	^A 8,27 [3,3-28,6]	^{AB} 9,11 [7,75-16,36]	^A 8,1 [3,41-15,4]	^B 9,28 [3,73-20,32]	0,029
Lenfosit sayısı (10 ³ /uL)	2,18 [0,6-4,3]	1,8 [0,92-4,7]	1,95 [1-3,07]	1,86 [0,7-3,98]	0,247
Total bilirubin (mg/dL)	0,23 [0,06-8,03]	0,25 [0,19-1,18]	0,36 [0,1-0,71]	0,2 [0-0,47]	0,216
LDH (U/L)	213 [87-760]	245 [158-2464]	227 [126-345]	193 (141-316)	0,632
APTT (sn)	27,2 [17,3-39,1]	26,8 [21,4-31,9]	27,2 [20,8-32,2]	26,8 [22,2-32,6]	0,968
INR	0,91±0,07	0,91±0,06	0,91±0,06	0,92±0,07	0,899
24 h protein (mg/gün)	^B 636,08 [40-16797]	^B 2339,35 [302,5-5535,8]	^A 189,25 [94-298]	^A 291 [153,1103,8]	<0,001
24 h Kreatinin (mg/gün)	1188 [0-2006]	989,4 [892,5-1140,6]	1161,6 [110,8-1687]	1119,35 [775,2-21,85]	0,479
Protein/kreatinin oranı	^B 0,51 [0-46,12]	^B 3,58 [0,65-5,61]	^A 0,23 [0,06-3,54]	^A 0,32 [0,14-10,14]	<0,001

Parametre değerleri gruplar arası Kruskal Wallis ya da ANOVA testi (yaş, AST ve ALT) ile analiz edildi. M:Medyan, SS:Standart sapma Satırlarda yer alan farklı üst simge harfler^(A,B), Kruskal Wallis post hoc testi (Dunn) testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları (p < 0.05) gösterir.

Fetusa ait parametreler ile yenidoğanın özelliklerinin tanı grupları arasındaki karşılaştırılması Tablo 4.7’de incelenmiştir. Tanı grupları ile doğum ağırlığı ve 5.dk APGAR skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Gestasyonel hipertansiyon ve kronik hipertansiyonlu kadınların normal ağırlıklarda doğum yapma sıklıkları (sırasıyla %79,4; %60) diğer tanı gruplarına göre daha yüksek düzeyde gözlenmiştir. Eklamptik kadınların çok düşük doğum ağırlığında (1000-1500 gr) bebek doğurma sıklığı (%12,5), preeklamptik kadınların düşük doğum ağırlığında (1500-2500 gr) bebek doğurma sıklığı (%37,9) diğer tanıları almış kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek oran izlenmiştir ($p=0,011$). Ayrıca tüm tanı grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde yenidoğan doğum ağırlıklarının büyük çoğunluğunun 2500-4000 gr arasında dağıldığı görülmektedir. Gestasyonel hipertansiyonlu annelerin yenidoğanlarında düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) sıklığı diğer gruplara göre oransal olarak daha düşüktü. Aynı zamanda 1000 gr ve altı yenidoğan ağırlıkları yalnızca preeklamptik annelerde görülmekteydi. Eklampsi tanılı kadınların yenidoğanlarında düşük 5.dk APGAR skoru gözlenme oranının (%25) diğer tanıları kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,038$). Her ne kadar gruplar arasında plasenta lokasyonu açısından istatistiksel bir fark görülmemiş olsa da eklamptik olgularda lateral ve fundal yerleşimli plasenta görülmemiştir.

Tablo 4.7. Tanı grupları arasında fetüsün ve yenidoğan özelliklerinin karşılaştırılması

Tanı Grupları					
Değişken	Preeklampsi n(%)	Eklampsi n(%)	GHT n(%)	Kronik HT n(%)	p
Doğum şekli					
Vajinal doğum	9 (5,3)	1 (12,5)	5 (14,7)	4 (13,3)	0,081
Sezaryen	160 (94,7)	7 (87,5)	29 (85,3)	26 (86,7)	
Umbilikal arter kan gazı pH M[min-maks]	7 [6,90-7,50]	7,37 [6,93-7,42]	7,34 [0-7,41]	7,34 [6,89-7,45]	0,848
Yenidoğan cinsiyeti					
Kız	83 (49,1)	4 (50)	13 (38,2)	15 (50)	0,940
Erkek	86 (50,9)	4 (50)	21 (61,8)	15 (50)	
Doğum ağırlığı (gr)					
<1000 gr	6 (3,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,011
1000-1500 gr	13 (7,7)	1 (12,5)	1 (2,9)	3 (10)	
1500-2500 gr	64 (37,9)	2 (25)	3 (8,8)	9 (30)	
2500-4000 gr	80 (47,3)	4 (50)	27 (79,4)	18 (60)	
≥4000 gr	6 (3,5)	1 (12,5)	3 (8,8)	0 (0)	
Plasenta lokasyonu					
Anterior	88 (52)	5 (62,5)	16 (47,1)	11 (36,7)	0,699
Posterior	44 (26)	3 (37,5)	9 (26,5)	10 (33,3)	
Lateral	17 (10,1)	0 (0)	4 (11,8)	2 (6,7)	
Fundal	20 (11,8)	0 (0)	5 (14,7)	7 (23,3)	
Fetal pozisyon					
Baş	151 (89,3)	7 (87,5)	33 (97,1)	25 (83,3)	0,532
Makat	15 (8,9)	1 (12,5)	1 (2,9)	4 (13,3)	
Transvers	3 (1,8)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	
1.dk APGAR skoru					
0-3	5 (2,9)	2 (25)	0 (0)	1 (3,3)	0,137
4-6	12 (7,1)	0 (0)	2 (5,9)	3 (10)	
7-10	152 (89,9)	6 (75)	32 (94,1)	26 (86,7)	
5.dk APGAR skoru					
0-3	2 (1,2)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0,038
4-6	3 (1,8)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	
7-10	164 (97)	6 (75)	33 (97,1)	30 (100)	
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı					
Var	73 (43,2)	1 (12,5)	11 (32,4)	14 (46,7)	0,332
Yok	96 (56,8)	7 (87,5)	23 (67,6)	16 (53,3)	
Yenidoğan kan grubu					
A Rh+	63 (37,3)	6 (75)	8 (23,5)	10 (31,3)	0,650
B Rh+	10 (5,9)	1 (12,5)	6 (17,6)	4 (12,5)	
AB Rh+	8 (4,7)	1 (12,5)	2 (5,8)	4 (12,5)	
O Rh+	60 (35,5)	0 (0)	14 (41,2)	6 (18,8)	
A Rh-	12 (7,1)	0 (0)	2 (5,9)	6 (18,8)	
B Rh-	6 (3,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AB Rh-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
O Rh-	10 (5,9)	0 (0)	2 (5,9)	0 (0)	

p değeri Pearson Ki kare ya da Fisher'in Kesin testi ile analiz edilmiştir. Kan gazı pH değeri gruplar arası Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. M:Medyan

Son olarak Rh uygunsuzluğunun maternal preeklampsi ile ilişkisi değerlendirilmiş ve preeklampsi görülen ve görülmeyen kadınların Rh dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 4.8'de bu durum gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Rh uyuşmazlığı ile preeklampsi görülmesi arasındaki ilişki

