



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ERKEN BAŞLANGIÇLI PREEKLAMPSİ VE GEÇ
BAŞLANGIÇLI PREEKLAMPSİ HASTALARININ
MATERNAL VE FETAL SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şerife Bakırcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

ERKEN BAşLANGIÇLI PREEKLAMPSİ VE GEÇ
BAşLANGIÇLI PREEKLAMPSİ HASTALARININ
MATERNAL VE FETAL SONUÇLARININ
KARşILAşTIRILMASI

Dr. şerife Bakırcı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pınar Kumru

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Hastanemiz başhekimi ve asistanlığımız sürecinde bizlerle mesleki bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan çok değerli hocam sayın Doç. Dr. Resul Karakuş'a, Çok kıymetli eğitim sorumlumuz ve aynı zamanda tez süreci boyunca yanımda olan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Pınar Kumru'ya,

Asistanlık eğitimim süresince bize her daim destek olan, eğitim sorumluluğu yapan saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Mustafa Eroğlu, Prof. Dr. Sadık Şahin, Prof. Dr. Oya Demirci, Prof. Dr. Enis Özkaya'ya

Asistanlık hayatımız boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan ve bizlere her zaman ilham veren çok değerli Doç. Dr. Çetin KILIÇCI'ya,

Eğitimimde emeği olan, bana yol gösteren ve mesleki bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan asla çekinmeyen tüm hocalarıma ve hastanemizin çok kıymetli uzmanlarına,

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan başta Dr. Elif Melike Genç Özcan ve Dr. İrem Çökeliler Ökten olmak üzere tüm eşkıdemlerime ve asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, fedakarlık gösteren ve bugünlere gelememde çokça emeği olan canım annem, babam ve kardeşlerime,

Bu süreçte yükümü hafifleten, yolumu aydınlatan ve sonsuz destek olan canım yol arkadaşım Hasan Sevil'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Şerife Bakırcı

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. GESTASYONEL HİPERTANSİF BOZUKLUKLARIN SINIFLANDIRMASI	3
2.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON	3
2.1.2. PREEKLAMPSİ, EKLAMPSİ VE HELLP SENDROMU.....	3
2.1.3. KRONİK HİPERTANSİYON	4
2.1.4. KRONİK HİPERTANSİYON ÜZERİNE SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ.....	5
2.2. PREVELANS	5
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.4. PATOFİZYOLOJİ	7
2.4.1. PATOJENİK MEKANİZMALAR	7
2.4.2. PREEKLAMPSİNİN KLİNİK BELİRTİLERİNİN PATOİZYOLOJİSİ	10
2.4.2.1. KARDİYOVASKÜLER	10
2.4.2.2. RENAL	11
2.4.2.3. HEPATİK	12
2.4.2.4. HEMATOLOJİK.....	12
2.4.2.5. NÖROLOJİK	13
2.4.2.6. PLASENTAL VE FETA	14
2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	14
2.5. 1. LABORATUVAR BULGULARI.....	15
2.6. PREEKLAMPSİ İÇİN ERKEN TANI VE ÖNLEYİCİ TEDBİRLER.....	16

