

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**2014-2020 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN
PREEKLAMPTİK GEBELERİN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ VE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YANIT
BELİRTEÇLERİNİN PROGNOZA ETKİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hülya Nur SODAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yasemin ERTEN**

**ANKARA
2020**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

2014-2020 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN
PREEKLAMPTİK GEBELERİN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ VE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YANIT
BELİRTEÇLERİNİN PROGNOZA ETKİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hülya Nur SODAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yasemin ERTEN

ANKARA

2020

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Hülya Nur SODAN
Baba Adı	Şerafettin
Doğum Yeri/Tarihi	Nogent Sur Marne/ 11.04.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	2015-09-0127 / 30.06.2015
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: 2014-2020 yılları arasında takip edilen preeklamptik gebelerin demografik özellikleri ve sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin prognoza etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI :

İç Hastalıkları A.B.D. da araştırma gözetmeni olarak çalışmakta olan Dr. Hülya Nur SODAN'ın 2014-2020 yılları arasında takip edilen preeklamptik gebelerin demografik özellikleri ve sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin prognoza etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi konulu tezi hakkında yapılan tez savunma oturumunda, jüri üyeleri tarafından aşağıdaki kararlar alınmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Kadriye ALTOK
T.C. G.U.T.F. Gazi Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI A.D. NEFROLOJİ B.D.
Diploma No: 5598
Dip. Tescil No: 46866

ÜYE

Prof. Dr. Tamer DİNÇER
T.C. G.U.T.F. Gazi Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI A.D. JİNEKOLOJİ B.D.
Diploma No: 167
Dip. Tescil No: 46866

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Şahin KARAKAN
İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzmanı
Dip.No: 93733 Tez. No: 46910

ÜYE

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Yasemin Erten' e;

Değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Deniz Karçaaltıncaba'ya;

Yardımlarından dolayı Arş. Gör. Merve Yasemin Tekbudak, Dr. Hatice Mediha Kına ve Dr. Dilek Yapar'a;

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeli ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma;

Uzmanlık eğitimimin zorlu sürecinde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında yanımda olan aileme;

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Preeklampsisi.....	3
2.2. Süperempoze preeklampsisi	6
2.3. Eklampsisi	6
2.4. Gestasyonel Hipertansiyon	6
2.5. HELLP Sendromu	7
2.6. Erken- Geç başlangıçlı preeklampsisi	7
3. İNSİDANS.....	8
4. PREEKLAMPSİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
5. ETYOPATOGENEZ	10
5.1. Anjiogenik faktörler	12
5.2. Hemoksijenaz yolağı	13
5.3. Hidrojen Sülfid Yolağı.....	13
5.4. Nitrik Oksit Yolağı.....	14
5.5. Oksidatif Stres	14
5.6. Anjiotensin reseptör 1 otoantikorları	15
5.7. Proteinlerin yanlış katlanması.....	15
6. PATOFİZYOLOJİ VE KLİNİK	16
6.1. Vasküler değişiklikler	16
6.2. Hematolojik değişiklikler.....	17
6.3. Hepatik değişiklikler	17
6.4. Renal değişiklikler	18
6.5. Fetal sonuçlar.....	19
7. PREKONSEPSİYONEL DANIŞMA, ÖNLEME, TEDAVİ VE POSTPARTUM BAKIM	20
8. GEREÇ VE YÖNTEM	26

9.	BULGULAR.....	32
9.1.	Hastaların genel özellikleri.....	32
9.2.	Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Grupları Arasında Demografik Özellikler, Laboratuvar Parametreleri ve Komplikasyonların Karşılaştırılması.....	41
9.3.	Hafif (<i>Mild</i>) ve Şiddetli (<i>Severe</i>) Preeklampsi Grupları Arasında Laboratuvar Parametreleri, Demografik Özellikler ve Komplikasyonların Karşılaştırılması.....	48
9.4.	Anne Doğum Ağırlığının Komplikasyonlarla Karşılaştırılması.....	52
9.5.	Proteinüri Miktarının Komplikasyonlarla Karşılaştırılması.....	54
10.	TARTIŞMA	56
11.	SONUÇ VE ÖNERİLER	64
12.	ÖZET	66
13.	SUMMARY.....	68
14.	KAYNAKLAR.....	70
15.	ÖZGEÇMİŞ	75

KISALTMALAR

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologist</i> = Amerika Kadın Doğum ve Obstetrisyen Topluluğu
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
AT-1	Anjiotensin II Reseptörü Tip1a
CO	Karbonmonoksit
C/S	Sezaryan
HO	Hemoksijenaz Enzimi
H ₂ S	Hidrojen Sülfid
İUGG	İntra-Uterin Gelişme Geriliği
LBW	<i>Low Birth Weight</i> = Düşük Doğum Ağırlığı
LDH	Laktat Dehidrojenaz
MgSO ₄	Magnezyum Sülfat
MoM	<i>Multiple Of Median</i> = Ortancanın Katları
MPV	<i>Mean Platelet Volume</i> = Ortalama Platelet Hacmi
NaHS	Sodyum Hidrosülfid
NLO	Nötrofil-Lenfosit oranı
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
PCT	Platekrit
PDW	<i>Platelet Distribution Width</i> = Platelet Dağılım Genişliği
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
PLO	Platelet-Lenfosit Oranı
Prot/crea	Protein-Kreatinin Oranı
RDW	<i>Red Blood Cell Distribution Width</i> = Eritrosit Dağılım Genişliği
sEng	Çözülebilir Endoglin
sFlt-1	Çözülebilir Fms Benzeri Tirozin Kinaz

VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLBW	<i>Very Low Birth Weight</i> = Çok Düşük Doğum Ağırlığı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Şiddetli Preeklampsisi Tanı Kriterleri	5
Tablo 2. Preeklampsisi Risk Faktörleri.....	9
Tablo 3. Gebelikte Hipertansif Krizde Kullanılacak İlaçlar.....	23
Tablo 4. Preeklampsisi Gruplar Arasında Dağılımı.....	32
Tablo 5. Hastaların Demografik Özellikleri 1	33
Tablo 6. Hastaların Demografik Özellikleri 2.....	35
Tablo 7. Hastaların Tansiyon Değerleri	36
Tablo 8. Hastaların Laboratuvar Parametreleri	37
Tablo 9. Maternal Komplikasyonların Dağılımı	38
Tablo 10. Yenidoğanların Genel Özellikleri 1	39
Tablo 11. Yenidoğan Genel Özellikleri 2 ve Fetal Komplikasyonlar	40
Tablo 12. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 1	41
Tablo 13. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 2	42
Tablo 14. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 3	44
Tablo 15. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 4	45
Tablo 16. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 5	46
Tablo 17. Preeklampsisi Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler.....	47
Tablo 18. Hafif ve Şiddetli Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 1	48
Tablo 19. Hafif ve Şiddetli Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 2	50
Tablo 20. Hafif ve Şiddetli Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 3	51
Tablo 21. Anne Doğum Ağırlığının Komplikasyonlarla Karşılaştırılması	53
Tablo 22. Proteinüri Miktarının Komplikasyonlarla Karşılaştırılması	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1. Preeklampsisi Patogenezisin Özeti.....	11
---	----

1. GİRİŞ

Gebeliğin hipertansif hastalıkları; gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, preeklampsi ve süperempoze preeklampsi durumlarıdır. Bu hastalıklar hem anneyi hem de fetüsü etkilemesi nedeniyle tanı, tedavi ve takibi titizlikle yapılmalıdır. Özellikle preeklampsi gebeliğin en çok korkulan komplikasyonlarından biridir. Preeklampsi; gelişmekte olan ülkelerde maternal-fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden olup, gelişmiş ülkelerde de tanı sıklığı giderek yaygınlaşmaktadır (1). Genellikle 2. trimesterde yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile kendini gösteren preeklampsi, hem anne hem de fetus mortalitesi dahil olmak üzere ciddi komplikasyonlara hızla ilerleyebilir. Preeklampsinin nedeni hala tartışılırken, son yıllarda yapılan klinik ve patolojik çalışmalar plasentadaki patolojik süreci bu sendromun patogenezinin merkezine oturtmuştur (2). Son yıllarda yapılan çalışmalar; hastalığın gebelik süreci ile sınırlı olmadığı, yaygın endotel hasarına yol açması nedeniyle gebelik sonrası uzun vadede kardiyovasküler hastalıklar için de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (1).

Preeklampsinin erken tanı alması ve yakın takibi oluşabilecek komplikasyonları ve şiddetini azaltabilmektedir. Başlıca risk faktörleri; nulliparite, çoğul gebelik, önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, ileri anne yaşı, obezite olarak sayılabilir (3). Erken tanı ve olası risk faktörlerini belirlemek için pek çok çalışma

yapılmaktadır, ancak çoğu çalışmanın yüksek maliyet ve entegre laboratuvar sistemleri gerektirdiği görülmektedir.

Bu çalışmada gebelerin demografik ve laboratuvar parametrelerini değerlendirerek preeklampsi ve komplikasyonları açısından erken tanıda önemli olabilecek basit, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir parametrelerin saptanması, amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Preeklampsi

Preeklampsi; tanısı ve etiyolojisi net olarak ortaya konulamamış bir hastalık olup, patogenezi teoriler üzerinden değerlendirilmektedir. Hastalık yaklaşık bir asırlık süreçte böbreğe özgü ve kronik nefrite neden olan toksinlere bağlı bir toksemi tablosu olduğu düşünülmekte idi. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda patogenezi anlamaya yönelik önemli gelişmeler kaydedilmiş, hastalığa katkıda bulunduğu düşünülen dolaşımdaki antianjiyotik faktörlerin çoğu tanımlanmış ve hastalığı teşhis etmede proteinürinin önemi vurgulanmaya başlanmıştır (4). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda proteinüri miktarının hastalığın prognozunda çok önemli bir yere sahip olmadığı gösterildiğinden, kan basıncı yüksekliği ve eşlik eden diğer parametreler ön plana çıkarılmıştır (5, 6). Bu doğrultuda, yakın zamanda Amerikan Kadın Doğum ve Obstetrisyen Topluluğu (ACOG), 2019 kılavuzunda preeklampsinin tanı kriterleri olarak; daha önceden normotansif olduğu bilinen gebenin, gebeliğinin 20. haftasından sonra, en az 4 saat ara ile yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 140 mm/Hg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mm/Hg ölçülmesi; bu duruma ek olarak aşağıda belirtilen kriterlerden en az birinin yeni başlaması olarak tanımlamayı güncellemiştir (3):

- 24 saat idrar proteinin $\geq 0,3$ gr/gün olması veya spot *prot/crea* oranının $\geq 0,3$ (mg/mg) olması veya kantitatif ölçümlerin mümkün olmadığı durumlarda rastlantısal idrar dipstick testinin ≥ 2 olması

- Trombosit sayısının <100.000 / microL olması
- Altta yatan başka renal hastalığı olmayanlarda serum kreatinin değerinin > 1,1 mg/dl olması veya bazal değerinin iki katına yükselmesi
- Karaciğer transaminazlarının normal değerinin en az 2 katına yükselmesi
- Pulmoner ödem gelişmesi
- Serebral veya görsel semptomların gelişmesi (örnek olarak; yeni başlayan, başka alternatif tanı konulamayan ve rutinde kullanılan analjeziklerle geçmeyen baş ağrısı olması, bulanık görme, ışık çakmaları ve kısmi görme kaybı gelişmesi)

Yukardaki kriterlere göre preeklampsi tanısı alan bir hastada, aşağıdaki tabloda (Tablo 1) yer alan bulgulardan en az bir tanesi mevcutsa; şiddetli preeklampsi, ağır preeklampsi veya ciddi özellikli preeklampsi olarak tanımlanır.

Tablo 1. Şiddetli Preeklampsî Tanı Kriterleri

Şiddetli hipertansiyon	İstirahat halinde iken, 4 saat ara ile sistolik kan basıncının ≥ 160 mm/Hg ve/veya diastolik basıncın ≥ 110 mm/Hg olarak ölçülmesi (bu değerlerde antihipertansif başlanabilir ve tanı konulması için 4 saat beklenmesine gerek olmayabilir)
Santral sinir sisteminde disfonksiyon semptomları	Fotopsi, kısmi görme kaybı, kortikal körlük, retinal vazospazm Şiddetli baş ağrısı (tahammül edilemeyen, analjeziklerle geçmeyen, alternatif başka tanı konulamayan)
Hepatik bozukluklar	Alternatif başka tanı konulamayan, medikal tedaviye dirençli sağ üst veya epigastrik ve/veya serum aminotransferazların normal değerinin en az 2 katına çıkması
Trombositopeni	Trombosit sayısının <100.000 /microL
Renal bozukluklar	Altta yatan başka renal hastalığı olmayanlarda serum kreatinin değerinin $> 1,1$ mg/dl olması veya bazal değerinin iki katına yükselmesi
Pulmoner ödem	

2.2.Süperempoze preeklampsi

Bilinen hipertansiyon tanısı olan hastanın daha önceden proteinürisi olmaması durumunda; gebeliğinin 20. Haftasından sonra yeni başlayan proteinüri veya uç-organ hasarının saptanması ile tanı konulur. Bu grupta önceden veya gebeliğinin erken döneminde proteinürisi mevcutsa, tanı tansiyon değerlerinin kötüleşmesi, dirençli hale gelmesi (özellikle akut olarak) veya uç-organ hasarının gelişmesi ile konulur (3).

2.3.Eklampsi

Preeklampsi tanısı almış bir gebede, başka bir nedenle açıklanamayan (epilepsi, serebral arter iskemisi ve infarktı, intrakranial hemoraji) tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetlerin gelişmesidir (3).

2.4.Gestasyonel Hipertansiyon

Daha önceden normotansif olduğu bilinen bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra, proteinüri ve preeklampsinin şiddetli semptomları olmaksızın, en az 4 saat ara ile ölçülen 2 tansiyon değerinin, sistolik ≥ 140 mm/Hg ve/veya diyastolik ≥ 90 mm/Hg olarak ölçülmesidir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı alan gebeler, preeklampsi gelişimi açısından takip edilmelidirler. Bu hastalarda postpartum süreçte en geç 12. haftaya kadar tansiyon değerinin normale gelmesi

beklenir. On ikinci haftadan sonra devam eden tansiyon yüksekliği, kronik hipertansiyon olarak kabul edilir (7).

2.5.HELLP Sendromu

HELLP sendromu, gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki en önemli tanımlamalardan bir tanesi olup, sözcükteki ‘H’ (*hemolysis*) harfi hemoliz, ‘EL’ harfleri (*elevated liver enzymes*) artmış karaciğer enzimlerini, ‘LP’ harfleri (*low platelets*) düşük trombosit sayısını ifade etmektedir. Periferik yaymada mikroanjiyopatik değişiklikler izlenir, buna bağlı olarak serum Laktat Dehidrojenaz (LDH) değerı ve serum bilirubin değerleri yükselir, haptoglobulin değerı düşer. Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) değerleri farklı kaynaklarda değişik değerler belirtilmekle birlikte, kabaca çalışılan laboratuvarın üst sınırının 3 katından daha yüksek, trombosit sayısı 100.000 /mm³ den daha düşük izlenir (8).