Değişken	Preeklampsi (+) n(%)	Preeklampsi (-) n(%)	p
Rh uyuşmazlığı var	14 (%8,3)	3 (%4,2)	0,227
Rh uyuşmazlığı yok	155 (%91)	69 (%95,8)	

p değeri Mann-Whitney U test ile analiz edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, gebelik sırasında ortaya çıkan yaygın görülen tıbbi bir bozukluktur ve maternal-fetal morbidite ile mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Tüm gebeliklerin ortalama %5-10'unu komplike etmektedir (7). Retrospektif olarak 300.000 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada preeklampsi ve eklampsi sıklığı Birleşik Devletler'de sırasıyla %5,9 ve %0,1 olarak bildirilmiştir (127). Abalos ve arkadaşlarının 2013 yılında gerçekleştirdiği, preeklampsi ve eklampsinin küresel ve bölgesel dağılımlarını içeren bir meta-analizde preeklampsi ve eklampsinin ülkemizdeki insidansları sırasıyla %15,6 ve %1,2 olarak tespit edilmiştir (128). Ülkemizden bildirilen çalışmalarda ise Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Aytekin ve arkadaşları, 89.908 doğumun incelendiği bir çalışmada eklampsi insidansının 0,4/1000 olduğunu tespit etmişlerdir (129). Kemal ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu bir başka çalışmada ise 2799 hasta incelenmiş, preeklampsi insidansının %7,18 olduğu bildirilmiştir (130). Kathryn ve arkadaşlarının 2014 yılında hastaneye yatış yapan gebeleri incelediği bir çalışmada 3,8 milyon gebe olgunun yaklaşık %10,8'inde hipertansiyon izlenmiş olup bu hastaların %4,7'si preeklampsi/eklampsi, %3,8'i gestasyonel hipertansiyon, %1,7'si kronik hipertansiyon ve kalan %0,6'sında tanımlanmamış hipertansiyon varlığı tespit edilmiştir (131). Bizim çalışmamızda 10 yılda 6611 doğum yapan gebelerin %3,64'ünde gebeliğin hipertansif bozukluğu izlenmiştir. Aynı zamanda bu olguların %2,55'i preeklampsi, %0,5'i gestasyonel hipertansiyon, %0,45'i kronik hipertansiyon ve %0,12'si eklampsidir. Hipertansif hastalığı olan gebeler kendi içinde değerlendirildiğinde ise toplam 241 hastanın %70,1'i preeklampsi, %14,1'i gestasyonel hipertansiyon, %12,4'ü kronik hipertansiyon ve %3,3'ü eklampsi olarak tespit edilmiştir.

Gebelikte izlenen hipertansif bozukluklar ablasyo plasenta için majör bir risk faktörüdür. Ananth ve arkadaşları, şiddetli preeklampsi ve kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi tanılı hastalarda, ablasyo plasenta riskinin arttığını gösterirken, izole kronik hipertansiyon ve hafif preeklampsi olan

hastalarda bu riskin artmadığını göstermişlerdir (132). Çetin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada gebelikte preeklampsi görülmesi ablasyo plasenta oranını ise 4,07 kat artırdığını tespit etmişlerdir (133). Çalışmamızda ise eklampsi tanılı hastalarda ablasyo plasenta görülme sıklığı (%37,5) anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir. Kesim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise eklampsi tespit edilen hastada ablasyo plasenta görülme sıklığı %37.5 olarak izlenmiştir (134). Bu bakımdan elde ettiğimiz sonuçlar dikkat çekicidir. Eklampsi ile ablasyo plasenta arasındaki geniş yelpazede bildirilen bu sonuçlar bize bu duruma neden olabilecek pek çok faktörün olabileceğini (örneğin; plasental yerleşim alanı, annelik yaşı, gebelik haftası, eşlik eden diyabet ve benzeri gibi vasküler tutulum gösterebilen hastalıkların varlığı, trombofili ve benzeri gibi durumlar, coğrafya, rakım, beslenme alışkanlıkları ve benzeri) düşündürmektedir.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısına sahip gebelerde gebelik sırasında hipertansif bozuklukların gelişme riski yüksektir (135). Victoria ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada gebelikte hipertansif bozukluğu olan kadınların gestasyonel diyabet ve önceden var olan diyabet oranı yüksek olarak bulunmuştur (136). Bizim çalışmamızda da gebelikte hipertansiyon izlenen hastalarda en sık görülen eşlik eden spesifik olarak tanımlanmış bozukluğun gestasyonel diyabet olduğu görülmektedir, bununla birlikte gestasyonel diyabetin hariç tutulduğu ve diğer endokrinolojik bozuklukların bir küme olarak birleştirildiği grubu da dahil ettiğimizde (örneğin; gestasyonel dönemde ortaya çıkan hipo/hipertiroidi, tip 1 ve 2 diyabet, tirotoksikozlar ve pregestasyonel dönemde var olan tiroid hastalıkları ve benzeri) bu ilişki daha da güçlenmektedir. Bu sonuçlar bize gestasyonel hipertansif bozukluklar ile endokrinolojik hastalıklar arasında benzer bir nöromedyatör süreçlerin yer alabiliyor olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim literatür değerlendirildiğinde tirotoksikozlar ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin ortaya koyulduğu pek çok çalışma bulunmaktadır (137, 138). Benzer şekilde diyabet ile hipertansiyonun değerlendirildiği pek çok çalışmada da bu durum açıklanmıştır. Barden ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da bunu destekler niteliktedir.

Çalışmalarında kontrol grubuna kıyasla GDM tanılı kadınların preeklampsi geliştirme riskinin yüksek olduğu izlenmiştir (139). Farklı bir görüş olarak ise Esakoff ve arkadaşları retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında GDM varlığının eklampsi riskini azalttığını ileri sürmüşlerdir (140). Düşüncemiz bunun bir nedeninin eş zamanlı olarak preeklampsi ve gestasyonel diyabet varlığı olan olguların doğum kararının nispeten daha erken haftalarda verilmesi olabilir.

Preeklampsi patogeneğinde bulunan azalan uteroplental perfüzyonla beraber çeşitli patojenik süreçler gelişmektedir. Azalan plasental perfüzyonun, intrauterin büyüme kısıtlaması ve düşük doğum ağırlığı riskini artırdığı düşünülmektedir (141). Bununla beraber bazı epidemiyolojik çalışmalar gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsinin fetal büyüme kısıtlılığı ile kesin bir ilişki kuramamıştır (142). Aynı zamanda preeklampsi, maternal endikasyonlar nedeniyle iyatrojenik erken doğum riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Kanada'nın Alberta eyaletinde yapılan bir çalışmada preeklampşik kadınların %38,8'i 37. gebelik haftasından veya daha küçük gebelik haftalarında, %61,2'si ise 37. gebelik haftasından sonra doğum yaptığı bildirilmiştir (141). Bizim kliniğimizde ise gebeliğin hipertansif bozukluğu tanısı alan gebelerin %55,2'si 37. gebelik haftasından daha küçük gebelik haftasında doğum yapmıştır ve yenidoğan bebeklerin %41,1'inde ise yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacında ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ise çoğunlukla iyatrojenik erken doğumun etkisiyle yüksek oranda izlenmektedir. Preeklampsi düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebek riskini artırsa da aynı zamanda gebelik yaşına göre büyük (LGA) bebek riskini de artırmaktadır (143, 144). Çalışmamızda gestasyonel hipertansiyon ve kronik hipertansiyonlu kadınların normal ağırlıklarda doğum yapma sıklıkları (sırasıyla %79,4; %60) daha yüksek düzeyde gözlenirken, eklampşik kadınların çok düşük doğum ağırlığında bebek doğurma sıklığı (%12,5), preeklampşik kadınların düşük doğum ağırlığında bebek doğurma sıklığı (%37,9) diğer tanıları almış kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek oran izlenmiştir. Bu durum preeklampside