2.7. PREEKLAMPSİNİN YÖNETİMİ.....	19
2.7.1. EKSPEKTAN YAKLAŞIM	20
2.7.1.1. FETAL DEĞERLENDİRME	20
2.7.1.2. MATERNAL DEĞERLENDİRME.....	21
2.7.2. DOĞUM.....	22
2.7.3. FARMAKOLOJİK YÖNETİM.....	24
2.7.3.1. ANTİKONVÜLSAN TEDAVİ.....	24
2.7.3.2. AKUT HİPERTANSİYON TEDAVİSİ	25
2.8. PREEKLAMPSİNİN MATERNAL UZUN DÖNEM SONUÇLARI	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
4. BULGULAR.....	33
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan jinekologlar ve obstetrisyenler derneği)
ALT	: Alanin tranaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BFP	: Biyofizik profil
CPD	: Cephalopelvic disproportion (Baş pelvis uygunsuzluğu)
EDFL	: End diastolic flow losing (Diyastol sonu akım kaybı)
FGR	: Fetal Growth Restriction (Fetal büyüme kısıtlılığı)
HELLP	: Hemolysis, Elevated liver enzmymes, Low platelet(Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni)
IVF	: İn vitro fertilizasyon
IVK	: İntraventriküler kanama
LGA	: Large for gestational age(Gestasyonel yaşıa göre büyük)
MDF	: İntrauterin fetal ölüm
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NST	: Non Stres Test
PI	: Pulsatilite İndeksi
PIGF	: Placental growth factor (Plasental büyüme faktörü)
PRES	: Posterior reversibl ensefalpati sendromu
RDS	: Respiratory Distress Syndrome (Solunum sıkıntısı sendromu)
sFlt-1	: Soluble fms-like tyrosine kinase-1
SGA	: Small for Gestational Age (Gestasyonel yaşıa göre küçük)
TTN	: Transient Tachypnea of the Newborn Yenidoğanın geçici takipnesi)
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Preeklampsii için bilinen maternal, fetal ve paternal risk faktörleri	7
Tablo 2: Preeklampsii hastalarının takibinde yararlanılan laboratuvar tetkikleri ve bu laboratuvar bulgularının fizyopatolojisi.....	16
Tablo 3: Preeklampsii de doğum planlanması gereken maternal ve fetal sebepler.....	23
Tablo 4: Erken başlangıçlı preeklampsii (<34 hafta) ve geç başlangıçlı preeklampsii (>34 hafta) hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması...	34
Tablo 5: Erken başlangıçlı preeklampsii ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarının özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 6: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarının önceki gebeliklerine ait olumsuz obstetrik bulguların dağılımı ve karşılaştırılması	37
Tablo 7: Erken başlangıçlı preeklampsii ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarının güncel gebelikteki olumsuz obstetrik bulguların karşılaştırılması.....	38
Tablo 8: Erken başlangıçlı preeklampsii ve geç başlangıçlı preeklampsii hastaların sistolik kan basınçları (SKB) ve diyastolik kan basınçlarının(DKB) karşılaştırılması	39
Tablo 9: Erken başlangıçlı preeklampsii ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarında şiddetli özelliklerin karşılaştırılması.....	40
Tablo 10: Erken başlangıçlı preeklampsii ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	41
Tablo 11: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarının doğum öncesi uterin arter PI değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 12: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarının bilateral uterin arterlerde notch görülme oranları.....	43
Tablo 13: Erken başlangıçlı preeklampsii ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarında umbilikal arterde EDFL varlığının karşılaştırılması.....	44
Tablo 14: Erken başlangıçlı preeklampsii ve geç başlangıçlı preeklampsii hastalarında umbilikal arter akım değerleri karşılaştırılması	44
Tablo 15: Doğum öncesi ve doğum sonrasında kullanılan farmakolojik ajanların karşılaştırılması	45

Tablo 16: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğum şekillerinin karşılaştırılması	47
Tablo 17: Sezeryan ile doğum yapan erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının endikasyonlarının karşılaştırılması	47
Tablo 18: Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğum öncesi ve doğum sonrası hastanede yatış gün sayıları karşılaştırılması.....	48
Tablo 19: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının maternal sonuçlarının karşılaştırılması	49
Tablo 20: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının yenidoğan kilo ve APGAR skorları	50
Tablo 21: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının fetal sonuçlarının karşılaştırılması	51
Tablo 22: En az bir yenidoğan morbiditesi varlığının çoklu regresyon analizi.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Örneklem seçme kriterlerinin akış diyagramı 33
- Şekil 2:** Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının tanı haftaları dağılımı 33
- Şekil 3:** Geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının tanı haftalarına dağılımı..... 34
- Şekil 4:** Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğumda gebelik haftaları dağılımı 46