2.6.Erken- Geç başlangıçlı preeklampsi

Bazı otoriteler preeklampsiyi başlangıç haftasına göre erken başlangıçlı (<34 hafta) ve geç başlangıçlı (>34 hafta) olarak sınıflandırmaktadır. Klinik özellikler birbiriyle örtüşmekle birlikte, hastalık etyopatogenezi ve sonuçları farklılık gösterebilmektedir. Erken başlangıçlı preeklampside, geç başlangıçlı

preeklampsie göre daha yüksek oranda doğum komplikasyonları görülmektedir (9).

3. İNSİDANS

Preeklampsinin dünya çapında görülme sıklığı %2-8 arasında değişmektedir. Türkiye de ise farklı kaynaklarda sıklığı değişmekle birlikte; Dünya Sağlık Örgütü'nün de dahil olduğu sistematik gözden geçirme veri sonuçlarına göre preeklampsin insidansı %15,6 olarak bildirilmiştir (10).

Anne ölümlerinin azaltılması uluslararası gelişme hedeflerindendir. Anne ölümlerini azaltmayı amaçlayan kanıta dayalı sağlık politikaları ve programları güvenilir ve geçerli bilgiye ihtiyaç duyar. Bu amaçla yapılan pek çok sistematik çalışma mevcuttur. Yapılan sistematik bir çalışmada; maternal mortalite nedenlerinin bölgelere göre farklı olduğu görülmektedir; gelişmekte olan ülkelerde en sık neden uterin hemoraji iken, Latin Amerika ve Karayipler'de en sık neden hipertansif hastalıklar, gelişmiş ülkelerde ise, çoğunluğu anestezi ve sezaryen operasyonuna bağlı komplikasyonların ön planda olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır (11).

Gebeliğin hipertansif hastalıkları dünya genelinde anne ölümlerinin %18' inden sorumludur. Yaklaşık olarak her sene 62.000 – 77.000 anne ölümü bu nedenle gerçekleşmektedir (10). Latin Amerika ve Karayipler'de, maternal ölümlerin %26'sı gebeliğin hipertansif hastalıkları nedeniyle iken; bu oran, Asya

ve Afrika’da %9 civarındadır Ölüm nedeni çoğunlukla kafa içi kanamalara bağlıdır (12).

4. PREEKLAMPSİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

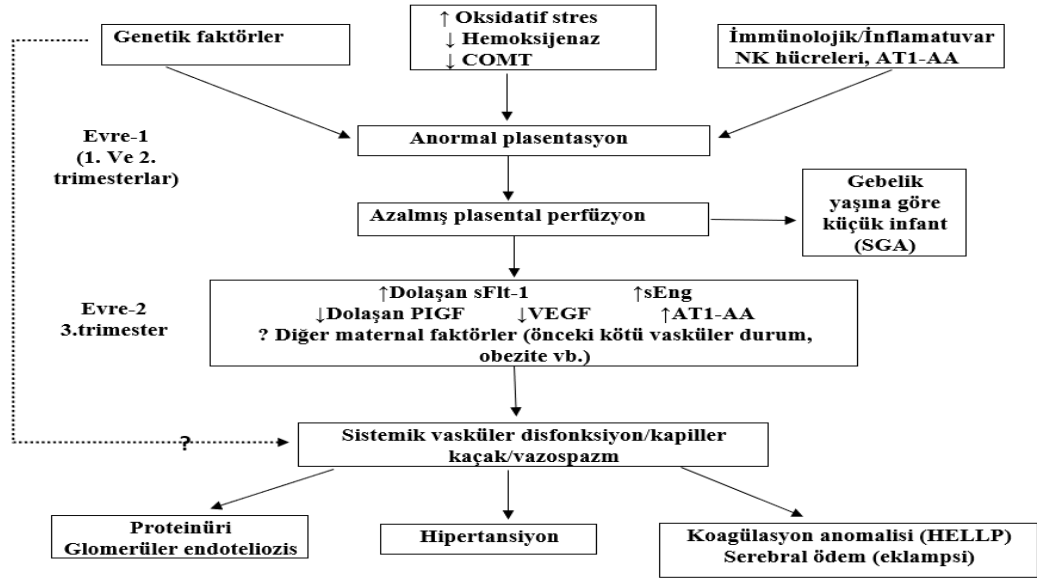
Preeklampsia gelişimi için risk faktörleri kapsamlı olarak araştırılmıştır. Preeklampsinin başlıca risk faktörleri arasında; kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, antifosfolipid sendrom ve obezitenin yer aldığı görülmüştür (13). Diğer risk faktörleri; ileri anne yaşı, nulliparite, kronik böbrek hastalığı olması ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanılarak gebe kalınmasıdır. Nispeten nadir risk faktörleri arasında ailede preeklampsia öyküsü olması ve trizomi 13 fetusa sahip olan anneler sayılabilir (14, 15). Preeklampsia risk faktörleri ayrıntılı olarak Tablo 2’ de belirtilmiştir.

Tablo 2. Preeklampsia Risk Faktörleri

- | | |
|--|-----------------------------------|
| • Nulliparite | • Antifosfolipid antikor sendromu |
| • Çoğul gebelik | • Anne yaşının ≥ 35 olması |
| • Önceki gebeliklerinde preeklampsia öyküsü | • Böbrek hastalığı |
| • Kronik hipertansiyon | • Yardımcı üreme teknikleri |
| • Pregestasyonel diyabet | • Obstruktif uyku apnesi |
| • Gestasyonel diyabet | • Sistemik lupus eritematozis |
| • Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin ≥ 30 olması | • Trombofili |

5. ETYOPATOGENEZ

Preeklampsinin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak son zamanlarda değişik mekanizmaların rolü olduğu yönünde varsayımlarda bulunulmuştur. Özellikle plasentanın preeklampsi etiyolojisinde ana faktör olduğu düşünülmektedir. Çünkü hastalığın semptomlarının gerilemesi/kaybolması için plasentanın vücuttan çıkmış olması gerekmektedir (16). Öngörülen hipotez; uterustaki spiral arterlerin şekillenmesinde bozukluk olması veya tamamlanamamasına bağlı plasental iskemi, ardından plasental anti-anjiogenik faktörlerin *up-regule* olması şeklinde varsayılmaktadır. Bu değişiklik; normal olan *anjiogenezis* dengesini bozar ve maternal endotele zarar vererek; hipertansiyon, proteinüri, glomerüler endoteliozis, HELLP sendromu, serebral ödem gibi preeklampsi/eklampsinin kliniğine neden olur (17). Bu durum şekil 1 de 2 aşamalı olarak ifade edilmiştir; plasental disfonksiyon (evre-1) ve hastalıklı plasentadan salınan faktörlerin maternal dolaşıma geçmesi (evre-2) yaygın endotelial hasara, ardından preeklampsi kliniğine neden olur (17).



Şekil 1. Preeklampsia patogenezinin özeti. Genetik faktörler, immün anormallikler [natural killer (NK) cell/human leukocyte antigen (HLA)-C axis], ve oksidatif stres gibi başka faktörler plasental disfonksiyona neden olabilirler bu da anjiyogenik faktörlerin salınımına neden olur [örneğin soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) and soluble endoglin (sEng)] ve diğer inflamatuvar araçlar hipertansiyona, proteinüriye ve preeklampsinin diğer komplikasyonlarına neden olur. Kısaltmalar: AT1-AA, anjiotensin tip 2 reseptör; COMT, katekol -O-metil transferaz; HELLP, hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sendromu; PlGF, plasental büyüme faktörü; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü.

Preeklampsia etyopatogenezinde rol alan faktörler; anjiyogenik faktörler, Hem Oksijenaz Yolağı, Hidrojen Sülfid Yolağı, Nitrik Oksit Yolağı, Oksidatif

stres, Anjiotensin Reseptör-1 otoantikoru, proteinlerin yanlış katlanması olarak sınıflandırılmıştır (1).

5.1. Anjiogenik faktörler

Çözülebilir *fms* benzeri tirozin kinaz (*sFlt-1*) ve çözülebilir endoglin (*sEng*) ile ilgili yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Vasküler endotelial büyüme faktörü (*VEGF*) ve plasental büyüme faktörü (*PIGF*) antagonisti olan, plasenta kaynaklı *sFlt-1*; preeklampside artmakta ve doğum sonrası azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada artan *sFlt-1* düzeyinin, serbest *VEGF* ve *PIGF* düzeyini azalttığı, bunun da endotelial disfonksiyona neden olduğu, in-vitro *VEGF* ve *PIGF* verilmesinin ise bu tabloyu düzelttiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada *VEGF* ve *PIGF*' in renal arter üzerindeki vazodilatasyon etkisinin in-vitro *sFlt-1* verilerek inhibe edildiği gözlemlenmiştir (18). Yine aynı çalışmada gebe ratlara *sFlt-1* verildiğinde, hipertansiyon, proteinüri, glomerüler endoteliozis gibi preeklampsie bulguları saptanmıştır (18). Başka bir makalede ise *sEng* ve *sFlt-1*' nin preeklampsie birlikte rol alabileceği öne sürülmüştür (19). *sEng*; plasenta kaynaklı çözünabilir *TGF-beta* koreseptörüdür. *TGF-beta*'nın reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek hücre içine sinyal iletimini engelleyerek endotelial nitrik oksit sentetaz (*eNOS*) aktivasyonunu inhibe etmiş olur. İn-vitro *sEng*, kapiller formasyonu bozduğu; hipertansiyon ve vasküler permeabilitede artışı in-vivo olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada *sFlt-1* ve *sEng* eş zamanlı uygulanması şiddetli preeklampsie neden olduğu gözlemlenmiştir (19).

5.2.Hemoksijenaz yolağı

Hemoksijenazın inhibisyonunun trofoblast invazyonunda hatalara neden olduğı in vitro olarak bir çalışmada gösterilmiştir (20). Hemoksijenaz enzimi (*HO*); hem molekülünü karbonmonoksit (*CO*) ve diğere ürünlerere parçalamaktadır. Hemoksijenaz enzimi trofoblastlardan salgılanmaktadır. Hipoksi ve iskemi durumunda *HO*'ın *up-regule* olması sonucunda oluşan *CO* vazodilatör etki göstermektedir ve plasentadaki perfüzyon basıncını düşürmektedir (21). Sigara içenlerde *CO* düzeyinin yüksek olması, bu bireylerde preeklampsi riskinin daha düşük olduğı varsayımını desteklemektedir (22).

5.3.Hidrojen Sülfid Yolağı

Hidrojen sülfid (H_2S); *CO* gibi vazodilatör, sitoprotektif ve anjiogenik özellikte bir gaz moleküldür. Vücutta çeşitli enzimatik yollarla oluşur. *H₂S*'in; *sFlt-1* ve *sEng* düzeyini değiştirerek preeklampsi fizyopatolojisinde rol oynayabileceğı düşünülmektedir (1). Yapılan bir çalışmada önce ratlara *sFlt-1* verilerek hipertansiyon, proteinüri ve glomerüler endoteliozis oluşumuna neden olunmuştur. Daha sonra *H₂S* vericisi olarak sodyum hidrosülfid (*NaHS*) verilmiştir. 8.günde *sFlt-1* in indüklediğı proteinüri ve hipertansiyonda azalma olduğı, *sFlt-1* düzeyinin azaldığı, *VEGF* düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir (23).

5.4.Nitrik Oksit Yolağı

Nitrik oksit (*NO*); *cGMP* üzerine vasküler düz kaslarda vazodilatasyona neden olan bir moleküldür ve preeklampside rolü olabileceğı düşünölmektedir. Genetiğı değıştirilerek *eNOS* eksikliğı oluşturulan gebe farelerde, preeklampside görölen uteroplasental değışiklikler izlenmiştir. Bunlar, uteroplasental kan akımı, uterin arter çapı ve spiral arter uzunluğundaki artışların azalması olarak belirtilmiştir (24).

5.5.Oksidatif Stres

Artmış oksidatif stresin vasküler hastalıklara, arterioskleroza ve hipertansiyona neden olduğı bilinmektedir. Buradan yola çıkılarak oksidatif stres ve preeklampsi arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, preeklampitik ve normal gebeler arasında total süperoksid, maksimum süperoksid miktarı arasında fark saptanmamıştır. Ancak erken başlangıçlı hastalıkta, geç başlangıçlı olana oranla daha yüksek süperoksid radikali saptanmıştır. Sonuç olarak plasentanın önemli bir *NADPH* oksidaz (süperoksid üreten enzim) kaynağı olduğı, gebelikte ve preeklampside oldukça aktif olduğı ve bu konuda ileri çalışmalar gerektiğı görölmüştür (25). Preeklampsideki artmış oksidatif strese yönelik antioksidan olarak C vitamini (1000 mg) ve E vitamini (400 U) verilen bir çalışmada, tedavi kolunda *SGA* (*small for gestational age*) görölmeksizin düşük doğum ağırlıklı

bebeklerin daha fazla görülmüş olması nedeniyle çalışmaya devam edilmemiştir (26).

5.6. Anjiotensin reseptör 1 otoantikorları

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, preeklampitik kadınların anjiotensin -1 reseptörünü (*AT-1*) aktive eden otoantikorlara sahip olduğunu ve bu otoantikorların preeklampsisi patofizyolojisinde yer alabileceğini göstermiştir. Hatta bu nedenle preeklampsinin; gebelikle indüklenen otoimmün bir hastalık olabileceği öne sürülmüştür. Bu antikorlar, *AT-1* AA olarak isimlendirilmiştir (27). Preeklampitik gebelerden elde edilen pürifiye *AT-1* AA, gebe farelere verilmiş ve proteinüri, hipertansiyon, glomerüler endoteliozis, küçük boyutlu fetüs ve plasental değişiklikler izlenmiştir. Eş zamanlı losartan enjeksiyonu yapılması bu değişiklikleri önlemiştir (28). Şu aşamada *AT-1* AA'nın indüklediği preeklampsiyi önleyebilen tek ilaç teratojenik olan anjiotensin reseptör blokerleridir. Bu nedenle güvenli bir bloker bulunması gerekmektedir.

5.7. Proteinlerin yanlış katlanması

Preeklampitik hastaların plasentalarında, hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunabilecek yanlış katlanmış protein kümelerinin biriktirdiği gösterilmiştir. *Buhimschi* ve ark.; preeklampsili hastaların idrar örneklerinin kongofilik özellik gösterdiğini, bu durumun da protein instabilitesi ve yanlış katlanmasını gösteren

bir belirteç olduğunu söylemişlerdir. Yine aynı çalışmada şiddetli preeklampsi riski yüksek olan ve medikal olarak doğum endikasyonu konulan hastalarda, sağlıklı kontrollere oranla (kronik hipertansiyon ve gestasyonel hipertansiyon tanısı alanlar dahil) anlamlı derecede artmış idrar kongofilisi izlenmiştir (29).