görülen uteroplasental perfüzyonun azalması ile düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanların görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Metabolik asidoz, nörolojik hasar ve çoklu organ disfonksiyonu riski taşımaktadır. Bu nedenle yenidoğan bebeklerin durumunu değerlendirmek için APGAR skoruna ek olarak, umbilikal arter pH ölçümü de kullanılmaktadır (145). Düşük APGAR skorları neonatal solunum fonksiyonunun önemli göstergesinden biridir. Hem 1. hem de 5. dakika skorları neonatal morbidite için belirteç olarak kabul edilse de 5. dk APGAR skoru doğum ağırlığına bakılmaksızın daha yararlı bir sonuç olarak kabul edilmektedir (146). Umbilikal kord kan pH'ı çeşitli fetal organ üzerine önemli etkisi bulunmaktadır. Kord kan pH'ındaki küçük değişiklik bile özellikle sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi ciddi bir şekilde etkileyerek fetal distres ve düşük APGAR skoru ile sonuçlanabilmektedir (147). Tian ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hem preterm hem de term yenidoğan bebeklerin düşük APGAR skoru için, preeklampsi ve maternal hipertansiyonun risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (148). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, eklamptik anne yenidoğanlarının APGAR skorlarının düşük gözlenme oranı diğer tanıları almış kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Umbilikal kord pH değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Sürücü ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklamptik gebelikte umbilikal kord pH, normal gebeliğe oranla anlamlı olarak düşük izlenmiştir (149). Kumar ve arkadaşlarının çalışmasında eklamptik hastalarda 1. ve 5. dk APGAR skoru ve umbilikal kord pH değeri, gebeliğin diğer hipertansif bozukluklarından anlamlı derecede düşük izlenmiştir (147).

Orta preterm dönemde doğumun gerçekleşme sıklığı preeklamptik olgularda daha yüksek olarak bulunmuştur. Gestasyonel hipertansiyonlu olgularda ise doğumların sıklıkla miyadında gerçekleşmiş olduğu çalışmamızın sonuçlarından biridir. Preeklampsinin son organ hasarı ile giden bir süreci olduğu değerlendirildiğinde bu durum beklenen bir sonuç olarak görülmektedir. Literatür incelendiğinde ise preeklampsinin preterm doğumlar ile ilişkisinin

olduğu pek çok çalışmada görülmektedir ve kabul edilmektedir. Ayrıca preterm doğum nedeni olumsuz neonatal sonuçlar ile de ilişkisi bildirilmiştir (150-152).

Gebeliğin hipertansif bozukluğunda operatif doğumun artırıldığı bildirilmiştir (153). Sezaryen için obstetrik endikasyonların olmadığı ciddi preeklampitik vakalarda vajinal doğum önerilir. Abdominal doğum ise düşük Bishop skoru olan 30. gebelik haftasından önce veya intrauterin gelişme geriliği ve oligohidramniosu olan 32. gebelik haftasından küçük gebelerde tercih edilebilir (154). Çalışmamızda 241 olgunun %92,1'i sezaryen ile doğum yapmıştır. Preeklampitik gebelerin ise %94,7'sinin doğumu sezaryen ile gerçekleştirilmiştir. En düşük sezaryen oranı gestasyonel hipertansif (%85,3) hastalarda izlenmiştir. Boulet ve arkadaşlarının çalışmasında gebeliğin hipertansif bozuklukları tespit edilen hastaların %35,1'ine sezaryen uygulanmıştır (155). Yücesoy ve arkadaşlarının bir çalışmasında gebeliğin hipertansif bozukluklarının %58,8'ine sezaryen uygulanmış, sezaryen oranı en düşük (%48,3) kronik hipertansif kadınlarda izlenmiştir (156). Çalışmayı gerçekleştirdiğimiz kliniğimiz, ilimizde üçüncü basamak referans merkezi olması dolayısıyla riskli kabul edilebilecek durumdaki tüm olguları kabul etmektedir. Bu nedenle örneklemimizi oluşturan preeklampsi olgularının büyük çoğunluğu şiddetli özellikler gösteren tipteydi. Bulgular kısmında da bahsetmiş olduğumuz üzere yine örnekleme oluşturan gebelerin çoğunluğunun erken preterm dönemde doğumlarının gerçekleşmiş olduğu görülmektedir. Bu dönemde servikal olgunlaştırıcıların yeterli etkinlik gösteremeyeceği kabul edilebilir ve bu durum yüksek sezaryen insidansını açıklayabilmektedir. Bununla birlikte olguların neredeyse üçte birinde önceki gebeliklerinde sezaryen öyküsü bulunmaktadır ve bu durum da sezaryen oranını yükseltmektedir. Çalışmamızda, gebelerin önceki doğum şeklinin diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Preeklampsi riskini ve şiddetini tespit etmek için basit ve sık olarak kullanılan laboratuvar bulgularına ihtiyaç duyulmaktadır. Hematolojik parametrelerin değerlendirildiği bazı çalışmalarda preeklampsi tanılı gebelerde

hemoglobin değerinin ve lökosit sayısının yükseldiği, trombosit sayısının düştüğü görülmüştür (157, 158). Lökosit sayısının, normal gebeliklere oranla preeklampside daha fazla olması, nötrofil sayısındaki artıştan kaynaklandığı gösterilmiştir (157, 159, 160) Jaremo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hemoglobin ve trombosit değerlerinin coğrafi bölge, etnik köken ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olabileceği düşünölmüştür (161). Küükyıldız'ın bir çalışmasında, gebelerden doğum öncesinde alınan kan değerlerini gruplar arasında kıyaslanmış ve hemoglobin değerinin preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Trombosit sayısını düşük, nötrofil ve lökosit sayısını yüksek saptamış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır (162). Yapılan çalışmalarda, preeklampsinin klinik olarak belirti göstermeden önce trombositlerin aktif hale geldiği ve sayılarının arttığı ve bu durumun preeklampsi için belirteç olarak kullanılabilirdiği bildirilmiştir (163, 164). Çalışmamızda tanı grupları arasında hematolojik parametrelerden Hb, WBC, lenfosit ve nötrofil değerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Platelet ve hemoglobin ve lenfosit değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ancak preeklampsi tanılı gebelerin WBC değerleri eklampsi ile benzer, kronik ve gestasyonel hipertansiyon tanılı gebelerin değerlerinden anlamlı derecede düşük olarak izlenmiştir. Preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon tanılı kadınların nötrofil sayısı, kronik hipertansiyon tanılı kadınlardan anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Fakat her ne kadar sonuçlarımız belirli bir grup için anlamlı olsa da Jaremo ve arkadaşları gibi biz de bu değerlerinin coğrafi bölge, etnik köken ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Preeklampside gelişen vasköler değişiklikler karaciğer, böbrek, beyin, plasenta gibi organların iskemisine neden olmaktadır (165). Minamaki ve arkadaşları preeklampitik kadınların karaciğerlerinde fibrinojen birikimi ile iskemik lezyonlar, mikrovasköler yağ, periportal kanama tespit etmiştir (166). Bu durum subendotelial kollajeni açığa çıkmasına neden olan endotel hücre hasarının sonucudur. Gebelikte izlenen anormal karaciğer fonksiyon testleri, patolojik durumların göstergesidir ve olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi

bulunmaktadır. Normal bir gebelikte serum progesteron ve östrojen artışıyla birlikte serum alkalen fosfataz seviyelerinde hafif bir artış ile sonuçlanır. Ancak AST ve ALT düzeyleri, gebelik sırasındaki hemodilüsyon sebebiyle üst sınırdan azalma nedeniyle normal aralıkta değişiklik izlenmesine rağmen normal kalır. Şiddetli preeklampsi ile karşılaştırıldığı zaman HELLP sendromunda karaciğer aminotransaminazlarında artış görülmektedir (165). Decaj ve arkadaşları preeklampside izlenen artmış serum AST düzeyinin karaciğer hipoksisine bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (167). Delic ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampside kadınlarda serum AST yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulgu olarak tespit edilmiştir (168). Bizim çalışmamızda tanı grupları arasında karşılaştırıldığında AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve LDH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Mondal ve arkadaşlarının bir çalışmasında serum total bilirubin ve ALT ortalama değerleri preeklampsi ve eklampsi gruplarında normal gebeliklere oranla yüksek tespit edilmiştir (169). Hassanpour ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampsili gebelerde total bilirubin ve ALT düzeyi daha yüksek saptanmış, ancak direkt bilirubin değerleri, normal gebeliklere kıyasla anlamlı fark göstermemiştir (170). Sonuç olarak preeklampsinin son organ hasarı ile süregiden bir rahatsızlık olduğu düşünüldüğünde ve anne adayları ile fetüsün de içerisinde olduğu pek çok kriterin birlikte değerlendirilerek doğum kararı verildiğinde çalışmalar arasında bildirilen laboratuvar parametrelerinin farklılık göstermesi beklenen bir sonuç gibi görünmektedir.

Gebeliğin hipertansif bozukluklarının cinsiyet ile ilişkisini bulmak için birçok çalışma yapılmış ancak sonuçlar tutarlı olmamıştır. Yapılan birkaç epidemiyolojik çalışmada gebeliğin hipertansif bozukluklarının fetal cinsiyet ile ilişkisini tanımlamış olsa da bu ilişkinin mekanizması belirsizliğini korumaktadır (171). Japonya'da yapılan bir preeklampside fetal cinsiyetin etkisini değerlendiren bir çalışmada kız fetüslerde gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsi geliştirme insidansı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Danimarka'da yapılan iki farklı çalışmada ve Pakistan'da yapılan bir çalışmada ise erkek cinsiyetin preeklampsi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (172-

174). Ülkemizde Demirel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklampsi ve normal gebeliği olan gebeler karşılaştırıldığında fetal cinsiyetler arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (175). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise gebeliğin hipertansif bozukluklarında fetal cinsiyet için anlamlı bir fark izlenmemiştir. Çalışmaların birbirinden farklı olması, demografik farklılıklar, tanı seçimlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Uterus her iki taraflı uterin arterlerle major olarak kanlanmaktadır ve her iki uterin arterin sahip olduğu pek çok anastamoz bulunmaktadır. Ancak bunların fonksiyonel olup olmadığı kanıtlanmadığı için şüphelidir. Lateral yerleşimli plasentadaki uterin arterler değerlendirildiğinde plasenta tarafındaki uterin arter, karşı taraftakine oranla daha az dirence sahiptir. Santral yerleşimli plasentada ise aynı dirence sahiptirler. Priyadarshini ve arkadaşları 2019 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, plasenta lokasyonu 18-24 gebelik haftası zamanında ultrason ile taranmış, santral ve lateral plasenta olarak sınıflara ayrılmıştır (176). Bunun sonucunda plasenta yerleşiminin lateral olması ile gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişimi ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Lateral yerleşimli plasentadaki azalmış trofoblastik invazyonun preeklampsi gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (176). Bhalerao ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampsi gelişen hastaların plasenta yerleşimleri değerlendirilmiş ve lateral plasenta yerleşimi ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (177). Gonser ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampsi insidansı, lateral yerleşimli plasentasyon varlığında, santral yerleşimli plasentasyona göre 3.1 kat rölatif risk artışı göstermiştir (178). Bizim çalışmamızda plasenta lokasyonlarının gruplar arasındaki dağılımı homojenizasyon göstermediği için değerlendirme yapamadık. Bunun yerine ön, arka ve yan duvarlar ile fundal yerleşimli plasenta olarak gruplandırdık. Bu açıdan bakıldığında ise tanı grupları arasında istatistiksel bir farklılığın olmadığını tespit ettik. Dhingra ve arkadaşları da çalışmalarında plasentasyonu çalışmamızdaki gibi gruplandırarak maternal fetal sonuçlar açısından değerlendirmiştir (179). Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği lateral yerleşimli plasenta varlığında daha sık izlenmiştir (179).

Seadati, Kofinas, Singh ve arkadaşlarının yaptığı 3 farklı çalışmada ise preeklampsi ve lateral plasenta yerleşimi arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (180-182). Booth ve arkadaşlarının çalışmasında ise fundal plasenta yerleşimi ile gebeliğe bağlı hipertansiyon arasında ilişki varlığı bildirilmiştir (183). Bu açıdan bakıldığında literatür bu konuda görüldüğü gibi farklı bilgiler içermektedir. Bu nedenle plasentasyonun preeklampsi ve diğer gebeliğe bağlı hipertansiyonlar ile ilişki gösterebileceğini düşünmekle birlikte bunun tek başına bir faktör olmayıp diğer risk faktörleri ile birlikte ele alınması gereken yardımcı bir predikte edici bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

ABO kan grubu ile olumsuz gebelik sonuçları arasında ilişki tespit edilmiş, bu sonuçlar preeklampsi, koryoamniyonit, tromboembolizm ve postpartum hemoraji şeklinde raporlanmıştır (184). Alpoim ve arkadaşlarının bir çalışmasında AB kan grubu ile preeklampsi oluşumu arasında bir ilişki tespit edilmiştir (185). Aksine Clark ve Wu tarafından yürütülen bir çalışmada ABO gruplarının preeklampsi üzerine tutarlı bir etkisi gözlenmemiştir (186). Beyazıt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO kan grubu ile preeklampsi arasında bir ilişki izlenmemiştir (187). Çalışmamızda maternal kan grubu ile gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bildirilen çalışmalar ve sonuçları kendi popülasyonlarını temsil etmektedir. Bu nedenle bu konuda homojenizasyonu sağlamak oldukça zordur. Bununla beraber değerlendirilen hastalığın yani preeklampsinin multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünüldüğünde tek başına kan gruplarının direkt etkisi üzerinden çıkarımlarda bulunmanın yanıltıcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Vesce ve arkadaşlarının çalışmasında Rh uyuşmazlığı ile preeklampsinin doğrudan bir ilişkisi olmamasına rağmen, hidrops fetalis vakalarında artmış preeklampsi insidansı bulunmuştur (188). Literatürü incelediğimizde maternal fetal Rh izoimmünizasyonu ile preeklampsi arasında doğrudan ilişki varlığını ya da yokluğunu iddia eden kanıt düzeyi yüksek olan çalışmalara rastlamadık. Fakat çalışmamızda preeklampsi gelişimi ve olası immünolojik temellerin varlığı bilindiğinden bu konuya da değinmek istedik. Çalışmamızda annenin Rh negatif

olduğu durumlarda yenidoğanın Rh durumunu değerlendirdiğimizde rhesus faktör ile preeklampsi arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulamadık.