ÖZET

ERKEN BAŞLANGIÇLI PREEKLAMPSİ VE GEÇ BAŞLANGIÇLI PREEKLAMPSİ HASTALARININ MATERNAL VE FETAL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda temel hedefimiz hastanemizde preeklampsi tanısıyla takip edilmiş ve doğum gerçekleşmiş hastaları preeklampsi tanı zamanına göre erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi olarak sınıflayıp gruplar arasında maternal ve fetal sonuç farklılıkları ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif kohort çalışma olarak tasarlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde Haziran 2020 ve Haziran 2023 tarihleri arasında hastanemizde preeklampsi tanısıyla doğumu gerçekleşmiş hastalar dahil edildi. Preeklampsi tanısı alan 915 hastadan tekil gebeliği olan 18 ile 45 yaş arası 722 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 34 hafta öncesi tanı alanlar erken başlangıçlı preeklampsi, 34 hafta sonrası tanı alanlar ise geç başlangıçlı preeklampsi grubuna dahil edildi. Hastaların yaş, gravide, parite, VKİ bilgileri ile, özgeçmiş özellikleri, önceki gebelik ve mevcut gebelik özellikleri, preeklampsiye ait klinik ve laboratuvar bulguları, kullanılan farmakolojik ajanlar, doğum zamanı, doğum şekli incelendi. Maternal doğum öncesi ve doğum sonrası hastanede yatış süreleri ve maternal komplikasyonlar ile yenidoğan doğum kilosu, APGAR skorları ve yenidoğan komplikasyonlarına ait veriler kaydedildi. Verilere hastane elektronik kayıt sistemi HIS üzerinden ve hasta dosyalarından erişildi. Elde edilen verilere SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)17.0 uygulaması ile analiz yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil ettiğimiz 722 hastanın %38'i erken başlangıçlı preeklampsi, %62'si ise geç başlangıçlı preeklampsi grubunda yer aldı. Erken başlangıçlı preeklampsi için gravide ve parite ortalaması daha düşük bulunmuştur ($p=0,032$ ve $p=0,01$). Geç başlangıçlı preeklampsi ise daha yüksek VKİ arasında

anlamli iliŒki saptanmiŒtır ($p<0,001$). Gestasyonel diyabet öyküsü ge baŒlangılı preeklampsi ile iliŒkili görölürken ($p=0,016$), IVF gebelik erken baŒlangılı gruba bağlantılı bulunmuŒtur ($p=0,006$). FGR, ablasyo plasenta, uterin arter ve umblikal arter akım anormallikleri erken baŒlangılı preeklampsi hastalarında daha fazla görölmüŒtür. Erken baŒlangılı preeklampsi hastalarında Şiddetli bulgular ve HELLP sendromu daha fazla görölmüŒtür ($p=0,004$ ve $p<0,001$). Erken baŒlangılı preeklampside prepartum ve postpartum antihipertansif ila kullanımı daha fazla olmuŒtur. Bu grupta sezeryan ile doğum oranları da diğer gruba göre fazla olmuŒtur ($p<0,001$). Maternal prepartum ve postpartum hastanede yatıŒ süreleri de erken baŒlangılı preeklampsi hastalarında anlamli olarak yüksek bulunmuŒtur ($p<0,001$). Maternal komplikasyonlar arasında anlamli fark saptanmamıŒtır. Erken baŒlangılı preeklampsi daha düşük doğum ağırlığı ve APGAR skoru ile iliŒkili görölmüŒtür. Bu hastaların SGA oranları ve diğer komplikasyon oranları ge baŒlangılı hastalar göre anlamli olarak yüksek bulunmuŒtur ($p<0,05$).

Sonu: Erken baŒlangılı preeklampsi hem prepartum hem de postpartum dönemde daha uzun süre hastanede yatıŒa sebep olabilmektedir. Erken baŒlangılı preeklampsi hastaları daha erken gebelik haftalarında ve daha yüksek oranda sezeryan ile doğumunu gerekleŒtirmektedir. Erken ve ge baŒlangılı preeklampsi hastaları karŒılaŒtırıldıėında maternal sonular aısından anlamli fark bulunmamıŒtır. Ge baŒlangılı preeklampsi hastalarında da erken baŒlangılı preeklampsi hastaları kadar maternal komplikasyon geliŒmiŒtir. Yenidoğan sonuları da erken baŒlangılı preeklampsi hastalarında ge baŒlangılı preeklampsi hastalarına göre daha olumsuzdur.

Anahtar kelimeler: Erken baŒlangılı preeklampsi, Ge baŒlangılı preeklampsi, Maternal sonular, Perinatal sonular

ABSTRACT

COMPARISON OF MATERNAL AND FETAL RESULTS OF PATIENTS WITH EARLY-ONSET AND LATE-ONSET PREECLAMPSIA

Aims: In our study, our primary objective is to classify patients who have been followed up with a preeclampsia diagnosis in our hospital and who have given birth as early onset and late onset preeclampsia as compared to the time of diagnosis, and to identify differences in maternal and fetal outcomes between the groups.