6. PATOFİZYOLOJİ VE KLİNİK

6.1.Vasküler değişiklikler

Preeklampside çeşitli vazoaktif maddeler etkileşim içindedir. Prostaglandin (vazodilatör), tromboksan A₂ (potent vazokonstriktör), Nitrik Oksit (potent vazodilatör), endotelin (potent vazokonstriktör) gibi maddelerin birbirleri ile olumsuz yönde etkileşimi preeklampsideki yoğun vazospazma neden olurlar. İntravasküler vazospazmı düzeltmek amacıyla intravenöz yoğun sıvı tedavisi denenmiştir. Ancak preeklampitik gebelerde oluşan endotelial hasar ve proteinüri nedeniyle; kapiller kaçak olması ve onkotik kolloid basıncın düşük olması nedeniyle bu durumun tehlikeli sonuçları olabileceği varsayılmıştır (3). İntravasküler monitorizasyon yapılan bir çalışmada, preeklampitik gebelere intravenöz sıvı verilmeden önce yapılan ölçümlerde hiperdinamik ventriküler fonksiyon ve düşük pulmoner kapiller kama basıncı saptanmış olup, yoğun sıvı tedavisi sonrasında pulmoner kapiller kama basıncı artarak pulmoner ödem için risk oluşturmuştur (30).

6.2.Hematolojik değişiklikler

Preeklampitik gebelerde en sık trombositopeni görölmekle birlikte, çeşitli hematolojik değişiklikler olmaktadır. Şiddetli preeklampside bu tür bozukluklar daha sık görölmekte olup, HELLP Sendromu'na neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde normal gebelere oranla; anlamlı olarak daha düşük trombosit sayısı ve daha yüksek ortalama trombosit hacmi (MPV) saptanmıştır. Trombosit sayısı ve hacmindeki bu anormallikler en sık şiddetli preeklampside ve eklampside saptanmıştır. Yine aynı çalışmada preeklampitik gebelerde saptanan artmış fibrinojen yıkım ürünleri; preeklampside düşük derecede olan dissemine intravasküler hemolizi ve bundan dolayı oluşan hızlı trombosit döngüsünü düşündürmektedir (31).

6.3.Hepatik değişiklikler

Preeklampitik kadınlarda, özellikle şiddetli semptomlar varlığında karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler izlenebilmekte, ALT ve AST değerlerinde artış olabilmektedir. Preeklampside sıklıkla periportal nekroz olması nedeniyle AST artışı daha ön planda olmaktadır. AST 'nin preeklampsi başlangıcında daha yüksek olması, ALT yüksekliği ön planda olan karaciğerin parankimal hastalıklarından ayırt edilmesinde bir ipucu olarak görölmektedir (3). Yine LDH artışı da hem karaciğer disfonksiyonu nedeniyle hem de hemoliz ilişkili olarak preeklampside sık görölebilmektedir.

Preeklampitik anjina; genellikle gece başlayan, sternumun alt ucunda veya epigastriumda daha fazla hissedilen, 1-6 saat boyunca sürekli devam eden ve sağ hipokondriyuma veya sırtta yayılabilen bir ağrı olarak tarif edilmiştir. Fizik muayenede karaciğer hassas bulunabilmektedir. Preeklampsinin laboratuvar belirteçlerinden daha önce ortaya çıkabilmektedir, şiddetli özelliklerle ilişkili olabilmektedir. Bu ağrı nedeniyle yapılan ultrasonografide karaciğer sıklıkla normal olmakla birlikte, hepatik hemoraji vakaları da saptanmıştır. Ayırıcı tanıda düşünülmelidir (32).

6.4.Renal değişiklikler

Preeklampside, klasik olarak glomerüler endoteliozis olarak adlandırılan; şişmiş, vakuollü endotelial hücreler, şişmiş mezangial hücreler, glomerüler filtrattan reabsorbe edilmiş subendotelial depositler gibi histopatolojik değişiklikler izlenir (33). Preeklampitik kadınlarda artan tübüler geçirgenlik nedeni ile nonselektif proteinüri izlenir. Albümine ek olarak; globülin, transferrin ve hemoglobin gibi albumin dışı proteinleri içermektedir. Yine artan tübüler kalsiyum reabsorbsiyonu nedeniyle idrar kalsiyumu azalmaktadır (3).

Preeklampside, vazospazma ikincil olarak gelişen intravasküler aralıktaki kontraksiyonlar renal sodyum ve su tutulumunu bozmaktadır (34). Gebelikte normal fizyolojik olarak beklenen artmış renal kan akımı, artmış glomerüler filtrasyon oranı ve serum kreatininde azalma özellikle şiddetli preeklampside olmak üzere preeklampsili kadınlarda görülmemektedir. Bu nedenle akut renal

bozulma şiddetli preeklampsinin kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yine şiddetli preeklampside görülen oligüri, intrarenal vazospazma ikincil olarak gelişen glomerüler filtrasyon oranındaki yaklaşık %25 azalma ile ilişkili olarak düşünülmektedir (3).

Ürik asitin plazma konsantrasyonları gebeliğin sonlarına doğru fizyolojik olarak artma eğilimindedir. Bunun nedenlerinin; ürik asitin fetal ve plasental üretiminin artması, albümine bağlanmasındaki azalma ve ürik asit klirensindeki azalma olduğu düşünülmektedir. Serum ürik asit değerindeki bu artışın preeklampside daha fazla olduğu ve yine aynı çalışmada yüksek serum ürik asit düzeyinin kötü fetal komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (35).

6.5.Fetal sonuçlar

Preeklampside; spiral arter ve plasental vasküler yataktaki fizyolojik değişikliklerin tam olarak gerçekleşmemesi nedeniyle bozulan uteroplazental kan akımı, uteroplazental iskemiye yol açmakta ve fetal-plasental üniteyi etkilemektedir (36). Uteroplazental iskemi nedeniyle preeklampsili gebeliklerde fetal gelişme geriliği, oligohidroamniyoz, plasental ablasyon sık görülmektedir ve tüm bunlar spontan veya endikasyonla preterm doğumla sonuçlanabilmektedir.

7. PREKONSEPSİYONEL DANIŞMA, ÖNLEME, TEDAVİ VE POSTPARTUM BAKIM

Preeklampsia riski olan kadınlarda bakım, prekonsepsiyonel olarak başlamalı, önleme ve tedaviler açısından değerlendirilmeli ve postpartum dönemde de devam etmelidir. ACOG; daha önceki gebeliğinde preeklampsia tanısı alan kadınların tekrar gebe kalmayı planladıklarında, prekonsepsiyonel yardım istemelerini önermektedir. Daha önceden diyabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ya da proteinüri nedeni ile kullanılmakta olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörü tedavisinin gebelik tanısını doğrulattıktan hemen sonra kesilmesini konjenital malformasyon riski nedeni ile önermektedir (1).

Preeklampsinin pek çok patogenetik mekanizmasına yönelik tedavi hedefleri açısından yeni çalışılmalar yapılsa da, şimdilik kesin tedavisi plasentanın çıkarılmasıdır (37). Genel kanıya göre uç-organ hasarı veya şiddetli hipertansiyonu olan hastalar yatırılarak takip edilmelidir ve gerekli bölümlere konsültasyonu yapılmalıdır (38). Erken epidural kateterizasyon; hem ağrıya bağlı oluşan hipertansiyonu azaltır, hem de acil sezaryen olması durumunda epidural anestezi yapılmasını kolaylaştırır (39). Pulmoner ödemden kaçınmak amacıyla fazla sıvı yüklenmesi önerilmemektedir, özellikle oligürik seyreden preeklampsiklerde, epidural anestezi ve epidural analjezi öncesinde fazla sıvıdan kaçınılması önerilmektedir (40).

Annede kan basıncı hedefleri; uç organ hasarı ve maternal ve fetal komorbiditelere bağlı olarak belirlenmekte olup, gebelikte antihipertansif başlama eşiği, normal zamandan farklıdır. Bazı kılavuzlar antihipertansif tedaviyi sadece 160/105 mmHg kan basıncından sonra savunur (41); bazıları ise sürekli 150/100 mm/Hg kan basıncı seviyelerini eşik olarak kabul etmektedir (42). Pregestasyonel diyabet veya böbrek hastalığı mevcut olduğunda, antihipertansif tedaviye daha düşük kan basıncı seviyelerinde başlamak genellikle kabul edilmektedir (43). Maternal vasküler olaylar 160 mmHg üzerindeki sistolik kan basıncında daha yaygın olduğu için sistolik seviyelerin 140 mmHg 'nin altında tutulması arzu edilirken, plasenta akışının düşmesini önlemek için diyastolik kan basıncı, 80 mmHg altına düşmemelidir (41, 42). Hipertansif kriz olması durumunda ise (Kan basıncının semptomatik olarak akut yükselmesi veya uç-organ hasarı olması), tedavi hedefi başlangıç kan basıncı seviyelerinin %25'ine düşürmek ve daha sonra antihipertansif tedavinin sürdürülmesine devam etmektir.

Türk Hipertansiyon Uzlaşı Kılavuzu 2019'da ise; evre-1 hipertansiyonda antihipertansif tedavi başlamanın ciddi hipertansiyon gelişimini %50 azalttığı ancak preeklampsi, maternal veya fetal komplikasyon gelişim riskini azaltmadığı bu nedenle konunun tartışmalı olduğu belirtilmektedir. Yine aynı kılavuzda, sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 95 mmHg olduğu gebelerde antihipertansif tedavinin başlanması uygun olacağı belirtilmiştir (44).

Yakın zamanda yapılan çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada; gebe kadınlar diyastolik basınç hedeflerine göre ikiye ayrılmıştır. Sıkı tansiyon

hedefi diyastolik kan basıncını 85 mmHg, daha az sıkı olan grup diyastolik tansiyon hedefini 100 mmHg olarak belirlenmiş olup; sıkı ve daha az sıkı olan grup arasında maternal ve fetal sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Ancak daha az sıkı tansiyon hedefi olan grupta; ciddi hipertansiyon, trombositopeni, HELLP sendromu daha yüksek saptanmıştır. Bundan dolayı daha sıkı tansiyon hedefleri hem fetüs hem anne için daha yararlı olduğu düşünülmüştür (45).

Abalos ve ark. Cochrane veri tabanını baz alarak yaptıkları derlemede; antihipertansif ilaç kullanan kadınlarda, şiddetli hipertansiyon gelişme riski, kullanmayanlara göre yarıya indirilmiş olmasına rağmen, preeklampsisi veya eklampsisi gelişiminde bir azalma olduğuna dair net bir kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle preeklampsisi veya eklampsisi gelişiminin kan basıncı değerinden bağımsız olabileceği ve sadece tansiyon düzeltilerek engellenemeyeceği ileri sürülmüştür. (46).

Şiddetli olmayan hipertansiyonda ise metildopa (250-500 mg oral olarak günde 2-4 kez, maksimum 2 gr/gün olacak şekilde), labetalol (100-400 mg; günde 2-4 kez oral olarak, maksimum 1200 mg/gün olacak şekilde), orta etkili nifedipin (10-20 mg; günde 2-3 kez oral olarak, maksimum 120 mg/gün olacak şekilde) ve nifedipin sürekli salınım formu (günde 20-60 mg oral, maksimum 120 mg/gün olacak şekilde) verilebilir (12).

Akut başlangıçlı şiddetli hipertansiyon tedavisinde ise (160 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 110 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı veya her ikisi) antihipertansif tedavinin süratle başlatılması önerilmektedir

(15 dakika içinde). Mevcut literatür antihipertansif ajanların 30-60 dakika içinde uygulanması gerektiğini belirtmekle birlikte, akut başlangıçlı şiddetli hipertansiyon kriterleri karşılandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede antihipertansif tedavinin uygulanması önerilir. İntravenöz hidralazin veya labetolol ve oral kısa etkili nifedipin bu amaç için en sık kullanılan üç ajandır (Tablo 3). Her ne kadar başlangıçta kan basıncının akut kontrolü için parenteral antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulabilse de beklenen tedaviye devam edilirken oral ilaçlar da kullanılabilir (3).

Tablo 3. Gebelikte Hipertansif Krizde Kullanılacak İlaçlar

İlaç	Doz	Yorum ve öneri
Labetolol	10-20 mg IV, her 10-30 dakika sonrasında 20-80 mg, maksimum kümülatif doz 300 mg veya sürekli infüzyon 1-2 mg/dakika IV olacak şekilde Etki başlama zamanı: 1-2 dakika	Taşikardi nadir yan etkisidir Astım, dekompanze kalp yetmezliği, AV blok ve bradikardik hastalarda kullanmakta sakının
Hidralazin	5 mg IV veya IM, her 20-40 dakika sonrasında 5-10 mg IV, maksimum kümülatif doz 20 mg veya sürekli IV infüzyon dozu 0,5-10 mg/saat olacak şekilde Etki başlama zamanı: 10-20 dakika	Yüksek veya sık dozlar, maternal hipotansiyon, baş ağrısı ve anormal fetal kalp atımı trasesi ile ilişkisi diğer ajanlara göre daha yaygın olabilir

Nifedipin (hızlı salınımlı)	10-20 mg oral, gerekirse her 20 dakika sonra tekrarlar; sonra her 2-6 saatte 10-20 mg oral Maksimum günlük doz 180 mg olacak şekilde	Refleks taşikardi ve baş ağrısına neden olabilir Etki başlama zamanı: 5-10 dakika
-----------------------------	---	--

Magnezyum sülfat ($MgSO_4$); preeklampitik kadınlarda eklampsi gelişiminin önlenmesi amacıyla 15-20 dakika boyunca 4 gram IV yükleme dozu, sonrasında 1 gr/saat IV olarak verilir. Eklampsi gelişmesi durumunda ise; 5 dakikadan daha uzun sürede 2-4 gram IV, sonrasında 1 gr/saat IV olarak verilir. Hasta zaten $MgSO_4$ almakta iken eklampsi geliştirse ek olarak 2-4 gr IV $MgSO_4$ 5 dakikadan daha uzun sürede verilir ve infüzyon hızı 2 gr/saat'e çıkarılır. Eğer hasta öncesinde $MgSO_4$ alamayacak şekilde acil doğum durumu gerekli olursa fetal nöral koruma amaçlı yine $MgSO_4$ verilir. Klinik izlemde idrar miktarı, solunum sayısı ve tendon refleksi takibi yapılır (12).

Kortikosteroid; fetüs 34 hafta 0 günden küçükse ve 7 gün içerisinde doğum bekleniyorsa fetal akciğer gelişiminin sağlanması amacıyla antenatal olarak steroid yapılır (47).