Çalışmamızda ilk gebeliği olan kadınlarda gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi görölme sıklığı diğer tiplere göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte mevcut gebeliği ilk gebeliği olmayan kadınlarda ise kronik hipertansiyon ve eklampsi görölme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Literatür bu konuda çelişkili veriler içermektedir. Örneğin preeklampsinin grvida ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda ilk gebeliği olanlarda görölme sıklığının daha yüksek olduğunu bildirenler olduğu gibi birden çok gebeliği olanlarda preeklampsi sıklığının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Hatta ilişkinin olmadığını bildiren yayınlar da izlenmektedir (189-191). Nulliparitenin preeklampsi gelişimine katkısı için açıklamalardan biri, fetüs ve anne arasında daha fazla immünolojik uyumsuzluk olduğunun düşünölmesidir ve bu durum nulliparlarda daha yüksek preeklampsi insidansını gösterir (192). Nitekim kronik hipertansiyonun birden çok gebeliği olanlarda daha sıklıkla izleniyor oluşu da bunu destekler niteliktedir. Aziz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında preeklampsi ve parite arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (189). Bu çalışmayı destekler nitelikte bizim de çalışmamızda, parite ile gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Fakat bu parametreleri tek başına ele almak elbette doğru olmayacaktır. Vücut kitle indeksi, annelik yaşı, eşlik edebilecek hematolojik (trombofili ve benzeri) ya da endokrinolojik rahatsızlıkların varlığı (diyabet –gestasyonel diyabet ve benzeri) bu durumun diğer predikte edici faktörleri olabilir (189-191, 193).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Gebelik çeşitli nöroendokrinolojik ve patofizyolojik süreçlerin kompleks halinde etkileşim gösterdiği kadın yaşam döngüsünde yer alan bir süreçtir. Bu süreç olağan seyrinde devam edebileceği gibi, pek çok şekilde komplike de olabilmektedir. Bunların bazılarını öngörülebilir ve tahmin edilebilir sebepler oluşturmaktadır. Fakat ne yazık ki pek çok hadisenin nedeni halen karmaşık patofizyolojik süreçlerden dolayı multifaktöriyel olarak adlandırılmakta ve nihai bir konsensus oluşturulmasına mani olabilmektedir. Bunlardan biri de gebelik sürecinde karşılaşılan hipertansif durumlardır. Bahsetmiş olduğumuz üzere gebelik döneminde hipertansif durumlar pek çok farklı etiyoloji ile birden farklı başlık altında değerlendirilebilmektedir. Fakat sürecin sağlıklı ve doğru yönetiminin sağlanabilmesi için halen dünya çapında araştırmacılar çeşitli retrospektif, prospektif araştırmalar ve meta-analizler ile incelemiş olduğumuz konular hakkında literatür bilginin artırılması yönünde çalışmalarını devam ettirmektedirler. Biz çalışmamızda takipleri ve doğumlarını gerçekleştirmiş olduğumuz olguların on yıllık süreç içerisindeki verilerini değerlendirdik. Elde ettiğimiz sonuçların büyük bir kısmı güncel literatür ile uyumlu iken, birtakım sonuçlarımız ile literatüre bu konular hakkında ilk defa veri kazandırır nitelikteydi. Elbette ki elde ettiğimiz sonuçların evrene genellenmesi örneklemimizin kısıtlılığı, coğrafik nedenler, sağlık hizmetlerine ulaşım ve benzeri pek çok nedenden dolayı mümkün değildir. Fakat genel bir tanımlama ile bulgularımızı şu şekilde yorumlamanın yanlış olmayacağı kanaatindeyiz. Preeklampsi ve diğer tüm gestasyonel hipertansif hastalıklar halen maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin halen önde gelen nedenlerinden biridir. Gelişen tanı yöntemleri sayesinde her ne kadar prematürite sıklığında azalma sağlanmış olsa da halen konu hakkında daha fazla araştırmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. Erken tanı yöntemlerinin veya algoritmalarının geliştirilmesi ile mortalite ve morbidite oranları düşürülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Shah S, Gupta A. Hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiology Clinics*. 2019;37(3):345-54.
2. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015;24(2):131-8.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183(1):S1-S22.
4. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;25(5):101123.
5. Overton E, Tobes D, Lee A. Preeclampsia diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2022;36(1):107-21.
6. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Subtypes of preeclampsia: Recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430-41.
7. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiology Clinics*. 2021;39(1):77-90.
8. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
9. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(4):391-403.
10. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2S):S1108-S19.

11. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(6):e237-e60.
12. Van Dongen PW, Eskes TK, Martin CB, Van't Hof MA. Postural blood pressure differences in pregnancy. A prospective study of blood pressure differences between supine and left lateral position as measured by ultrasound. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1980;138(1):1-5.
13. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *American Family Physician*. 2008;78(1):93-100.
14. Czeizel AE, Bánhidly F. Chronic hypertension in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011;23(2):76-81.
15. Lu Y, Chen R, Cai J, Huang Z, Yuan H. The management of hypertension in women planning for pregnancy. *British Medical Bulletin*. 2018;128(1):75-84.
16. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14):1690-702.
17. Bajpai D. Preeclampsia for the nephrologist: Current understanding in diagnosis, management and long-term outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2020;27(6):540-50.
18. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy hypertension*. 2018;13:291-310.
19. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
20. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(4):771-81.

21. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2S):S1237-S1253.
22. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200(5):481.e1-7.
23. Magley M, Hinson MR. (2022) Eclampsia. [Online].
Erişim: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554392/>]
Erişim Tarihi: 30.01.2023
24. Louis JM, Parchem J, Vaught A, Tesfalul M, Kendle A, Tsigas E. Preeclampsia: A Report and recommendations of the workshop of the society for maternal-fetal Medicine and the preeclampsia foundation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;227(5):B2-B24.
25. Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood research*. 2022;57(S1):79-85.
26. Chourdakis E, Oikonomou N, Fouzas S, Hahalis G, Karatza AA. Preeclampsia emerging as a risk factor of cardiovascular disease in women. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(2):103-14.
27. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(1):181-92.
28. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1625.
29. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, Bumpstead S, Stefansdottir L, Hildyard L, Sigurdsson JK. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nature genetics*. 2017;49(8):1255-60.