Materials and Methods: Our study was designed as a retrospective cohort study. The Zeynep Kamil University of Health Sciences Women's and Children's Diseases Educational and Research Hospital included patients with births diagnosed with preeclampsia in our hospital between June 2020 and June 2023. Out of 915 patients diagnosed with preeclampsia, 722 patients aged 18 to 45 with single pregnancies were included in the study. Patients diagnosed with premature preeclampsia before 34 weeks and those diagnosed after 34 weeks were included in the group of late preeclampsia. The patients were studied with age, pregnancy, parity, BMI, curriculum vitae, previous and current pregnancies, clinical and laboratory findings related to preeclampsia, pharmacological agents used, date of birth, and form of birth. Pre- and post-natal hospitalization periods and maternal complications with newborn birth weight, APGAR scores and newborn complications were recorded. The data was accessed through the hospital's electronic registry system HIS and from patient files. The data obtained were analyzed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 17.0 application.

Results: Of the 722 patients we included in our study, 38% were in the early preeclampsia group and 62% were in the late preeclampsia group. The pregnant and parity averages for early preeclampsia were lower ($p=0,032$ and $p=0,01$). In late preeclampsia, a significant relationship has been found between higher IQs. ($p<0,001$). The history of gestational diabetes was associated with late onset preeclampsia ($p=0,016$), whereas IVF was linked to early onset pregnancy ($p=0,006$). FGR, ablation

placenta, uterine artery and umbilical artery flow abnormalities were more common in patients with early onset preeclampsia. Severe symptoms and HELLP syndrome were more common in patients with early onset preeclampsia ($p=0,004$ and $p<0,001$). Early onset preeclampsia has been more prevalent in pre-partum and postpartum use of antihypertensive drugs. This group had higher birth rates with cesium than the other group. ($p<0,001$). Maternal pre-partum and postpartum hospitalization durations were also significantly higher in patients with early onset preeclampsia. ($p<0.001$). No significant difference was found between maternal complications. Early onset preeclampsia has been associated with lower birth weight and APGAR scores. The rates of SGA and other complications in these patients were significantly higher than in late onset patients. ($p<0,05$).

Conclusion: Early onset preeclampsia can lead to longer hospitalization in both the prenatal and postpartum periods. Patients with early onset preeclampsia give birth in earlier weeks of pregnancy and with a higher rate of cesarean. There was no significant difference in maternal outcomes when compared with preeclampsia patients with early and late onset. Patients with late onset preeclampsia developed the same maternal complications as those with early onset. The neonatal outcomes are also more negative in patients with early onset preeclampsia than in those with late onset.

Keywords: Early onset preeclampsia, Late onset pregnancy, Maternal results, Perinatal results.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte hipertansif hastalıklar birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Preeklampsi bunlardan biridir ve 20. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve buna eşlik eden proteinüri veya uç organ hasarı ile tanımlanmaktadır. Annede multiorgan yetmezliğine neden olabilen bu hastalık meydana getirdiği maternal komplikasyonların yanında plasental perfüzyonda da bozulmaya sebep olup fetal sağlığı da tehdit edebilmektedir.

Preeklampsi gebeliklerin %5 ile %7 sini komplike hale getirir. Günümüzde anne ölümlerinin %17sinden fazlasından sorumludur ve hala anne ölümünün üçüncü en sık nedenidir [1]. Erken başlangıçlı preeklampsi geç başlangıçlı preeklampside daha az sıklıkla görülmektedir. Erken başlangıçlı preeklampsiler, preeklampsi hastalarının yaklaşık %10unu oluşturur [2].

Preeklampsi, preeklampsi bulgularının ve kan basıncı yüksekliğinin ortaya çıktığı gebelik haftasına göre erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi olarak iki gruba ayrılmaktadır. 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkan preeklampsi erken başlangıçlı preeklampsi, 34. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan preeklampsi ise geç başlangıçlı preeklampsi olarak sınıflanır.