HELLP sendromunda, sezaryen öncesinde trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'in altında veya $50.000/mm^3$ üstünde olmasına rağmen gebede aşırı kanama varsa, platelet disfonksiyon düşündüren bulgusu varsa, trombosit sayısında hızlı bir düşme varsa trombosit replasmanı önerilir (39). Yine HELLP sendromunda

hastanın trombosit değerlerinde düzelme, nöroaksiyel anestezi veya analjezi almasını sağlayacaksa deksametazon (10 mg IV, 48 saat boyunca, her 12 saatte bir) yapılabilir (47).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; gebelik ilişkili komplikasyon yaşayan kadınların (hipertansif hastalıklar, gestasyonel diyabet, preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği vb.) daha sonraki hayatlarında artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduklarını göstermektedir (48). Bu yüzden bu hastalar sigara bırakmaları ve kilo vermeleri yönünde motive edilmelidirler. yıllık kan basıncı, lipid profili, ve kan glukoz değeri takip edilmesi önerilmektedir (49).

8. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2014- Aralık 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapmış preeklampsi, eklampsi, süperempoze preeklampsi, HELLP sendromu tanıları konulmuş olan toplam 174 gebenin 18 tanesi çoğul gebelik nedeniyle, 34 tanesi de dışlama kriterleri (bilinen böbrek ve karaciğer hastalığı, trombositopeni, otoimmün hastalıklar, fetal kromozomal anomali) nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam 122 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu gebelerin demografik özellikleri ve sistemik inflamatuvar belirteçleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ile ilgili kurumumuz etik kurulu heyetinden onam alınmıştır. Hastalar klinik bilgileri ve laboratuvar sonuçlarına göre, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, şiddetli preeklampsi, erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi, HELLP sendromu ve eklampsi olmak üzere sınıflandırılmıştır.

Preeklampsi tanısı için; daha önceden normotansif olduğu bilinen bir kadının, gebeliğinin 20. haftasından sonra, en az 4 saat ara ile yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 140 mm/Hg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mm/Hg ölçülmesi; bu duruma ek olarak 24 saatlik idrar proteinin $\geq 0,3$ gr/gün olması veya spot prot/crea oranının $\geq 0,3$ (mg/mg) olması veya kantitatif ölçümlerin mümkün olmadığı durumlarda rastlantısal idrar çubuk testinde protein varlığının ≥ 2 olması kriterleri kullanıldı. Proteinürinin saptanmadığı hastalarda preeklampsinin diğer kriterlerinden sistemik tutulum bulgusu olarak, trombositopeni, renal yetmezlik, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem,

serebral veya görsel bozukluklar açısından hastalar değerlendirilip kaydedildi. Bu bulgulardan en az bir tanesi bulunan hastalar çalışmaya alındı.

Hastalar; sistolik kan basıncının ≥ 160 mm/Hg ve/veya diastolik basıncının ≥ 110 mm/Hg olarak ölçülmesi, fotopsi, kısmi görme kaybı, kortikal körlük, retinal vazospazm saptanması, şiddetli baş ağrısı olması (tahammül edilemeyen (hastalar hayatlarında yaşadıkları en kötü baş ağrısı olarak tarifleyebilirler), analjeziklerle geçmeyen, alternatif başka tanı konulamayan) veya alternatif başka tanı konulamayan, medikal tedaviye dirençli sağ üst veya epigastrik ve/veya serum aminotransferazların normal değerinin en az 2 katına çıkması, trombositopeni gelişmesi (trombosit sayısının <100.000 /microL), altta yatan başka renal hastalığı olmayanlarda serum kreatinin değerinin $> 1,1$ mg/dl olması veya bazal değerinin iki katına yükselmesi, pulmoner ödem gelişmesi kriterleri açısından değerlendirildi. Bu kriterlerden birine sahip olan, fakat HELLP veya eklampsi olarak değerlendirilmeyen hastalar ‘şiddetli (*severe*) preeklampsi’ grubuna dâhil edildi. Bu özelliklere sahip olmayan, HELLP ve eklampsi olarak değerlendirilmeyen hastalar da ‘şiddetli özellik göstermeyen, hafif (*mild*) preeklampsi’ grubuna alındı. HELLP sendromu olarak değerlendirilen hastalarda; karaciğer enzim yüksekliği AST ve/veya ALT ≥ 80 IU/L, trombositopeni (<100000 μ /L) ve hemoliz, LDH > 600 IU/L niteliklerini karşılamalarına bakıldı. Karşılayan hastalar HELLP sendromu grubunda incelendi. Ayrıca gebeliğinin 34. haftasından önce preeklampsi tanısı alanlar erken başlangıçlı preeklampsi, 34. Haftasından sonra tanı alanlar geç başlangıçlı preeklampsi olarak sınıflandırıldı.

Dışlama kriterleri olarak; çoğul gebelik, önceden bilinen böbrek ve karaciğer hastalığı, trombositopeni, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, gebelik kolestazi, fetal kromozomal anomali saptanması olarak belirlendi.

Hastaların tıbbi dosyalarından demografik ve klinik veriler elde edildi. Demografik veri olarak; başvuru anındaki maternal yaşı, boy (cm) ve kiloları (kg), Vücut Kitle İndeksi (VKİ, kg/m^2), gebelik süresince kilo artışı miktarı, konsepsiyon ayı, ek hastalığının olup olmadığı, ek hastalığı varsa neler olduğu ve buna yönelik medikal tedavi alıp almadığı, gravida ve parite değerleri, abortus olup olmadığı, preeklampsi tanısının koyulduğu gebelik haftası, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, antihipertansif tedavi alıp almadığı ve annenin kan grubu kaydedildi. Anne adaylarının kendi doğum ağırlıkları telefonla sorularak öğrenildi. Anne adayları doğum ağırlıklarını rakamsal olarak tam olarak hatırlamadıklarından yaklaşık rakamlar öğrenilerek hastalar <2500 gr, 2501 – 3000 gr, 3001-3500 gr ve >3500 gr olarak 3 grupta değerlendirildi. Doğum defterlerinden ve hastane veri tabanından kontrol edilerek doğum haftası, bebek cinsiyeti, bebek doğum ağırlığı ve boyu, APGAR 1. Ve 5. Dakika değerleri, doğum şekli, sezaryen (C/S) ise nedeni, postpartum anne veya yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış olup olmadığı ve maternal- fetal komplikasyon gelişip gelişmediği belirlendi. Laboratuvar verileri olarak preeklampsi tanısı konulduğu zamana ait olan; nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, platekrit değeri (PCT), platelet dağılım genişliği (PDW), eritrosit dağılım genişliği (RDW), MPV, kreatinin değeri, AST ve ALT değerleri, LDH değeri, ürik asit, albümin, serum

kalsiyum değeri, gebelik süresince bakılmışsa lipit değeri, 3'lü tarama testlerinin MoM değeri, *Hba1c* değeri, bakılan proteinüri değeri (en fazla 4 değer) kaydedildi. Ayrıca hastanın tam kan sayımındaki parametrelerinden yararlanılarak, Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) hesaplanarak kaydedildi.

Gebelik öncesi VKİ hastaların kilogram cinsinden ağırlıklarının, metre cinsinden boylarının karesine bölünmesi ile (Kilo /boyun metrekaresi) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün VKİ' ne göre belirlediği sınıflandırma temel alınarak; VKİ' nin 30 veya daha üzeri olanlar obez olarak değerlendirildi. Ayrıca VKİ 18,5 'in altında olanlar zayıf, 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arasında olanlar da kilolu olarak sınıflandırıldı.

Hastalar fetal komplikasyonlar açısından prematürite, fetal distres, İUGG (İntra-uterin gelişme geriliği), yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, solunum cihazı desteği, İntra-uterin ölüm ve erken neonatal ölüm parametrelerine göre değerlendirildi. Maternal komplikasyonlar açısından ise pulmoner ödem gelişmesi, konvulziyon, plasenta dekolmanı, retina dekolmanı, renal yetmezlik, trombositopeni açısından değerlendirildi.

Prematür olan hastalar 37. gebelik haftasından önce doğanlar şeklinde tanımlandı. 34-37. Gebelik haftası arasında doğanlar; geç preterm doğum (*late preterm birth*), 32-34.gebelik haftasında doğanlar; orta preterm doğum (*moderate preterm birth*), 28-32. Gebelik haftasında doğanlar; çok preterm doğum (*very preterm birth*), 28.gebelik haftasından önce doğanlar; aşırı preterm doğum

(*extremely preterm*) olarak tanımlandı. Doğum sonrası ilk 7 günde gerçekleşen mortalite, erken neonatal ölüm olarak tanımlandı.

Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olanlar; düşük doğum ağırlıklı (*LBW*) olarak tanımlandı. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olanlar; çok düşük doğum ağırlıklı (*VLBW*), 1000 gramın altında olanlar; ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (*extremely LBW*) olarak tanımlandı.

Konsepsiyon mevsimini belirlemek için, her hastanın dosyasında yer alan ilk muayene kartındaki ve/veya doğum kartındaki son adet tarihini gebe kalma zamanlamasının bir tahmini olarak kaydedildi. Tüm hastalarda son adet tarihi ultrasonografik olarak kontrol edilmiş olduğuna dikkat edildi.

Çalışma verileri IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 versiyonu ile analiz edildi. Tüm veriler için betimleyici istatistikler rapor edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile, sürekli değişkenler ise minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Çalışma grubu preeklampitik gebeler, preeklampsinin tanısal özelliklerine göre hafif – şiddetli ve erken – geç olmak üzere iki alt grupta değerlendirildi. Preeklampsi alt grupları ile diğer kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile kontrol edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan ilişkiler için Cramer's V ilişki katsayıları hesaplandı. Bu alt gruplarda yaş, vücut kitle indeksi, doğum ağırlığı, laboratuvar parametreleri vb. değişkenlerin aritmetik ortalamaları (veya ortancaları) arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı

parametrik Student t testi ve parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Bu analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile preeklampsi alt grupları arasında lojistik regresyon analizi uygulandı. Elde edilen sonuçlar uygun tablolar ve grafikler olarak sunuldu. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

9. BULGULAR

9.1.Hastaların genel özellikleri

Araştırmada preeklampsi tanısı konulmuş 122 kadın hasta yer almıştır. Hastaların %60,7'sine (n=74) erken başlangıçlı preeklampsi, %39,3'üne (n=48) ise geç başlangıçlı preeklampsi tanısı konulmuştur. Benzer şekilde, hastaların %32'sinde (n=39) hafif (*mild*) preeklampsi, %68'inde (n=83) ise şiddetli özellikler gösteren, şiddetli (*severe*) preeklampsi gözlemlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Preeklampsi Gruplar Arasında Dağılımı

		Frekans (n)	Yüzde (%)
PE ₁	Erken başlangıçlı	74	60,7
	Geç başlangıçlı	48	39,3
PE ₂	Hafif	39	32,0
	Şiddetli	83	68,0

Hastaların ortalama yaşı $31,39 \pm 5,35$ iken yaş aralığı 22-44 idi. VKİ'ne bakıldığında en düşük 18,75 ve en yüksek 43,21 olup, örneklemin ortalaması $27,06 \pm 4,40$ bulunmuştur. Tüm örnekleimde gerçekleşen doğum sayısı 0 ile 4 arasındadır. Doğumlar en erken 22. haftada ve en geç 39. haftada gerçekleşmiş olup, tüm gebeler için ortalama doğum haftası $34,02 \pm 3,67$ dir. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların Demografik Özellikleri 1

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	31,39	5,35	22	44
VKİ	27,06	4,40	18,75	43,21
Parite	0,71	0,91	0	4
Doğum haftası	34,02	3,67	22	39

Tablo 6'de kategorik değişkenlere ait frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. Hastaların %13,1'i 25 yaş ve altı, %37,7'si 26-30 arası, %23,8'i 31-35 arası, %20,5'i 36-40 arası ve %4,9'u 41 ve üzeri yaş grubunda yer almaktadır. Vücut kitle indeksi verilerine göre, hastaların %30,3'u normal grupta, %49,2'si fazla kilolu, %19,7'si obez ve %0,8'i morbid obez grubunda yer almaktadır. Hastaların kendi doğum ağırlıklarına ilişkin veriler dört kategoride incelenmiştir. Bu verilere göre, hastaların %41'i kendi doğum ağırlığının 3001 – 3500 gr arasında olduğunu, %30,3'ü 2500-3000 gr arasında olduğunu, %18,9'u 2500 gr altında ve %9,8'i 3500 gr üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Preeklampsi tanısı konulmuş bu kişilere başka bir hastalığa sahip olup olmadığı değerlendirildiğinde,

hastaların 16'sında (%13,1) kronik hipertansiyon, 16'sında (%13,1) gestasyonel diyabet ve 32'sinde (%26,2) diğer hastalıkların (hipotroidi, astım, esansiyel trombositoz, anjiomiyolipom, epilepsi, Ailevi Akdeniz Anemisi taşıyıcısı, psöriazis, mitral yetmezlik, otoskleroz) olduğu, geriye kalan 58 kişinin (%47,5) ise herhangi bir hastalığa sahip olmadığı saptanmıştır. Çalışmada yer alan hastaların %45,9'u nullipar, %54,1'i ise multipardır. Hastaların konsepsiyon zamanı mevsimsel olarak incelenmiştir. Buna göre preeklampsi tanısı konulmuş bu hastaların %25,4'ü son adet tarihinin kış mevsiminde, %20,5'i ilkbahar mevsiminde, %27,9'u yaz mevsiminde ve %26,2'si ise sonbahar mevsiminde olduğunu belirtmiştir. Doğumların 7'si (%5,7) normal doğum ve 113'u (%92,6) sezaryen olup, yalnızca 2 (%1,7) intra-uterin ölüm gerçekleşmiştir. Gebeliğin herhangi bir döneminde antihipertansif tedavi kullanan gebe sayısı 76 (%62,3)'dür.