30. Martin A, Krishna I, Martina B, Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: A systematic review. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(7):685-91.
31. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory markers and preeclampsia: A systematic review. *Nursing research*. 2018;67(3):242-51.
32. Rebelo F, Schluessel MM, Vaz JS, Franco-Sena AB, Pinto TJ, Bastos FI, Adegboye AR, Kac G. C-reactive protein and later preeclampsia: Systematic review and meta-analysis taking into account the weight status. *Journal of Hypertension*. 2013;31(1):16-26.
33. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2014;180(4):346-58.
34. Gallos I, Sivakumar K, Kilby M, Coomarasamy A, Thangaratnam S, Vatish M. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;120(11):1321-32.
35. Al-Rubaie Z, Askie L, Ray J, Hudson H, Lord S. The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: A systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(9):1441-52.
36. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nature medicine*. 2006;12(9):1065-74.
37. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S, Yagel S. Lack of human leukocyte antigen-G expression in

extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Molecular human reproduction*. 2000;6(1):88-95.

38. Le Bouteiller P, Pizzato N, Barakonyi A, Solier C. HLA-G, pre-eclampsia, immunity and vascular events. *Journal of Reproductive Immunology*. 2003;59(2):219-34.

39. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: Pathogenesis, novel diagnostics and therapies 2019;15(5):275-89.

40. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *The Scientific World Journal*. 2018;2018:6268276.

41. Ileki JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia-a pressing problem: An executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reproductive sciences*. 2007;14(6):508-23.

42. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: A systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(3):328-39.

43. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(6):720-30.

44. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Bailliere's best practice & research clinical obstetrics & gynaecology*. 2000;14(5):827-37.

45. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, Nanan R. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2009;183(11):7023-30.

46. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *The Journal of Pathology*. 2008;214(3):328-36.
47. Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy K M, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *The Journal of Experimental Medicine*. 2004;200(8):957-65.
48. Xia Y, Wen H, Bobst S, Day MC, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2003;10(2):82-93.
49. Dechend R, Müller DN, Wallukat G, Homuth V, Krause M, Dudenhausen J, Luft FC. AT1 receptor agonistic antibodies, hypertension, and preeclampsia. *Seminars in nephrology*. 2004;24(6):571-9.
50. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, Kreuzer J, Park JK, Theuer J, Juepner A, Gulba DC, Mackman N, Haller H, Luft FC. AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation*. 2000;101(20):2382-7.
51. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, Sanborn BM, Gilstrap LC, 3rd, Xia Y, Kellems RE. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca²⁺ mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation*. 2004;110(12):1612-9.
52. Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology*. 1999;10(5):518-22.
53. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *International journal of gynaecology and obstetrics: The official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1998;60(1):23-7.

54. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: Exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *Bmj*. 2005;331(7521):877.
55. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(3 Pt 2):965-72.
56. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *Bmj*. 2005;330(7491):565.
57. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *Bmj*. 1998;316(7141):1343-7.
58. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;99(11):891-4.
59. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. 2017;49(8):1255-60.
60. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, Pals G, Sigurdardóttir S, Stéfansson H, Pálsson B, Nicolae D, Kong A, Aarnoudse JG, Gulcher JR, Dekker GA, ten Kate LP, Stéfansson K. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *European journal of human genetics : EJHG*. 2001;9(10):758-64.
61. Dijk MV, Thulluru HK, Mulders J, Michel OJ, Poutsma A, Windhorst S, Kleiverda G, Sie D, Lachmeijer AM, Oudejans CB. HELLP babies link a novel lincRNA to the trophoblast cell cycle. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(11):4003-11.
62. Adediji I, Moreau R. The role of extracellular vesicles in preeclampsia. *Diabetes-Journal of Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;7(2):19-24.

63. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science (New York, NY)*. 2005;308(5728):1592-4.
64. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: The role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(9):5949-56.
65. Hartley JD, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(3):268-77.
66. Palmer K, Saglam B, Whitehead C, Stock O, Lappas M, Tong S. Severe early-onset preeclampsia is not associated with a change in placental catechol O-methyltransferase (COMT) expression. *Am J Pathol*. 2011;178(6):2484-8.
67. Ahmed A, Rahman M, Zhang X, Acevedo CH, Nijjar S, Rushton I, Bussolati B, St John J. Induction of placental heme oxygenase-1 is protective against TNF α -induced cytotoxicity and promotes vessel relaxation. *Molecular medicine*. 2000;6(5):391-409.
68. Hecht JL, Ordi J, Carrilho C, Ismail MR, Zsengeller ZK, Karumanchi SA, Rosen S. The pathology of eclampsia: an autopsy series. *Hypertension in pregnancy*. 2017;36(3):259-68.
69. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Willner J, Olsen S. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG: An international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(9):831-6.
70. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007;18(8):2281-4.
71. Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, Venkatesha S, Maldonado AE, Himes NC, Matharu KS, Karumanchi SA, D'Amore PA. VEGF and TGF-beta are

required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(2):491-501.

72. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature medicine*. 2006;12(6):642-9.

73. Vaisbuch E, Whitty JE, Hassan SS, Romero R, Kusanovic JP, Cotton DB, Sorokin Y, Karumanchi SA. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(2):152. e1-9.

74. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2008;21(1):9-23.

75. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J-i, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim K-H, Yuan H-T, Libermann TA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature medicine*. 2006;12(6):642-9.

76. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(10):992-1005.

77. Saleh L, Verdonk K, Visser W, van den Meiracker AH, Danser AJ. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2016;10(5):282-93.

78. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin–angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2008;29(9):763-71.
79. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova T, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, Terrin A, Reuter U, Mitsikostas D, European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache and pregnancy: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*. 2017;18:1-20.
80. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars in nephrology*. 2017;37(4):386-97.
81. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive disorders in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2018;45(2):333-47.
82. Ramírez-Montero C, Lima-Gómez V, Anguiano-Robledo L, Hernández-Campos ME, López-Sánchez P. Preeclampsia as predisposing factor for hypertensive retinopathy: Participation by the RAAS and angiogenic factors. *Experimental Eye Research*. 2020;193:107981.
83. Park YJ, Park KH, Woo SJ. Clinical features of pregnancy-associated retinal and choroidal diseases causing acute visual disturbance. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2017;31(4):320-7.
84. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaidis KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: The Official Organ of The International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.
85. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(1):254-6.

86. Wallenburg HC. Prevention of pre-eclampsia: Status and perspectives 2000. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001;94(1):13-22.
87. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(1):68-89.e3.
88. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Jr., Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phillips WR, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(16):1661-7.
89. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(16):1668-83.
90. Cnossen JS, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, Hyde C, Khan KS. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(7):758-65.
91. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(6):1367-91.
92. Briceno-Perez C, Briceno-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2009;28(2):138-55.
93. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, Roberts TE, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Barton PM, Hyde CJ, Gupta JK, Khan KS. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic

modelling. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2008;12(6):iii-iv, 1-270.