Preeklampsi patofizyolojisinde maternal, fetal ve plasental faktörler yer alır. Klinik bulgulara sebep olan temel patolojilerden biri endotel hasarı olarak bilinmektedir. Patolojik süreçten birçok farklı faktör sorumlu tutulmakta, erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastaları için de farklı patolojik yollardan bahsedilmektedir. Patofizyolojide yer alan alan sitotrofoblastların spiral arterlere yetersiz invazyonu, spiral arter remodelling kusurları gibi nedenlerle plasental hipoperfüzyon meydana gelir. Meydana gelen bu hipoksi sonucu salınan faktörlerin neden olduğu endotel disfonksiyonu, vasküler permabiliteyi artırıp vazokonstrüksiyon, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve mikroajipatik hemolize sebep olmaktadır ve buna bağlı olarak klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu patofizyolojik süreç özellikle de erken başlangıçlı preeklampsilerde meydana gelen bulguları kısmen açıklamaktadır. Ancak bunlarla beraber birçok immünolojik, inflamatuvar ve genetik faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir. Geç başlangıçlı preeklampside ise plasantasyonun genellikle normal olduğu düşünülmektedir. Geç

başlangıçlı preeklampside maternal artmış inflamatuvar cevap ve oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır. Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi için süreçler farklı ilerlese de neticede oluşan endotel hasarı ve yaygın vazokonstriksiyon klinik bulguların temelini oluşturur.

Farklı patofizyolojik süreçlerin meydana getirdiği düşünülen ve başlangıç zamanına göre yapılan bu gruplamanın maternal ve fetal sonuçları daha iyi öngörebileceği düşünülmektedir. Bu sınıflamaya ait maternal ve fetal sonuçlara ilişkin çalışmalar mevcut olmakla birlikte belirsizlikler devam etmektedir. Biz de çalışmamızda hastanemizde preeklampsi tanısıyla takip edilmiş hastaları tanı zamanına göre gruplayıp, maternal ve fetal sonuçlarını karşılaştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte fizyolojik olarak sistemik vasküler dirençteki azalmaya bağlı kan basıncı özellikle ilk trimesterlerde daha düşük seyreder. Bazı gebelerde ise bu fizyolojik sürecin aksine kan basıncı yükseklikleri görülebilir. Gebelikte meydana gelen hipertansif bozukluklar birçok farklı klinik prezantasyon göstermektedir.

2. 1. GESTASYONEL HİPERTANSİF BOZUKLUKLARIN SINIFLANDIRMASI

Gebelikte görülen hipertansif bozukluklar Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tarafından 2020 yılında şu şekilde sınıflanmıştır [3]:

2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon:

Gestasyonel hipertansiyon gebelikte ortaya çıkan sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri veya diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg ve üzeri ölçülmesi ve bu duruma proteinüri gibi diğer preeklampsi bulgularının eşlik etmediği izole kan basıncı yüksekliğinin olduğu durumdur. Bulgular 20. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkar. Kan basıncı en az dört saat arayla iki ölçüm olarak yapılmalıdır. Bu kan basıncı yüksekliği postpartum dönemde normal seviyelere döner ve kesin tanı ancak o zaman konulabilir. Gestasyonel hipertansiyon tanısıyla takip edilen gebelerin yaklaşık %50'sinde preeklampsi bulguları, proteinüri veya diğer uç organ hasarı gelişmektedir [4] [5].

2.1.2. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu:

Preeklampsi, eskiden daha önce normotansif olan hastanın 20. Gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri veya diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg ve üzeri ölçülmesi ve kan basıncı yüksekliğine eşlik eden proteinürinin olması olarak tanımlanmaktaydı. Proteinüri, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein, spot idrarda protein kreatinin oranının 0.3mg/dL'den büyük olması veya idrar çubuğu ile yapılan ölçümde 1+ den fazla protein olması olarak tanımlanabilmekteydi.

Ancak 2009'da Avusturya ve Yeni Zelanda Obstetrik Tıp Derneği'nin kılavuzları ise 20. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyona eşlik eden

renal, hematolojik, hepatik veya nörolojik bir bulgunun, pulmoner ödemin, fetal büyüme kısıtlılığının veya ablasyo plasentanın olması durumu olarak tanımlanmasını önermiştir. [6]. 2014'te ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) de benzer tanımlama kriterlerini önerdi [7].