Tablo 6. Hastaların Demografik Özellikleri 2

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Yaş	25 ve altı	16	13,1
	26-30	46	37,7
	31-35	29	23,8
	36-40	25	20,5
	41 ve üzeri	6	4,9
VKİ (kg/m ²)	Normal	37	30,3
	Fazla kilolu	60	49,2
	Obez	24	19,7
	Morbid obez	1	0,8
Annenin doğum ağırlığı (gr)	<2500	23	18,9
	2501-3000	37	30,3
	3001-3500	50	41,0
	>3500	12	9,8
Ek hastalık	Kronik hipertansiyon	16	13,1
	Gestasyonel diyabet	16	13,1
	Diğer	32	26,2
	Yok	58	47,5
Kan grubu	A Rh+	45	36,9
	A Rh-	5	4,1
	B Rh+	21	17,2
	B Rh-	2	1,6
	AB Rh+	11	9,0
	0 Rh+	36	29,5
	0 Rh-	2	1,6
Gravida	nullipar	56	45,9
	multipar	66	54,1
Konsepsiyon zamanı	Kış	31	25,4
	İlkbahar	25	20,5
	Yaz	34	27,9
	Sonbahar	32	26,2
Doğum şekli	NSVYD	7	5,7
	C/S	113	92,6
	İU-EX	2	1,7
Antihipertansif ilaç kullanımı	Evet	76	62,3
	Hayır	41	33,6

Hastalarda preeklampsî tanısı konduğunda veya preeklampsî sürecinde sistolik kan basıncı sırasıyla en düşük 140 mmHg ve en yüksek 210 mmHg, diyastolik kan basıncı ise en düşük 90 mmHg ve en yüksek 120 mmHg olarak ölçülmüştür. Ortalama sistolik kan basıncı 161,56 mmHg±17,08 ve diyastolik kan basıncı 99,51 mmHg±9,17 dir. (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların Tansiyon Değerleri

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Sistolik kan basıncı	161,56	17,08	140	210
Diastolik kan basıncı	99,51	9,17	90	120

Hastaların laboratuvar değerleri ve bunlardan elde edilen sistemik inflamatuvar belirteçler aşağıdaki Tablo 8’ de belirtilmiştir. Ürik asit, kan kalsiyum değeri, albümin, lipid değerleri, LDH, *AFP*, *B-hcg*, *serbest estriol* ve *Hba1c* değişkenlerinde %50’den fazla hastada veri elde edilemediği için istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 8. Hastaların Laboratuvar Parametreleri

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Nötrofil (/mm ³ x10 ³)	8.540	3.270	3.470	22.900
Lenfosit (/mm ³ x10 ³)	1.968	0.621	0.923	4.000
PLT (/mm ³ x10 ³)	221,16	697,13	41	479
PDW (%)	15,81	2,31	9,70	19,18
RDW (fL)	15,42	4,38	12,20	45,20
PCT (%)	0,23	0,06	0,10	0,43
Kreatinin (mg/dl)	0,57	0,12	0,34	1,00
AST (U/L)	26,71	36,02	5	312
ALT (U/L)	25,22	44,59	4	316
NLO	4,77	2,40	1,61	15,90
PLO	121,95	55,37	34,53	396,19
PNO	29,08	13,29	5,26	79,83
RPO	0,08	0,06	0,04	0,45
Proteinüri (mg/24 sa)	1,87	2,46	0,18	12,93

Tüm örnekleme yer alan hastalarda proteinüri miktarları hafif (0,3-1,99 gr/gün), ciddi (2,00-4,99 gr/gün) ve masif ($\geq 5,00$ gr/gün) olarak da sınıflandırılmıştır (50). Bu verilere göre, hastaların %73'ünde hafif, %14,8'inde ciddi ve %12,3'ünde masif proteinüri gözlemlenmiştir. Çalışmada yer alan hastaların %8,2'sinde HELLP sendromu ve %1,6'sında pulmoner ödem görülmüştür. Benzer bir şekilde, hastaların %2,5'inde renal yetmezlik ve %10,7'sinde trombositopeni gözlemlenmiştir. Hiçbir hastada plasenta dekolmanı ve retina dekolmanı görülmemiştir. Hastaların %1,6'sında nöbet yani eklampsi görülmüştür. (Tablo 9)

Tablo 9. Maternal Komplikasyonların Dağılımı

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Proteinüri	Hafif (0,3-1,99 gr/gün)	89	73,0
	Ciddi (2-4,99 gr/gün)	18	14,8
	Masif (≥ 5 gr/gün)	15	12,3
HELLP sendromu	Var	10	8,2
	Yok	112	91,8
Pulmoner ödem	Var	2	1,6
	Yok	120	98,4
Renal yetmezlik	Var	3	2,5
	Yok	119	97,5
Trombositopeni	Var	13	10,7
	Yok	109	89,3
Nöbet	Var	2	1,6
	Yok	120	98,4

Dünyaya gelen bebeklerin 58'i (%47,5) kız ve 64'ü (%52,5) erkektir. Bebeklerin ortalama ağırlığı 2212,01 gr $\pm$ 881,07 olup, en düşük ağırlık 320 gr ve en yüksek ağırlık 4550 gr olarak hesaplanmıştır. Bebeklerin ortalama boyu 43,48 cm $\pm$ 5,74 olarak belirlenmiştir. En düşük boy uzunluğu 24 cm ve en yüksek boy uzunluğu 55 cm olarak bulunmuştur. (Tablo 10)

Tablo 10. Yenidoğanların Genel Özellikleri 1

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Doğum haftası	34,02	3,67	22	39
Bebek ağırlığı (gr)	2212,01	881,07	320	4550
Bebek boy (cm)	43,48	5,74	24	55

Doğum haftalarına göre bakıldığında; 10 bebekte (%8,2) aşırı preterm doğum, 13'ünde (%10,7) çok preterm doğum, 21'inde (%17,2) orta preterm doğum, 40'ında (%32,8) geç preterm doğum olduğu gözlenmiştir. Normal zamanında doğan bebek sayısı ise 38 (%31,1) olarak saptanmıştır. Bebek doğum ağırlıklarına göre kategorize edildiğinde 47 bebeğin (%38,5) normal kilolu doğduğu; 15'inin (%12,3) aşırı düşük doğum ağırlıklı, 9'unun (%7,4) çok düşük doğum ağırlıklı, 51'inin (%41,8) düşük doğum ağırlıklı olarak doğduğu saptanmıştır. APGAR skorlarına ayrıntılı bakıldığında 19 bebeğin (%15,6) APGAR 1. dakika skorunun 7'nin altında olduğu ve 4 bebeğin (%3,3) APGAR 5. dakika skorunun 7'nin altında olduğu hesaplanmıştır. Çalışmada elde edilen verilere göre, sadece 6 bebekte (%4,9) fetal anomali (makrozomi, spina bifida,

ventriküler septal defekt vb.) gözlemlenmiştir. Yenidoğanların %13,9’unda İUGG tespit edilmiştir. Ayrıca, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı gerçekleştirilen bebek sayısı 73 (%59,8)’tür. Solunum cihazı desteğine (invaziv mekanik ventilatör ve/veya CPAP) ihtiyacı olan bebekler örneklemin %27’sini oluşturmaktadır. (Tablo 11)

Tablo 11. Yenidoğan Genel Özellikleri 2 ve Fetal Komplikasyonlar

		Frekans (n)	Yüzde (%)
APGAR (1)	Düşük (<7)	19	15,6
	Normal (≥7)	103	84,4
APGAR (5)	Düşük (<7)	4	3,3
	Normal (≥7)	118	96,7
İUGG	Var	17	13,9
	Yok	105	86,1
Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış	Var	73	59,8
	Yok	49	40,2
Solunum cihazı gereksinimi	Var	33	27,0
	Yok	89	73,0
Bebek doğum haftası	Aşırı preterm doğum	10	8,2
	Çok preterm doğum	13	10,7
	Orta preterm doğum	21	17,2
	Geç preterm doğum	40	32,8
	Normal	38	31,1
Bebek doğum ağırlığı (gr)	Aşırı LBW	15	12,3
	Çok LBW	9	7,4
	LBW	51	41,8
	Normal	47	38,5

9.2. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Grupları Arasında Demografik

Özellikler, Laboratuvar Parametreleri ve Komplikasyonların Karşılaştırılması

Student t test sonuçlarına göre, erken ve geç başlangıçlı hasta gruplarında ortalama bebek ağırlığı ($t=-7.662$, $p<0,001$) ve bebek boyu ($t=-6.147$, $p<0,001$) değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Erken başlangıçlı preeklampsi tanısı konmuş hastalardan doğan bebeklerin ortalama ağırlık ve boylarının, geç başlangıçlı preeklampsi hastalarından doğan bebeklere göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Gruplarının Karşılaştırılması 1

PE ₁				
	ERKEN (n=74)	GEÇ (n=48)		
	Ortalama (± std. sapma)	Ortalama (± std. sapma)	t ^a	p
Yaş	31,77 (±5,74)	30,81 (±4,69)	0,511	0,610
VKİ (kg/m ²)	26,89 (±4,64)	27,23 (±4,03)	-0,626	0,532
Bebek ağırlığı (gr)	1824,12 (±815,67)	2810,00 (±602,55)	-7,662	0,000*
Bebek boyu (cm)	41,42 (±6,22)	46,67 (±2,77)	-6,147	0,000*
Nötrofil (/mm ³ x10 ³)	8692,87 (±3300,99)	8298,04 (±3242,10)	0,763	0,447
Lenfosit (/mm ³ x10 ³)	1963,28 (±644,42)	1976,50 (±591,18)	-0,373	0,710
PLT (/mm ³ x10 ³)	221,12 (±74,85)	221,22 (±61,72)	-0,008	0,994
PDW (%)	15,65 (±2,34)	16,06 (±2,27)	-1,119	0,265
RDW (fL)	15,22 (±3,45)	15,74 (±5,54)	-0,396	0,693
Kreatinin (mg/dl)	0,57 (±0,12)	0,57 (±0,13)	0,285	0,776
AST (U/L)	28,20 (±40,23)	24,42 (±28,58)	0,112	0,911
ALT (U/L)	28,43 (±50,34)	20,27 (±33,81)	0,633	0,528
NLO	4,96 (±2,67)	4,47 (±1,89)	0,826	0,410
PLO	123,01 (±60,55)	120,31 (±46,84)	-0,075	0,940
PNO	28,69 (±13,92)	29,70 (±12,39)	-0,409	0,683
RPO	0,08 (±0,07)	0,08 (±0,03)	-0,628	0,531
Proteinüri (mg/24 saat)	2,03 (±2,39)	1,63 (±2,57)	1,850	0,067

a: Student t test istatistikleri normal olan ya da normalleştirilmek için dönüşüm uygulanmış veriler üzerinden hesaplanmıştır. *: p < 0,05

Mann-Whitney U test sonuçlarına göre, erken ve geç başlangıçlı hasta gruplarında sistolik kan basıncı değerleri ($p=0,030$) farklılık göstermektedir. Erken başlangıçlı preeklampsisi tanısı konulmuş hastalarda sistolik kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (Tablo 13)

Tablo 13. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsisi Gruplarının Karşılaştırılması 2

*: $p < 0,05$

Preeklampsisi alt grubu (erken-geç) ile diğer kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı ki-kare testleri ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 14-16'da verilmiştir. Bu sonuçlara göre, erken-geç preeklampsisi alt grubu ile annenin doğum ağırlığı ($p<0,008$), İUGG ($p=0,02$), yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ($p=0,014$), ventilasyon ihtiyacı ($p<0,001$), bebek doğum ağırlığı ($p<0,001$) ve

bebek doğum haftası ($p<0,001$) ve 1.dakika APGAR skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Annenin doğum ağırlığına göre preeklampsinin erken-geç başlangıçlı olması karşılaştırıldığında; annenin doğum ağırlığı arttıkça erken başlangıçlı preeklampsisi görülme sıklığının azaldığı görülmektedir. Preeklampsinin başlangıç zamanına göre bebek doğum ağırlığı değerlendirildiğinde; erken başlangıçlı preeklampsisi tanılı annelerin daha yüksek oranda düşük doğum ağırlıklı bebekleri olduğu görülmüştür. Geç başlangıçlı preeklampside aşırı düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek izlenmemiştir. Doğum haftaları değerlendirildiğinde, erken başlangıçlı preeklampsisi tanılı annelerin daha düşük ağırlıklı bebekleri olduğu görülmüştür. Erken başlangıçlı preeklampside 1.dakika APGAR skorunun düşük görülme sıklığı (%21,6); geç başlangıçlı preeklampsie göre (%6,3) daha yüksek bulunmuştur. İUGG görülme sıklığına bakıldığında, erken başlangıçlı preeklampside (%21,6), geç başlangıçlı preeklampsie (%2,1) oranla daha fazla bulunmuştur. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatış, erken başlangıçlı preeklampside daha sık saptanmıştır (sırasıyla erken %68,9, geç %45,8). Yenidoğanların solunum cihazı ihtiyaçları karşılaştırıldığında erken başlangıçlı preeklampside %43,2; geç başlangıçlı preeklampside %2,1 olduğu saptanmıştır. Özetle; erken başlangıçlı preeklampsisi grubunda annelerin daha düşük doğum ağırlıklı olduğu, fetal komplikasyonların (IUGG, ydybü yatış, ventilasyon ihtiyacı) daha fazla görüldüğü ve daha düşük doğum ağırlığı ile doğduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 14-15)

Tablo 14. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Gruplarının Karşılaştırılması 3

	Erken	Geç	p
Annenin doğum ağırlığı (gr)			
<2500	17(%23)	6(%12,5)	<0,008 [#] Cramer's V=0,253
2501-3000	26(%35,1)	11(%12,9)	
3001-3500	27(%36,5)	23(%47,9)	
>3500	4(%5,4)	8(%16,7)	
Annede ek hastalık varlığı			
Kr HT	14(%18,9)	2(%4,2)	0,093
Gest DM	10(%13,5)	6(%12,5)	
Diğer	16(%21,6)	16(%33,3)	
Yok	34(%45,9)	24(%50)	
Kan grubu			
A Rh+	28(%37,8)	17(%35,4)	0,541 [¥]
A Rh-	4(%5,4)	1(%2,1)	
B Rh+	11(%14,9)	10(%20,8)	
B Rh-	1(%1,4)	1(%2,1)	
AB Rh+	6(%8,1)	5(%10,4)	
AB Rh-	0	0	
0 Rh+	24(%32,4)	12(%25)	
0 Rh-	0	2(%4,2)	
Gravida durumu			
Nullipar	32(%43,2)	24(%50)	0,577
Multipar	42(%56,8)	24(%50)	
Konsepsiyon zamanı			
Kış	22(%29,7)	9(%18,8)	0,103
İlkbahar	15(%20,3)	10(%20,8)	
Yaz	15(%20,3)	19(%39,6)	
Sonbahar	22(%29,7)	10(%20,8)	
Doğum şekli			
NSVYD	3(%4,1)	4(%8,3)	0,430 [¥]
C/S	69(%93,2)	44(%91,7)	
İU ex	2(%2,7)	0	
Proteinüri			
Hafif (0,3-1,99 gr/gün)	51(%68,9)	38(%79,2)	0,260
Ciddi (2-4,99 gr/gün)	11(%14,9)	7(%14,6)	
Masif (≥5 gr/gün)	12(%16,2)	3(%6,3)	

*: p <0,05

¥: Fisher's-exact testi kullanılmıştır

#: eğerde ki-kare analizi yapılmıştır

Tablo 15. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Gruplarının Karşılaştırılması 4