94. Townsend R, Khalil A. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews 2019;54(1):16-27.

95. Snell KIE, Allotey J, Smuk M, Hooper R, Chan C, Ahmed A, Chappell LC, Von Dadelszen P, Green M, Kenny L, Khalil A, Khan KS, Mol BW, Myers J, Poston L, Thilaganathan B, Staff AC, Smith GCS, Ganzevoort W, Laivuori H, Odibo AO, Arenas Ramírez J, Kingdom J, Daskalakis G, Farrar D, Baschat AA, Seed PT, Prefumo F, da Silva Costa F, Groen H, Audibert F, Masse J, Skråstad RB, Salvesen K, Haavaldsen C, Nagata C, Rumbold AR, Heinonen S, Askie LM, Smits LJM, Vinter CA, Magnus P, Eero K, Villa PM, Jenum AK, Andersen LB, Norman JE, Ohkuchi A, Eskild A, Bhattacharya S, McAuliffe FM, Galindo A, Herraiz I, Carbillon L, Klipstein-Grobusch K, Yeo SA, Browne JL, Moons KGM, Riley RD, Thangaratinam S. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: Individual participant data meta-analysis. *BMC medicine*. 2020;18(1):302.

96. Myatt L. The prediction of preeclampsia: The way forward. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2022;226(2S):S1102-S1107.e8.

97. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2s):S1071-S1097.e2.

98. Akolekar R, Zaragoza E, Poon L, Pepes S, Nicolaides K. Maternal serum placental growth factor at 11+ 0 to 13+ 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics and gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(6):732-9.

99. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15(1):1-10.

100. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa FDS, Rolnik DL. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : Revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2018;40(5):287-93.
101. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, Nicolaides K, Girard M, Brassard N, Audibert F. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11–13 weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;40(3):288-92.
102. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(3):369-73.
103. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database of systematic reviews*. 2019(10): CD004659.
104. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;105(4):430-4.
105. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *The cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):CD004451.
106. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, De Greeff A, Poston L, Shennan A. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;116(6):780-8.
107. Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013;20(3):229-39.

108. Pankiewicz K, Szczerba E, Maciejewski T, Fijałkowska A. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2019;18(2):99-109.
109. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, Mayer SA, Seifert SM, Vaidya D, Murphy JD, Argani C, O'Kelly A, York S. Acute cardiac effects of severe preeclampsia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):1-11.
110. Birukov A, Wiesemann S, Golic M, Balogh A, Marko L, Rakova N, Wilck N, Blaszczyk E, Lim C, Weiss S. Myocardial evaluation of post-preeclamptic women by CMR: is early risk stratification possible? *Cardiovascular Imaging*. 2020;13(5):1291-3.
111. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive disorders of pregnancy. *Emergency Medicine Clinics*. 2019;37(2):301-16.
112. ACOG practice bulletin no. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;133(1):1-25.
113. Adekomi AD, Moodley J, Naicker T. Neuropathological complications associated with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension in pregnancy*. 2019;38(3):171-5.
114. Theilen L. Pre-eclampsia and cardiovascular risk: comparing apples with apples. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(13):1655.
115. Ying W, Catov JM, Ouyang P. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(17):e009382.
116. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62.

117. Behrens I, Basit S, Lykke JA, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Melbye M, Boyd HA. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *Jama*. 2016;315(10):1026-33.
118. Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, Damholt MB, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: Nationwide cohort study. 2019;365:l1516.
119. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55(6):1026-39.
120. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Çalışkan E., Vural B., Corakçı A. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: A seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;273(1):43-9.
121. Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and long-term Implications. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2015;42(2):299-313.
122. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(6):1070-5.
123. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(7):CD003106.
124. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: A structured systematic review. *Hypertension in pregnancy*. 2009;28(3):312-47.
125. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: A brief review. *Stroke*. 2009;40(4):1169-75.

126. Wiles K, Chappell LC, Lightstone L, Bramham K. Updates in diagnosis and management of preeclampsia in women with CKD. 2020;15(9):1371-80.
127. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. Hypertension in pregnancy. 2003;22(2):203-12.
128. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013;170(1):1-7.
129. Tokmak A, Dağlar K, Güzel Aİ, Laleli B, Erkaya S, Uygur D. Eklampsi ile komplike olan gebeliklerin değerlendirilmesi: Kliniğimizdeki 37 olgunun retrospektif analizi. Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi. 2015;23(1):20-25.
130. Göl K, Nas T, Barlas N, Gözüakça C, Yıldız A, Yıldırım M. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Doğum Yapan Preeklampşik Olguların Değerlendirilmesi. T Klin Jineköl Obstet. 1994;4(4):229-32.
131. Fingar KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, Wolff T, Steiner CA, Elixhauser A. (2017). Delivery hospitalizations involving preeclampsia and eclampsia, 2005-2014 [Online].
Erişim: [<https://europepmc.org/article/NBK/nbk442039>]
Erişim Tarihi: 20.07.2017
132. Hladky K, Yankowitz J, Hansen WF. Placental abruption. Obstetrical & Gynecological Survey. 2002;57(5):299-305.
133. Çetin İ, Küçükbaş M, Dayıcioğlu V, Vatansever D. Plasenta dekolmanı; risk faktörleri, takip-tedavi protokollerimiz ve sonuçları. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2009;40(4):159-66.
134. Kesim M, Erdemir M, Kaya İ, Karlık İ, Aydemir A. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularında maternal-perinatal morbidite ve mortalite. Perinatoloji Dergisi. 2001;9(2):116-20.

135. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: Risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(11):639-49.
136. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: A population based study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2004;4(1):1-8.
137. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(6):946-9.
138. Harn-a-Morn P, Dejkharnon P, Tongsong T, Luewan S. Pregnancy outcomes among women with graves' hyperthyroidism: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4495.
139. Barden A, Singh R, Walters BN, Ritchie J, Roberman B, Beilin LJ. Factors predisposing to pre-eclampsia in women with gestational diabetes. *Journal of Hypertension*. 2004;22(12):2371-8.
140. Esakoff TF, Rad S, Burwick RM, Caughey AB. Predictors of eclampsia in California. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : The official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(10):1531-5.
141. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang F-L, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *American Journal of Epidemiology*. 2002;155(3):203-9.
142. Misra DP. The effect of the pregnancy-induced hypertension on fetal growth: A review of the literature. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 1996;10(3):244-63.

143. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183(1):148-55.
144. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, Davidge ST, Newburn-Cook C, Saunders LD. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;180(1 Pt 1):207-13.
145. Locatelli A, Incerti M, Ghidini A, Greco M, Villa E, Paterlini G. Factors associated with umbilical artery acidemia in term infants with low Apgar scores at 5min. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;139(2):146-50.
146. Thavarajah H, Flatley C, Kumar S. The relationship between the five minute Apgar score, mode of birth and neonatal outcomes. 2018;31(10):1335-41.
147. Kumar N, Yadav A. Role of umbilical cord arterial pH and lactate in newborn assessment of term antenatal women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2020;8(3):927-33.
148. Tian T, Wang L, Ye R, Liu J, Ren A. Maternal hypertension, preeclampsia, and risk of neonatal respiratory disorders in a large-prospective cohort study. *Pregnancy hypertension*. 2020;19:131-7.
149. Sürücü R, Şahin HG, Zeteroğlu Ş, Üstün YE, Üstün Y, Kamacı M, Kolusarı A. Preeklampitik ve Normal Gebelerde Fetal Hemogram Değerleri. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2005;15(5):225-9.
150. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, Van Dorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;186(3):422-6.