Son olarak 2020 yılında Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG) yayınladığı kılavuzda hipertansiyona eşlik eden proteinüri veya proteinürinin eşlik etmediği durumlarda trombositopeni (platelet sayısının $100,000 \times 10^9/L$ den az olması), karaciğer enzim yüksekliği (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimlerinin normal sınırların iki katı veya daha fazla yükselmesi), böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu $1,1 \text{ mg/dL}$ 'den fazla), pulmoner ödem, yeni başlayan baş ağrısı ve görsel semptomların varlığı ile tanılanmıştır [3].

Eklampsi ise; preeklampsi hastalarından meydana gelen, başka bir nedene bağlanamayan (epilepsi, intrakranial kanama, madde kullanımı gibi) jeneralize tonik-klonik konvülsiyonlar şeklindeki nörolojik tutulumdur. Nöbetler serebral korteks kaynaklıdır. Eklampsi genellikle proteinüri, baş ağrısı gibi preeklamptik bulgular sonrası gerçekleşir ancak bazen hafif kan basıncı yüksekliğine eşlik eden bir bulgu olmadan ilk klinik tablo olarak da karşımıza çıkabilir [8].

Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni sendromu (HELLP); preeklampsinin şiddetli bir şeklidir. Hemoliz, trombositopeni (platelet sayısının $100,000 \times 10^9/L$ den az olması) ve karaciğer enzim yüksekliğinin (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimlerinin normal sınırların iki katı veya daha fazla yükselmesi) hepatoselüler hasarın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. HELLP sendromu atipik özellikler gösterebilir ve hastaların %15'ine kadar hipertansiyon veya proteinüri eşlik etmeyebilir [9].

2.1.3. Kronik Hipertansiyon:

Kronik hipertansiyon gebelik öncesi var olan veya gebeliğin 20. Haftasından önce tanı konulan hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzeri olması olarak tanımlanabilir. İlk kez gebelikte tespit edilmiş ancak postpartum 12 haftadan daha uzun süre ile sebat eden hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak kabul edilir.

2.1.4. Kronik Hipertansiyon Üzerine Süperempoze Preeklampsi:

Süperempoze preeklampsi kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi bulgularının ortaya çıkması olarak tanımlanabilir. Süperempoze preeklampsiyi kötüleşen kronik hipertansiyondan ayırt etmek oldukça güçtür. Süperempoze preeklampsi tanısı konulabilecek birkaç farklı klinik tablo mevcuttur. Kronik hipertansiyonu olan ve gebeliğin erken dönemlerinde proteinürisi olmayan gebelerde 20. Haftadan sonra yeni başlayan proteinürisi olması durumunda tanı konulabileceği gibi erken gebelik haftalarından bu yana mevcut proteinürisi olan gebelerin mevcut olan proteinürinin ani yükselmesi durumunda da süperempoze preeklampside bahsedilebilir. Yine kontrol altına alınmış hipertansiyonun ani bozulması ve trombositopeni, aspartat aminotransferaz veya alanin aminotransferaz yüksekliği eşlik etmesi durumlarında da süperempoze preeklampsi tanısı konulabilir. Süperempoze preeklampsinin tek başına kronik hipertansiyondan veya tek başına preeklampside daha kötü maternal ve fetal sonuçları olduğuna dair çok sayıda kanıtlar mevcuttur.

Yukarıda tanı kriterleri bahsedilen preeklampsi farklı alt tipleri tanımlanmaktadır [10]. Sık kullanılmaya başlanan bir sınıflama da preeklampsi tanı zamanına göre yapılan erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi sınıflamasıdır. Erken başlangıçlı preeklampsi 34. gebelik haftasından önce başlangıç gösterir, 34. gebelik haftası ve sonrasında başlangıç gösterenler ise geç başlangıçlı preeklampsi grubunda yer alır. Erken başlangıçlı preeklampsi daha olumsuz klinik tablolarla ve kötü maternal ve fetal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [11]. Daha önceleri kullanılan hafif, orta, ağır gibi sınıflamalar tam objektif olmayan klinik değerlendirme ve bulgular içermektedir. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi ise kolayca sınıflanabilir.