	<i>Erken</i>	<i>Geç</i>	<i>p</i>
APGAR 1.dk			
<7	16(%21,6)	3(%6,3)	0,039*
≥7	58(%78,4)	45(%93,8)	Cramer's V=0,207
APGAR 5.dk			
<7	4(%5,4)	0	0,153 [‡]
≥7	70(%94,6)	48(%100)	
Bebek Cinsiyeti			
Kız	35(%47,3)	23(%47,9)	1
Erkek	39(%52,7)	25(%52,1)	
Bebek doğum ağırlığı (gr)			
Aşırı LBW	15(%20,3)	0	0,00*
Çok LBW	9(%12,2)	0	Cramer's
LBW	34(%45,9)	17(%35,4)	V=0,498
Normal	16(%21,6)	31(%64,6)	
Bebek doğum haftası			
Aşırı preterm doğum	10(%13,5)	0	0,00*
Çok preterm doğum	13(%17,6)	0	Cramer's
Orta preterm doğum	21(%28,4)	0	V=0,615
Geç preterm doğum	18(%24,3)	22(%45,8)	
Normal	12(%16,2)	26(%54,2)	
İUGG			
Var	16(%21,6)	1(%2,1)	0,002*
Yok	58(%78,4)	47(%97,9)	Cramer's V=0,276
Yd Ybü yatış			
Evet	51(%68,9)	22(%45,8)	0,014*
Hayır	23(%31,1)	26(%54,2)	Cramer's V=0,230
Solunum cihazı desteği			
Var	32(%43,2)	1(%2,1)	0,00*
Yok	42(%56,8)	47(%97,9)	Cramer's V=0,453

*: p < 0,05

‡: Fisher's-exact testi kullanılmıştır

Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gruplarında maternal komplikasyonlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Pulmoner ödem (toplam 2 hasta), renal yetmezlik (toplam 3 hasta) ve nöbet (toplam 2 hasta) komplikasyonları sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. Ancak pulmoner ödem görülen 2 kişi ve renal yetmezlik görülen 3 kişi de erken başlangıçlı preeklampsi grubundadır. Eklampsi hastalarının hepsinin ise geç başlangıçlı preeklampsi grubunda olduğu saptanmıştır. (Tablo 16)

Tablo 16. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Gruplarının Karşılaştırılması 5

*: $p < 0,05$

¥: Fisher's-exact testi kullanılmıştır

Erken başlangıçlı preeklampsinin prognozu olumsuz etkilediği bilindiği için, başlangıç zamanını etkileyen faktörleri tespit etmek amacıyla etkili olduğu düşünülen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yalnızca önceki karşılaştırma analizlerinde istatistiksel anlamlılık değeri <0.25' den küçük olan değişkenler değerlendirilmiştir.

Preeklampsinin erken başlangıcı lehine konsepsiyon zamanı yaz mevsiminde olan annelere göre; kış mevsiminde olan anneler 3 kat [3.096(1.106-8.668)] ve sonbahar mevsiminde olan anneler 2,7 kat [2.787(1.016-7.639)] riskli bulunmuştur. Doğum ağırlığı 3500 gr üzerinde olmak erken başlangıçlı preeklampsi açısından koruyucu bulunmuştur [0.176(0.03-0.806)].

Tablo 17. Preeklampsi Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler

Lojistik Regresyon Analizi		
	OR (95% GA)	p
Konsepsiyon Zamanı (Referans=yaz)		
Kış	3,096(1,106-8,668)	0,031*
Sonbahar	2,787(1,016-7,639)	0,046*
İlkbahar	1,900(0,666-5,419)	0,230
Annenin doğum ağırlığı (Referans= <2500)		
2500-3500	0,550(0,197-1,534)	0,253
>3500	0,176(0,03-0,806)	0,025*
Annenin kronik hastalığı (referans= yok)		
Var	1,176(0,568-2,435)	0,661

*: p < 0,05

9.3.Hafif (Mild) ve Şiddetli (Severe) Preeklampsi Grupları Arasında

Laboratuvar Parametreleri, Demografik Özellikler ve Komplikasyonların Karşılaştırılması

Student t testi sonuçlarına göre, hafif ve şiddetli preeklampsi hastalarında proteinüri ($t=-2,095$, $p=0,038$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Şiddetli preeklampsi hastalarının 24 saatlik idrar protein ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 18)

Tablo 18. Hafif ve Şiddetli Preeklampsi Gruplarının Karşılaştırılması 1

PE ₂				
	HAFİF (n=39)	ŞİDDETLİ (n=83)		
	Ortalama (± std. sapma)	Ortalama (± std. sapma)	<i>t</i> ^a	<i>p</i>
Yaş	31,79 (±5,15)	31,20 (±5,47)	0,813	0,418
VKİ (kg/m ²)	27,63 (±4,32)	26,79 (±4,43)	1,128	0,262
Bebek ağırlığı(gr)	2425,00 (±837,76)	2111,93 (±887,99)	1,849	0,067
Bebek boyu (cm)	44,82 (±4,91)	42,86 (±6,01)	1,880	0,063
Nötrofil (/mm ³ x10 ³)	804,00 (±2620,63)	8772,90 (±3525,41)	-1,043	0,299
Lenfosit (/mm ³ x10 ³)	1994,36 (±575,15)	1956,33 (±645,22)	0,551	0,582
PLT (/mm ³ x10 ³)	220,02 (±59,99)	221,69 (±74,17)	-0,123	0,902
PDW (%)	16,11 (±1,96)	15,67 (±2,46)	0,393	0,695
RDW (fL)	16,10 (±6,20)	15,11 (±3,18)	0,329	0,743
NLO	4,32 (±1,84)	4,98 (±2,60)	-1,158	0,249
PLO	118,29 (±43,02)	123,67 (±60,48)	-0,173	0,863
PNO	30,57 (±13,63)	28,38 (±13,15)	0,847	0,399
RPO	0,08 (±0,03)	0,08 (±0,07)	0,919	0,360
Proteinüri (mg/24 sa)	1,07 (±1,26)	2,25 (±2,78)	-2,095	0,038*

a: Student t test istatistikleri normal olan ya da normalleştirilmek için dönüşüm uygulanmış veriler üzerinden hesaplanmıştır.

*: $p < 0,05$

Chi-Square testi sonuçlarına göre; hafif ve şiddetli preeklampsi grupları arasında doğum şekli ($p=0,02$) ve yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatış arasında ($p=0,047$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıntılı olarak bakıldığında şiddetli preeklampsi grubunda C/S oranı %97,6, hafif grupta %82,1 olduğu görülmüştür. Yine şiddetli grupta yoğun bakıma yatış %66,3, hafif grupta %46,1 olarak saptanmıştır. Kısaca şiddetli grupta daha fazla C/S doğumun görüldüğü ve daha fazla yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış izlenmiştir. Maternal komplikasyonlar; şiddetli preeklampsinin tanı kriteri olması nedeni ile istatistiksel değerlendirilmeye alınmamıştır. (Tablo 19-20)

Tablo 19. Hafif ve Şiddetli Preeklampsi Gruplarının Karşılaştırılması 2

	<i>Hafif</i>	<i>Şiddetli</i>	<i>p</i>
Annenin doğum ağırlığı (gr)			
<2500	6(%15,4)	17(%20,5)	0,484
2501-3000	10(%25,6)	27(%32,5)	
3001-3500	20(%51,3)	30(%36,1)	
>3500	3(%7,7)	9(%10,8)	
Annede ek hastalık varlığı			
Kr HT	2(%5,1)	14(%16,9)	0,247
Gest DM	6(%15,4)	10(%12)	
Diğer	13(%33,3)	19(%22,9)	
Yok	18(%46,2)	40(%48,2)	
Kan grubu			
A Rh+	14(%35,9)	31(%37,3)	0,394 [¥]
A Rh-	3(%7,7)	2(%2,4)	
B Rh+	5(%12,8)	16(%19,3)	
B Rh-	0	2(%2,4)	
AB Rh+	6(%15,4)	5(%6)	
AB Rh-	0	0	
0 Rh+	11(%28,2)	25(%30,1)	
0 Rh-	0	2(%2,4)	
Gravida durumu			
Nullipar	17(%43,6)	39(%47,0)	0,846
Multipar	22(%56,4)	44(%53)	
Konsepsiyon zamanı			
Kış	7(%17,9)	24(%28,9)	0,446
İlkbahar	7(%17,9)	18(%21,7)	
Yaz	12(%30,8)	22(%26,5)	
Sonbahar	13(%33,3)	19(%22,9)	
Doğum şekli			
NSVYD	6(%15,4)	1(%1,2)	0,02 [¥] Cramer's V=0,290
C/S	32(%82,1)	81(%97,6)	
İU ex	1(%2,6)	1(%1,2)	

*: p < 0,05

¥: Fisher's-exact testi kullanılmıştır

Tablo 20. Hafif ve Şiddetli Preeklampsi Gruplarının Karşılaştırılması 3

	<i>Hafif</i>	<i>Şiddetli</i>	<i>p</i>
APGAR 1.dk			
<7	4(%10,3)	15(%18,1)	0,301
≥7	35(%89,7)	68(%81,9)	
APGAR 5.dk			
<7	1(%2,6)	3(%3,6)	1,00 [¥]
≥7	38(%97,4)	80(%96,4)	
Bebek Cinsiyeti			
Kız	20(%51,3)	38(%45,8)	0,698
Erkek	19(%48,7)	45(%54,2)	
Bebek doğum ağırlığı (gr)			
Aşırı LBW	3(%7,7)	12(%14,5)	0,182 [¥]
Çok LBW	1(%2,6)	8(%9,6)	
LBW	15(%38,5)	36(%43,4)	
Normal	20(%51,3)	27(%32,5)	
Bebek doğum haftası			
Aşırı preterm doğum	1(%2,6)	9(%10,8)	0,263
Çok preterm doğum	3(%7,7)	10(%12)	
Orta preterm doğum	5(%12,8)	16(%19,3)	
Geç preterm doğum	14(%35,9)	26(%31,3)	
Normal	16(%41)	22(%26,5)	
IUGG			
Var	5(%12,8)	12(%14,5)	1,00
Yok	34(%87,2)	71(%85,5)	
Yd Ybü yatış			
Evet	18(%46,2)	55(%66,3)	0,047* Cramer's V=0,191
Hayır	21(%53,8)	28(%33,7)	
Solunum cihazı desteği			
Var	9(%23,1)	24(%28,9)	0,523
Yok	30(%76,9)	59(%71,1)	

*: p < 0.05

¥: Fisher's-exact testi kullanılmıştır

9.4. Anne Doğum Ağırlığının Komplikasyonlarla Karşılaştırılması

Annenin doğum ağırlığı değişkeninin fetal/maternal komplikasyonlar ile ilişkili olup olmadığını incelemek için yapılan analiz sonuçlarına göre, annenin kendi doğum ağırlığı ile HELLP sendromu arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede ilişki bulunmuştur ($p=0.003$, Cramer's $V=0.31$). Ayrıca, annenin doğum ağırlığı ve trombositopeni arasında orta seviyede anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0.022$, Cramer's $V=0.25$) (Tablo 21). Renal yetmezlik, pulmoner ödem ve nöbet saptanan vaka sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 21. Anne Doğum Ağırlığının Komplikasyonlarla Karşılaştırılması

Annenin doğum ağırlığı					
	≤2500 gr	2501-3000 gr	3001-3500 gr	≥3500 gr	<i>p</i>
HELLP s.					
Var	4(%17,4)	3(%8,1)	0	3(%25)	0,003[¥] V=0,308
Yok	19(%82,6)	34(%91,9)	50(%100)	9(%75)	
Trombositopeni					
Var	5(%13,5)	5(%13,5)	1(%2)	2(%16,7)	0,022[¥] V=0,251
Yok	18(%78,3)	32(%86,5)	49(%98)	10(%83,3)	
Proteinüri					
Hafif	18(%78,3)	24(%64,9)	39(%78)	8(%66,7)	0,278 [¥]
Ciddi	1(%4,3)	6(%16,2)	8(%16)	3(%25)	
Masif	4(%17,4)	7(%18,9)	3(%6)	1(%8,3)	
İUGG					
Var	4(%17,4)	7(%18,9)	6(%12)	0	0,398
Yok	19(%82,6)	30(%81,1)	44(%88)	12(%100)	
Yd Ybü yatış					
Var	13(%56,5)	23(%62,2)	32(%64)	5(%41,7)	0,532
Yok	10(%43,5)	14(%37,8)	18(%36)	7(%58,3)	
Solunum cihazı desteği					
Var	7(%30,4)	11(%29,7)	13(%26)	2(%16,7)	0,813
Yok	16(%69,6)	26(%70,3)	37(%74)	10(%83,3)	
Bebek doğum ağırlığı					
Aşırı LBW	5(%21,7)	5(%13,5)	5(%10)	0	0,245 [¥]
Çok LBW	1(%4,3)	4(%10,8)	4(%8)	0	
LBW	5(%21,7)	18(%48,6)	23(%46)	5(%41,7)	
Normal	12(%52,2)	12(%52,2)	18(%36)	7(%58,3)	
Bebek doğum haftası					
Aşırı pre.	3(%13)	3(%8,1)	4(%8)	0	0,234 [¥]
Çok pre.	3(%13)	3(%8,1)	7(%14)	0	
Orta pre.	4(%17,4)	11(%29,7)	4(%8)	2(%16,7)	
Geç pre.	4(%17,4)	11(%29,7)	21(%42)	4(%33,3)	
Normal	9(%39,1)	9(%24,3)	14(%28)	6(%50)	

*: p < 0.05

¥: Fisher's-exact testi kullanılmıştır

9.5. Proteinüri Miktarının Komplikasyonlarla Karşılaştırılması

Proteinüri miktarı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ($p=0.013$, Cramer's $V=0.26$) ve ventilasyon ihtiyacı ($p=0.05$, Cramer's $V=0.23$) arasında orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Yine proteinüri miktarı arttıkça daha erken doğum haftası ($p=0,005$, Cramer's $V=0,28$) ve daha düşük doğum ağırlığı ($p=0,002$, Cramer's $V=0,29$) arasında orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 22).