151. Hegaard HK, Pedersen BK, Bruun Nielsen B, Damm P. Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007;86(11):1290-6.
152. Reeder HT, Haneuse S, Modest AM, Hacker MR, Sudhof LS, Papatheodorou SI. A novel approach to joint prediction of preeclampsia and delivery timing using semicompeting risks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023;228(3):338.e1-.e12.
153. Gofton E, Capewell V, Natale R, Gratton R. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(4):798-803.
154. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1992;19(4):615-32.
155. Boulet SL, Platner M, Joseph NT, Campbell A, Williams R, Stanhope KK, Jamieson DJ. Hypertensive disorders of pregnancy, cesarean delivery, and severe maternal morbidity in an urban safety-net population. *American Journal of Epidemiology*. 2020;189(12):1502-11.
156. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Çalışkan E, Vural B, Corakçı A. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: A seven year experience of a tertiary care center. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2005;273(1):43-9.
157. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *American Journal of Perinatology*. 2009;26(10):729-32.
158. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, Ozbilgeç S, Kumru S. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekologia polska*. 2014;85(3):197-203.

159. Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the differential distribution of leukocytes in preeclampsia versus uncomplicated pregnancy. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1998;45(4):229-31.
160. Edelstam G, Löwbeer C, Kral G, Gustafsson SA, Venge P. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third-trimester pregnancy. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2001;61(8):583-92.
161. Järemo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *European journal of clinical investigation*. 2000;30(12):1113-8.
162. Küçük yıldız İ. Preeklampsi hastalarında tam kan sayımı parametrelerinin önemi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2021;18(4):1004-9.
163. Felfernig-Boehm D, Salat A, Vogl SE, Murabito M, Felfernig M, Schmidt D, Mittlboeck M, Husslein P, Mueller MR. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability. *Thrombosis research*. 2000;98(2):139-46.
164. Gezer C, Ekin A, Özeren M, Taner CE, Avcı ME, Doğan A. Erken ve geç preeklampside birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri. *Perinatoloji Dergisi*. 2014;22(3):128-32.
165. Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2021;34(1):117-23.
166. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: A microvesicular fat disease of the liver? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1988;159(5):1043-7.

167. Dacaj R, Izetbegovic S, Stojkanovic G, Dreshaj S. Elevated liver enzymes in cases of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Medical archives*. 2016;70(1):44-7.
168. Delić R, Stefanović M. Optimal laboratory panel for predicting preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2010;23(1):96-102.
169. Mondal B, Ahmed S, Saha S, Perveen S, Paul D, Sultana T, Rahman M, Sarker U, Ahmed A. Alanine aminotransferase and total bilirubin concentration in preeclampsia and eclampsia. *Mymensingh Medical Journal: MMJ*. 2016;25(1):85-90.
170. Hassanpour S, Karami S. Evaluation of hepatic biomarkers in pregnant women with preeclampsia. *Gynecol Obstet*. 2018;8(487):2161-0932.1000487.
171. Liu Y, Li N, Li Z, Zhang L, Li H, Zhang Y, Liu J-m, Ye R. Impact of gestational hypertension and preeclampsia on fetal gender: A large prospective cohort study in China. *Pregnancy hypertension*. 2019;18:132-6.
172. Basso O, Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. *Epidemiology*. 2001;12(6):747-9.
173. Nielsen HS, Steffensen R, Lund M, Egestad L, Mortensen LH, Andersen A-MN, Lidegaard Ø, Christiansen OB. Frequency and impact of obstetric complications prior and subsequent to unexplained secondary recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2010;25(6):1543-52.
174. Saadia Z, Farrukh R. Association between fetal sex ratio and maternal eclampsia - A descriptive study in Pakistani population. *The Internet Journal of Gynecology Obsterics*. 2009;12(1).

175. Demirel F, Astepe BS. Preeklampitik gebelerin hemogram parametreleri ve gebelik seyirlerinin normal gebelerle karşılaştırılması. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2022;9(3):238-42.
176. Priyadarshini A, Upreti P, Nautiyal R, Goyal M. Placental location and development of preeclampsia: A longitudinal study. International Journal Reproduction Contraception Obstetrics Gynecology. 2019;8(4):2320-1770.
177. Bhalerao AV, Kukarni S, Somalwar S. Lateral placentation by ultasonography: A simple predictor of preeclampsia. J South Asian Feder Obst Gynae. 2013;5(2):68-71.
178. Gonser M, Tillack N, Pfeiffer K, Mielke G. Placental location and incidence of pre-eclampsia. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980). 1996;17(5):236-8.
179. Dhingra S, Premapriya G, Bhuvaneshwari K, Gayathri N, Vimala D. Correlation between placental location and maternal fetal outcome. 2019;5(3):128–32.
180. Seadati N, Najafian M, Cheraghi M, Mohammadi B. Placental location at second trimester and pregnancy outcomes. J Pharm Sci Innov. 2013;2(2):32-4.
181. Kofinas AD, Penry M, Swain M, Hatjis CG. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989;161(6):1536-9.
182. Singh N, Gupta R, Pandey K, Gupta N, Chandanan A, Singh P. To study second trimester placental location as a predictor of adverse pregnancy outcome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016;5(5):1414-7.
183. Booth R, Wood C, Beard R, Gibson J, Pinkerton JH. Significance of site of placental attachment in uterus. British Medical Journal. 1962;1(5294):1732.

184. Franchini M, Mengoli C, Lippi G. Relationship between ABO blood group and pregnancy complications: A systematic literature analysis. *Blood transfusion= Trasfusione del sangue*. 2016;14(5):441-8.
185. Alpoim PN, de Barros Pinheiro M, Junqueira DRG, Freitas LG, das Graças Carvalho M, Fernandes APSM, Komatsuzaki F, Gomes KB, Dusse LMSA. Preeclampsia and ABO blood groups: a systematic review and meta-analysis. *Molecular biology reports*. 2013;40:2253-61.
186. Clark P, Wu O. ABO (H) blood groups and pre-eclampsia. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(09):469-74.
187. Beyazit F, Pek E, Güngör AÇ, Gencer M, Unsal MA. Effect of maternal ABO blood type on birth weight and preeclampsia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(6):2164-7.
188. Vesce F, Farina A, Giorgetti M, Jorizzo G, Bianciotto A, Calabrese O, Mollica G. Increased incidence of preeclampsia in pregnancies complicated by fetal malformation. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1997;44(2):107-11.
189. Aziz MA, Wibowo A, Almira NL, Sutjighassani T. Relationship of age, body mass index, gravida, and parity in pregnant women with the incidence preeclampsia. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 2022;5(2):208-16.
190. Rafida M, Mochtar NM, Artiningtyas ND, Anas M, editors. Relationship of age, body mass index and gravida in pregnant women with preeclampsia in Muhammadiyah Hospital Surabaya. 4th International Conference on Sustainable Innovation 2020—Health Science and Nursing (ICoSIHSN 2020). 2021;33(ICoSIHSN 2020):37–42.
191. Arwan B, Sriyanti R. Relationship between gravida status, age, BMI (Body Mass Index) and preeclampsia. *Andalas Obstetrics And Gynecology Journal*. 2020;4(1):13-21.

192. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: A systematic review. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2007;21(Suppl 1):36-45.

193. Rasmussen S, Ebbing C, Irgens LM. Predicting preeclampsia from a history of preterm birth. *PloS one*. 2017;12(7):e0181016.