Renal yetmezlik, pulmoner ödem ve nöbet saptanan vaka sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 22. Proteinüri Miktarının Komplikasyonlarla Karşılaştırılması

Proteinüri				
	Hafif (0,3-1,99 gr/gün)	Ciddi (2-4,99 gr/gün)	Masif (≥5 gr/gün)	p
HELLP sendromu				
Var	7(%7,9)	0	3(%20)	0,111 [¥]
Yok	82(%92,1)	18(%100)	12(%80)	
Trombositopeni				
Var	8(%9)	2(%11,1)	3(%20)	0,399 [¥]
Yok	81(%91)	16(%88,9)	12(%80)	
İUGG				
Var	10(%11,2)	2(%11,1)	5(%33,3)	0,077 [¥]
Yok	79(%88,8)	16(%88,9)	10(%66,7)	
Yd Ybü yatış				
Var	49(%55,1)	10(%55,6)	14(%93,3)	0,017*
Yok	40(%44,9)	8(%44,4)	1(%6,7)	
Solunum cihazı desteği				
Var	20(%22,5)	5(%27,8)	8(%53,3)	0,05[¥]
Yok	69(%77,5)	13(%72,2)	7(%46,7)	
Bebek doğum haftası				
Aşırı preterm doğum	5(%5,6)	1(%5,6)	4(%26,7)	0,005[¥] V=0,281
Çok preterm doğum	9(%10,1)	2(%11,1)	2(%13,3)	
Orta preterm doğum	12(%13,5)	4(%22,2)	5(%33,3)	
Geç preterm doğum	28(%31,5)	8(%44,4)	4(%26,7)	
Normal	35(%39,3)	3(%16,7)	0	
Bebek doğum ağırlığı				
Aşırı LBW	9(%10,1)	2(%11,1)	4(%26,7)	0,002[¥] V=0,295
Çok LBW	4(%4,5)	1(%5,6)	4(%26,7)	
LBW	34(38,2)	12(%66,7)	5(%33,3)	
Normal	42(%47,2)	3(%16,7)	2(%13,3)	

*: p < 0,05

¥: Fisher's-exact testi kullanılmıştır

10. TARTIŞMA

Preeklampsi, maternal/fetal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Özellikle şiddetli preeklampsinin tanınması ve uygun bir şekilde değerlendirilmesi, gebeliğe ait komplikasyonların yönetilmesinde klinisyenlere yardımcı olacaktır. Çalışmamızda hafif ve şiddetli preeklampsi grupları arasında demografik ve laboratuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda şiddetli preeklampsi grubunda, hafif preeklampsi grubuna kıyasla daha yüksek 24 saatlik idrar protein miktarı saptadık. Yakın zamana kadar proteinürinin miktarı, preeklampsinin şiddetini gösteren kriterlerden biri olarak kabul edilmekte ve genellikle 2 gr *cut-off* olarak kabul edilerek, bunun üzerindeki değerler hızlıca doğuma gitmesi gereken bir vaka olarak kabul edilmekteydi (4). Ancak 2013 ACOG kılavuzunda proteinüri, preeklampsinin ana kriterlerinden, ayrıca masif proteinüri de şiddetli preeklampsi kriterleri arasından çıkarılmıştır (51). Ancak bazı otoriteler preeklampsinin renal endoteliozis, fenestrasyon kaybı, kapiller lümende okluzyon yaptığı ve bunun proteinüriye neden olduğunu, bu nedenle de proteinürinin şiddetinin; preeklampsi şiddetini gösteren bir özellik olduğunu düşünmektedirler (52). Yapılan bir çalışmada ciddi (2-4,99 gr) ve şiddetli (≥ 5 gr) proteinüri olan preeklampsi grubunda daha sık olumsuz maternal, fetal ve neonatal sonuçlara ulaşılmıştır (50). Yine 233 preeklamptik gebenin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle yapılan bir çalışmada, olgular proteinüri miktarına göre 3 kategoriye (< 2 gr, 2-5 gr, ≥ 5 gr) ayrılmış olup; masif ve şiddetli proteinüri grubunda daha erken başlangıçlı preeklampsi, daha erken doğum ve daha sık pulmoner ödem ve retina dekolmanına neden olduğu ve masif proteinüri grubunda

daha yüksek serum kreatinin ve daha düşük serum albümin değeri varlığı saptanmıştır (53). Bizim çalışmamızda da proteinüri miktarı ile yenidoğanda solunum cihazı desteği, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, daha düşük doğum ağırlığı ve daha erken doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Maternal komplikasyonlardan HELLP sendromu ve trombositopeni arasında anlamlı fark saptanmadı.

Preeklampsi; tanı kriterleri aynı olmasına rağmen bazı araştırmacılar tarafından erken ve geç başlangıçlı olarak iki sınıfa ayrılmıştır ve yapılan pek çok çalışmada, erken ve geç başlangıçlı preeklampsinin çeşitli risk faktörlerine göre farklılık gösterdiği ve farklı sonuçlara yol açtığı saptanmıştır. Bu nedenle iki preeklampsi tipinin etiyolojik ve prognostik açıdan farklı varlıklar olarak ele alınması önerilmiştir (9). Özellikle erken başlangıçlı preeklampsinin, yaşamı tehdit eden maternal komplikasyonlar ve fetal ölüm açısından yüksek risk taşıdığı belirtilmiş ve erken doğum tek tedavi yöntemi olarak bildirilmiştir (54). Yaklaşık 14.000 preeklampsi hastasında yapılan bir çalışmada erken başlangıçlı preeklampsi %0,38 oranında, geç başlangıçlı preeklampsi %2,72 oranında saptanmıştır. Yine aynı çalışmada ileri anne yaşı, Hispanik ve nativ Amerikan ırkı, sigara ve erkek bebek ortak risk faktörü olarak saptanmış, Afro-Amerikan kökenli olmak, kronik hipertansiyon ve fetusta konjenital anomali saptanması erken başlangıçlı preeklampsi ile, daha genç anne yaşı, nulliparite ve diyabet geç başlangıçlı preeklampsi ile ilintili bulunmuş, risk faktörü olarak saptanmış olup komplikasyonlara bakıldığında da doğum haftasına göre iri bebek hariç tüm fetal ve perinatal komplikasyonlar erken başlangıçlı preeklampside daha sık

görülmüştür (9). Başka bir çalışmada da erken başlangıçlı preeklampsinin nedeni ile daha erken doğum ve bu nedenle daha uzun süre hastanede kalma ve daha fazla fetal komplikasyon saptanmıştır (55). Yine yapılan başka bir çalışmada, erken başlangıçlı preeklampside anormal plasental morfoloji izlenirken, geç başlangıçlı preeklampsideki plasentalar kontrol grubundaki plasentalar ile benzer morfolojide bulunmuştur, buna bağlı olarak erken başlangıçlı preeklampsinin plasental kaynaklı olduğu , uteroplasental kan akımını etkilediği ve fetal hipoksi nedeni ile büyüme kısıtlılığına neden olabileceği düşünülmüştür (56).

Preeklampsinin etyopatogenezinde rol alan anormal plasantasyon nedeniyle fetal gelişme geriliği gibi olumsuz sonuçlar sık görülmektedir. Özellikle de erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren preeklampside fetal gelişme kısıtlılığı hem daha sık hem de daha şiddetlidir. Bu fetüslerde perinatal hipoksi riski artmıştır. Bizim çalışmamızda da erken başlangıçlı preeklampsinin hastalarında, geç başlangıçlı gruba kıyasla bebek doğum ağırlığı ve bebek boyunu istatistiksel olarak daha düşük olarak saptadık. Çalışmamızda ayrıca, erken başlangıçlı preeklampside daha erken doğum gerçekleştiğini, buna bağlı olduğunu düşündüğümüz daha düşük ağırlıkta bebeklerin doğduğu, fetal komplikasyonların daha sık görüldüğü (APGAR 1. Dakika skorunun düşük olması, İUGG daha sık, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış daha sık, solunum cihazı desteği daha sık) saptandı.

Bu veriler erken başlangıçlı preeklampsilerde hem İUGG hem de preterm doğumların sık olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular yine, erken başlangıçlı preeklampsili annelerin bebeklerinin daha fazla yenidoğan yoğun bakımına

ihtiyaç duyacağını dolayısıyla bu hastaların doğumlarının yenidoğan yoğun bakım desteği verebilen ünitelerde yapılması gerekliliğini vurgular niteliktedir.

Erişkin dönem hastalıklarının fetal dönem kaynaklı olabileceği hipotezi ilk olarak David Barker tarafından ortaya atılmıştır (57). David Barker bu hipotezini; doğum yılı ve doğum ağırlığı kaydedilen bebeklerin düzenli aralıklarla takip edilmeye başlandığı ve daha kilolu doğan ve anne sütünü 1 yıldan fazla emen bebeklerin; erişkinlik dönemde iskemik kalp hastalığı ve inme nedeniyle ölüm oranının belirgin derecede daha az olduğunu saptadığı bazı çalışmalara dayandırmıştır (58). Bu hipoteze göre; bozulmuş fetal gelişim ve/veya fetal gelişim sırasındaki intrauterin ortamdaki bozulmalar, erişkinlik dönemi kronik hastalıklarının riskini artırmada etkili olabileceği öne sürülmüştür (57). Sonraki yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar düşük doğum ağırlığının; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, inme ve tip 2 diyabet gibi vasküler ve metabolik hastalıklarla ilişkisini destekleyen kanıtlar sunmuştur (58-60). Bazı araştırmacılar da gebeliğin fizyolojik bir stres testi olduğunu ve altta yatan düşük doğum ağırlıklı doğmuş olmak gibi durumlarda gebeliğin; gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırabilecek 'ikinci vuruş' olarak düşünülebileceğini öne sürmüşlerdir (61). Bir vaka raporunda düşük doğum ağırlıkla doğan (26 hafta, 630 gr.), hipotroidi dışında ek hastalığı olmayan bir anne, gebeliğinin ilk trimesterında başlayan ve miktarı giderek artan proteinüri ve kreatinin artışı ile takip edilmiş, 36. gebelik haftasında akut böbrek yetmezliği nedeni ile acil C/S'a alınmıştır. Postpartum dönemde yapılan incelemelerde proteinüri miktarının azalmakla birlikte devam ettiği, renal ultrasonografide

böbrek boyutlarının küçük olduğu ve postpartum renal biyopsi sonuncunun post-adaptif Fokal Segmental Glomeruloskleroz ile uyumlu olduğu görülmüştür (62). *LBW*'ın nefron sayısında azalma ile ilişkili olduğunu ve bu durumun renal kapasiteyi azalttığını ve bu nedenle gebelik gibi renal kapasitenin artması gerektiği hiperdinamik durumların renal hasarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (63). Gebeliğin komplikasyonlarını öngörmek için yapılan uluslararası, çok merkezli SCOPE çalışmasında; 3000-3499 gr arasında doğum ağırlığı olan anneler referans alındığında; 2500 gr altında doğum ağırlığı olan annelerde preeklampsi riskinin 1,7 kat daha yüksek olduğu, gestasyonel hipertansiyon riskinin 2,2 kat daha yüksek olduğu ve gestasyonel diyabet riskinin 2,4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (64). Biz de bu verilerden yola çıkarak preeklampsi ile anne doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda da anne doğum ağırlığı azaldıkça preeklampsinin erken başlangıçlı olma ihtimalinin arttığı saptandı.

Çalışmamızda anne doğum ağırlığı düşük kadınlarda ayrıca HELLP Sendromu ve trombositopeni görülme sıklığının artmış olduğu saptandı. Buna benzer bir çalışmaya literatürde rastlanılmamış olup, neden olabilecek mekanizma düşünüldüğünde; preterm doğan bebeklerdeki trombositopeni ile benzerlik olabileceği düşünülmüştür. Hepsi 32.gebelik haftasından önce ve düşük doğum ağırlığı ile doğan ve postpartum dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen 13 preterm ve trombositopenik bebek (çalışma grubu) ile 14 preterm ve trombositopenik olmayan bebek (kontrol grubu) alınarak yapılan bir çalışmada, trombositopenisi olan bebeklerin belirgin olarak daha fazla gebelik

komplikasyonları nedeniyle doğmuş olduğu, postpartum 1. günde trombopoetin seviyesinin kontrol grubuna oranla hafifçe yüksek olduğu, ancak trombositopeninin en belirgin olduğu 4. Ve 5. günlerde trombopoetin düzeyinin çarpıcı bir şekilde artarak 12. günde kontrol grubu ile benzer trombosit sayısına ulaşıldığı saptanmıştır (65). Yetişkinlerde trombosit üretiminin ana düzenleyicisi trombopoietindir (66). Yaşamın ilk günlerinde saptanan trombositopeni; düşük trombopoietin seviyesi ve/veya trompoietine azalmış yanıtı bağlı olarak azalmış megakaryositopoez ve azalmış trombosit üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir, ve neredeyse her zaman gebelik ilişkili komplikasyonlarla (gestasyonel hipertansiyon, İUGG gibi) birlikte görülmesi bu bebeklerde fetal dönemde trombosit üretimi ile ilgili bir anormallik olduğunu düşündürmektedir (65, 67).

Preeklampsinin mevsimsel değişkenlik ile ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Konsepsiyon zamanı ve doğum zamanı ile mevsimsel ilişkiyi araştıran bir araştırmada, doğum zamanında anlamlı fark saptanmazken, konsepsiyon zamanı yaz aylarında olanlarda, preeklampsi riski istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ve bu fark anlamlı saptanmıştır (68). Mevsimsel farklılığın preeklampsi oluşmasındaki katkısı net bilinmemektedir, ancak diyetteki değişimler, sirkadyen ritimdeki değişimler, nem oranındaki değişiklikler ve çevre değişimlerinin etkili olabileceği düşünülmektedir (68). Bu nedenle coğrafi konumun önemli olacağı düşünülerek Türkiye’de yapılan çalışmalara bakıldığında; Mersin’de yapılan bir çalışmada gebeliğin hipertansif hastalıkları yaz ve kış aylarında doğum yapanlarda daha yüksek saptanmıştır (69). Biz de çalışmamızda preeklampsi başlangıç zamanı ile konsepsiyon mevsimini

arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda, kış ve sonbahar mevsiminin yaz ayına göre preeklampsinin erken başlangıçlı olması yönünden daha riskli olduğu bulduk. Konsepsiyon zamanının kış ve sonbahar mevsiminde olması durumunda erken başlangıçlı preeklampsinin daha sık görülme nedeninin; kalsiyum alımının preeklampsi şiddetini ve fetal/maternal morbiditeyi azalttığını gösteren çalışmalar göz önüne alınarak gebeliğin erken dönemde daha az güneş ışığı alımı, daha düşük D vitamini ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili olabileceği düşünüldü (70, 71). Ancak verileri doğrulamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nötrofil-lenfosit oranı, PLO, PDW, RDW, MPV ve PCT sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalar inflamatuvar hücrelerin hiper-reaktivasyonunun, nötrofil ve lenfositlerin immun yanıtlarının; preeklampsideki endotel disfonksiyona neden olan inflamatuvar sitokinlerin ve otoantikorların salınımına neden olduğunu göstermiştir (72). Oluşan endotelial disfonksiyonun da preeklampsideki vazokonstrüksiyonu ve iskemiye açıklayabileceği düşünülmüştür (73, 74). Bu belirteçlerin preeklampsideki rolü pek çok çalışmada araştırılmıştır, ancak sonuçlar çelişkilidir. Retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında toplam 128 gebede (64 gebe kontrol grubu, 51 gebe hafif preeklampsi, 13 gebe şiddetli preeklampsi) sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri araştırılmıştır. Sadece MPV, preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ancak hafif ve şiddetli preeklampsi grupları kendi arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (75). Toplam 152 gebede (50 gebe kontrol grubu, 35 gebe hafif preeklampsi, 17 gebe şiddetli preeklampsi) yapılan bir başka çalışmada, RDW hem preeklampsi

grubunda kontrol grubuna kıyasla hem de şiddetli preeklampsi grubunda hafif gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (76). Yine başka bir çalışmada 164 gebe ve 1886 kontrol grubu alınmış olup, 20.gebelik haftasından önce preeklampsiyi öngörmek için NLO, PLO ve MPV bakılmış ve MPV; preeklampsi grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur, diğer belirteçlerde anlamlı bir fark görülmemiştir (77). Bizim çalışmamızda bu belirteçlerin preeklampsi başlangıç zamanına ve şiddeti üzerinde öngörücü etkisini araştırdık, ancak her iki grupta da sistemik inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

11. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Preeklampsisi; maternal/fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Bundan dolayı preeklampsinin şiddetini ve riskini belirlemek için basit, sık kullanılan ve ucuz laboratuvar bulgularına ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın verilerinin de dâhil olduğu hastaların demografik özellikleri, tam kan sayımı parametreleri ve diğer biyokimyasal parametreler ülkemizdeki tüm hastanelerde ve neredeyse tüm sağlık merkezlerinde kolaylıkla yapılabilmekte ve kısa sürede sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu parametrelerin yorumlanmasıyla preeklampsiye ait olumsuz gebelik sonuçlarının önüne geçilmesi hedeflenmektedir.
- Düşük doğum ağırlıkla doğan bebekler tıbbın ilerlemesi ile reproduktif çağa ulaşmaktadır. Bu nedenle annelerin kendi doğum öykülerine ve doğum ağırlıklarına dikkat edilmesinin olası renal hasar ve gebelik komplikasyonlarının daha erken tanı ve tedavisine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.
- Proteinüri miktarı güncel kılavuzlarda kesin tanı kriterleri arasından ve şiddetli preeklampsisi tanı kriterlerinden çıkarılmıştır. Ancak bu konuda çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bizim

çalışmamızda da proteinüri miktarı şiddetli preeklampside istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmış olması ve fetal komplikasyonlarla ilişkisinin daha fazla olduğunun, proteinüri miktarı yüksek olan gebelerin daha yakından takip edilmesi gereğini bir kez daha gözler önüne sermiştir.

- Yaptığımız çalışmada konsepsiyon mevsimi, kış ve sonbahar olanlarda erken başlangıçlı preeklampsi görülme sıklığı saptanmıştır. Erken başlangıçlı preeklampsideki perinatal komplikasyonların daha sık görülmesi nedeni ile bu konuya dikkat edilmeli ve bu konuda daha kapsamlı çalışma yapılması gerekmektedir.
- Özellikle erken başlangıçlı preeklampside daha yüksek oranda perinatal komplikasyonlar gözlenmiştir, bu nedenle bu tarz hastalar hem erişkin yoğun bakım hem de yenidoğan yoğun bakım servisi olan 3. Basamak hastanelerde takip edilmelidir.
- Son yıllarda yapılan çalışmalar; preeklampsinin gebelik süreci ile sınırlı olmadığı, yaygın endotel hasarına yol açması nedeniyle gebelik sonrası uzun vadede kardiyovasküler hastalıklar için de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu yüzden bu hastalar sigara bırakmaları ve kilo vermeleri yönünde motive edilmelidirler. Yıllık kan basıncı, lipit profili ve kan glukoz değeri takip edilmesi açısından bilgilendirilmelidir.

12. ÖZET

2014-2020 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN PREEKLAMPTİK GEBELERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YANIT BELİRTEÇLERİNİN PROGNOZA ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, Nisan 2020

Gebeliğin hipertansif hastalıkları; gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, preeklampsi ve süperempoze preeklampsi durumlarıdır. Bu hastalıkların hem anne hem de fetus üzerine olumsuz etkileri vardır. Bu nedenle olguların tanı, tedavi ve takibi titizlikle yapılmalıdır. Özellikle preeklampsi, gebeliğin en çok korkulan komplikasyonlarından biridir. Preeklampsinin erken tanı alması ve yakın takibi oluşabilecek komplikasyonları ve şiddetini azaltabilmektedir. Bu nedenle pek çok çalışma denlenmekte, ancak çoğu çalışmanın yüksek maliyet ve entegre laboratuvar sistemlerini gerektirdiği görülmektedir.

Bu çalışmada gebelerin demografik ve laboratuvar parametrelerini değerlendirilerek preeklampsi ve komplikasyonları açısından erken tanı için kullanılabilecek basit, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir parametreleri saptaması amaçlandı.

Çalışmamıza Ocak 2014- Aralık 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapmış preeklampsi, eklampsi, süperempoze preeklampsi, HELLP sendromu tanıları

konulmuş olan toplam 174 gebe alındı. Olguların 18 tanesi çoğul gebelik nedeniyle, 34 tanesi de dışlama kriterleri nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Toplam 122 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu gebelerin demografik özellikleri ve sistemik inflamatuvar belirteçleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar;

- Erken başlangıçlı preeklampside, geç başlangıçlı preeklampsiye oranla daha sık olumsuz fetal komplikasyon izlenmiştir.
- Düşük doğum ağırlığı ile doğmuş annelerde erken başlangıçlı preeklampsi riski, HELLP Sendromu ve trombositopeni görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur.
- Konsepsiyon mevsimi özellikle kış ve sonbahar mevsimi olanlarda erken başlangıçlı preeklampsi açısından daha riskli bulunmuştur.
- Şiddetli preeklampsi grubunda daha yüksek proteinüri saptanmış olup, artan proteinüri miktarında daha sık olumsuz fetal komplikasyonlar görülmüştür.
- Sistemik inflamatuvar belirteçler preeklampsi başlangıç zamanını ve preeklampsi şiddetini belirlemede anlamlı bulunmamıştır.

13. SUMMARY

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PREECLAMPTIC PREGNANCIES FOLLOWED BETWEEN 2014-2020 AND THE PROGNOSIS EFFECTS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE MARKERS

Gazi University Faculty Of Medicine, Ankara, April 2020

Gestational hypertension, chronic hypertension, preeclampsia and superimposed preeclampsia are hypertensive disorders of pregnancy. These disorders have unfavorable effects on both mother and fetus. Hence, diagnosis, treatment and follow-up should be done rigorously in these cases. Especially, preeclampsia is one of the most important complications of pregnancy. So, early diagnosis and close follow-up of preeclampsia can reduce complications and severity of the disease. For this purpose, several studies are tried, but most of these seem to require high cost and integrated laboratory systems.

In this study, it was aimed to evaluate the demographic and laboratory parameters of pregnant women to determine simple, easy acceptable and applicable parameters that may be useful for early diagnosis in terms of preeclampsia and complications.

A total of 174 pregnant women who were diagnosed with preeclampsia, eclampsia, superimposed preeclampsia, HELLP syndrome who delivered at Gazi University Faculty of Medicine Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2014 and December 2019 were evaluated. Of these, 18 cases were excluded from the study because of multiple pregnancy and 34 of them due

to exclusion criteria. A total of 122 patients were included in the study. Demographic features and systemic inflammatory markers of these pregnant women were evaluated retrospectively.

The results of this study;

- In early-onset preeclampsia, poor fetal complications were observed more frequently than late-onset preeclampsia.
- The frequency of early-onset preeclampsia, HELLP Syndrome and thrombocytopenia were found to be statistically significantly higher in mothers born with low birth weight.
- • The conception season was found to be more risky in terms of early-onset preeclampsia, especially in those with winter and autumn seasons.
- In the severe preeclampsia group, higher proteinuria was detected and poor fetal complications were observed more frequently in the increased amount of proteinuria.
- Systemic inflammatory markers were not significant in determining preeclampsia onset time and severity of preeclampsia.

14. KAYNAKLAR

1. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(6):1102-13.
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation research*. 2019;124(7):1094-112.
3. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e1-e25.
4. Practice ACoO. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2002;77(1):67.
5. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(5):1313-6.
6. Chua S, Redman C. Prognosis for pre-eclampsia complicated by 5 g or more of proteinuria in 24 hours. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1992;43(1):9-12.
7. Program NHBPE. 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.
8. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Jama*. 1998;280(6):559-62.
9. Lisonkova S, Joseph K. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(6):544. e1-. e12.
10. 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.
11. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
12. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
13. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Bmj*. 2016;353:i1753.
14. Boyd P, Lindenbaum R, Redman C. Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *The Lancet*. 1987;330(8556):425-7.
15. Cincotta R, Brennecke S. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1998;60(1):23-7.
16. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30:32-7.
17. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annual Review of Pathological Mechanical Disease*. 2010;5:173-92.

18. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(5):649-58.
19. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J-i, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature medicine*. 2006;12(6):642.
20. McCaig D, Lyall F. Inhibitors of heme oxygenase reduce invasion of human primary cytotrophoblast cells in vitro. *Placenta*. 2009;30(6):536-8.
21. Bainbridge S, Farley A, McLaughlin B, Graham C, Marks G, Nakatsu K, et al. Carbon monoxide decreases perfusion pressure in isolated human placenta. *Placenta*. 2002;23(8-9):563-9.
22. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizán JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(4):1026-35.
23. Holwerda KM, Burke SD, Faas MM, Zsengeller Z, Stillman IE, Kang PM, et al. Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(4):717-25.
24. Kulandavelu S, Whiteley KJ, Qu D, Mu J, Bainbridge SA, Adamson SL. Endothelial nitric oxide synthase deficiency reduces uterine blood flow, spiral artery elongation, and placental oxygenation in pregnant mice. *Hypertension*. 2012;60(1):231-8.
25. Raijmakers M, Peters W, Steegers E, Poston L. NAD (P) H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and pre-eclamptic women. *Placenta*. 2004;25:S85-S9.
26. Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A, Consortium ViP-eT. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2006;367(9517):1145-54.
27. Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *The Journal of Immunology*. 2007;179(6):3391-5.
28. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nature medicine*. 2008;14(8):855.
29. Buhimschi IA, Nayeri UA, Zhao G, Shook LL, Pensalfini A, Funai EF, et al. Protein misfolding, congophilia, oligomerization, and defective amyloid processing in preeclampsia. *Science translational medicine*. 2014;6(245):245ra92-ra92.
30. Hankins GD, Wendel Jr GD, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;150(5):506-12.
31. Giles C, Inglis T. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1981;88(11):1115-9.
32. Walters BN. Preeclamptic angina—a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2011;30(2):117-24.
33. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Archives of pathology*. 1959;68:593-9.

34. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, Buhl KB, Møller Frederiksen B, Andersen H, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiologica*. 2013;207(3):536-45.
35. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1984;63(1):71-5.
36. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early-and late-onset pre-eclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;40(4):373-82.
37. Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC. Drug development in preeclampsia: a 'no go' area? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(1):50-2.
38. Mol BW, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, De Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2016;387(10022):999-1011.
39. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Audibert F, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(5):416-38.
40. Organization WH. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia: evidence base. Geneva: World Health Organization; 2011.
41. Obstetricians ACo, Gynecologists. 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.
42. Health Nif, Excellence C. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy: NICE; 2010.
43. Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. *Advances in chronic kidney disease*. 2013;20(3):229-39.
44. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535-46.
45. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):407-17.
46. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(2).
47. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(9).
48. Epstein FH. Late vascular effects of toxemia of pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1964;271(8):391-5.
49. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(18):1815-22.
50. Tanacan A, Fadiloglu E, Beksac MS. The importance of proteinuria in preeclampsia and its predictive role in maternal and neonatal outcomes. *Hypertension in pregnancy*. 2019;38(2):111-8.
51. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin M, et al. Hypertension in pregnancy: Executive summary. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
52. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(8):2281-4.

53. Kim MJ, Kim YN, Jung EJ, Jang HR, Byun JM, Jeong DH, et al. Is massive proteinuria associated with maternal and fetal morbidities in preeclampsia? *Obstetrics & gynecology science*. 2017;60(3):260-5.
54. Paruk F, Moodley J, editors. *Maternal and neonatal outcome in early-and late-onset pre-eclampsia*. *Seminars in neonatology*; 2000: Elsevier.
55. Weitzner O, Yagur Y, Weissbach T, Man El G, Biron-Shental T. Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early-versus late-onset diseases. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;33(5):780-4.
56. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green C, Sibbons P. Maternal medicine: Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early-and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(5):580-9.
57. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ: British Medical Journal*. 1990;301(6761):1111.
58. Barker DJ, Osmond C, Winter P, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*. 1989;334(8663):577-80.
59. Putzker S, Bechtold-Dalla Pozza S, Kugler K, Schwarz HP, Bonfig W. Insulin resistance in young adults born small for gestational age (SGA). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(3-4):253-9.
60. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell U-B, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *Bmj*. 1996;312(7028):406-10.
61. Cheong JN, Wlodek ME, Moritz KM, Cuffe JS. Programming of maternal and offspring disease: impact of growth restriction, fetal sex and transmission across generations. *The Journal of physiology*. 2016;594(17):4727-40.
62. Tanaka M, Iwanari S, Tsujimoto Y, Taniguchi K, Hagihara K, Fumihara D, et al. Pregnancy is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis in women with a history of very low birth weight. *Internal Medicine*. 2017;56(12):1537-41.
63. Brenner BM, MacKenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney international Supplement*. 1997(63).
64. Andraweera PH, Dekker G, Leemaqz S, McCowan L, Myers J, Kenny L, et al. Effect of birth weight and early pregnancy BMI on risk for pregnancy complications. *Obesity*. 2019;27(2):237-44.
65. Watts TL, Murray NA, Roberts IA. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatric research*. 1999;46(1):28-32.
66. Wendling F, Maraskovsky E, Debili N, Florindo C, Teepe M, Titeux M, et al. c-Mpl ligand is a humoral regulator of megakaryocytopoiesis. *Nature*. 1994;369(6481):571-4.
67. Murray NA, Watts TL, Roberts AI. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. *Pediatric research*. 1998;43(1):148-51.
68. Phillips JK, Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ. Seasonal variation in preeclampsia based on timing of conception. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(5):1015-20.
69. Taşın C, Bektaş K. Seasonal change of the prevalence of hypertensive disorders of pregnancy. *Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi*. 2019;27(2).

70. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(3):639-49.
71. Patrelli TS, Dall'Asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, Piantelli G, Jasonni VM, et al. Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(12):2570-4.
72. Laresgoiti-Servitje E, Gómez-López N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Human reproduction update*. 2010;16(5):510-24.
73. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-69.
74. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(2):499-506.
75. Cintesun E, Çintesun FNI, Ezveci H, Akyürek F, Celik C. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. *Journal of laboratory physicians*. 2018;10(3):316.
76. Kurt RK, Aras Z, Silfeler DB, Kunt C, Islimye M, Kosar O. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21(2):128-31.
77. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(9):1412-9.

15. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Hülya Nur

Soyadı : Sodan

Doğum yeri ve tarihi : Nogent Sur Marne / 11.04.1990

Eğitimi : Üniversite eğitimi; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı dili : İngilizce