2.2. PREVELANS

Preeklampsi prevalansı epidemiyolojide çözülmemiş sorulardan biri olmaya devam etmektedir. Preeklampsinin genel prevalansı dünya çapında %5-10 arasında değişmektedir [12]. 2010 yılında Steegers ve arkadaşları ise preeklampsinin gebe kadınların %2 ile %8'ini etkilediğini bildirmiştir [13]. Gelişmiş ülkelerde bu oran %3 ile %5 arasında rapor edilmiştir [14]. Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise genellikle daha yüksek oranlar görülmektedir. Afrika ve Asya'da %9,1, Latin Amerika ve Karayip

ülkelerinde %25,7, Güney İran'da ise %2,13 olarak bildirilmektedir [15]. Amerika Birleşik Devletleri'nde de 1980 ile 2010 yılları arasında preeklampsi oranı %3,4 olarak bildirilmiş [16].

Geniş retrospektif bir kohort çalışmada İstanbul'da 2010-2015 yılları arasında preeklampsi görülme sıklığı %2,1 olarak bulunmuştur [17]. Dünya Sağlık Örgütü'nün Türkiye'de bildirdiği preeklampsi görülme sıklığı ise %5,2'dir [12].

Erken başlangıçlı preeklampsi geç başlangıçlı preeklampside daha az sıklıkla görülmektedir. Erken başlangıçlı preeklampsiler, preeklampsi hastalarının yaklaşık %10unu oluşturur [2]. Benzer şekilde başka bir çalışmada da preeklampsinin görülme sıklığının %3 olduğu ve %0,3 erken, %2,7'si ise geç başlangıçlı preeklampsi olarak rapor edilmiş [18].

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsi riski önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, nulliparite, obezite, maternal yaşı 40'dan büyük 18'den küçük olması, siyahi ırk gibi bazı maternal durumlarda artabilmektedir. Kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, hipotiroidizm, diyabet gibi bazı kronik hastalıkların preeklampsi riskini arttırabileceği belirtilmiş ve bunun yanında çoğul gebelik, hidrops fetalis, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmış olmak da riski arttırmaktadır. Maternal düşük doğum ağırlığı (SGA) öyküsü, obstüriktif uyku apnesi, post-travmatik stres bozukluğu da risk faktörleri arasında yer almaktadır. En belirleyici risk faktörleri ise parite ve ortalama arter basıncıdır. Nulliparlarda risk %26 iken multiparlarda bu risk %17 idi [19]. Periodontal hastalığı ve gebeliğin erken dönemlerinde sistemik enflamasyonu olan kadınlarda riskin arttığı gözlenmiştir [20]. Yapılan bazı son çalışmalar gebedeki mevcut trombofili ile şiddetli özellik gösteren preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [21]. Anne ve babaya ait genetik faktörler de preeklampsi riskini arttırmaktadır [22]. Bu risk faktörleri aşağıdaki Tablo 1'de sistematikleştirilmiştir.

Tablo 1: Preeklampsi için bilinen maternal, fetal ve paternal risk faktörleri

Maternal	<ul style="list-style-type: none">•Nullipar•Yaşın <18 veya > 40 olması•Preeklampsi öyküsü•Siyahi ırk•BMI>35•Düşük sosyoekonomik düzey•Ailede preeklampsi hikayesi<ul style="list-style-type: none">•Kronik hipertansiyon•Gestasyonel diyabet veya önceden var olan diyabet<ul style="list-style-type: none">•Kronik böbrek hastalığı•Trombofili
Fetal	<ul style="list-style-type: none">•Kromozom anormallikleri<ul style="list-style-type: none">•Mol hidatiform•Hidrops fetalis•Çoğul gebelikler
Paternal	<ul style="list-style-type: none">•Annesi ya da bir başka kadın partnerde preeklampsi öyküsü

2.4. PATOFİZYOLOJİ:

Preeklampsi hem maternal hem de fetal bazı faktörlerin etkili olduğu bir sendromdur. Preeklampside yaygın bir vazospasm ve koagülasyon sistem etkinliğinde artma izlenmiştir. Buna bağlı olarak da kan basıncı ve volümünün kontrolünün sağlanabilmesi için ilgili birçok humoral ve otakoid sistemde değişiklikler meydana gelebilir. Oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt da preeklampsi patofizyolojisinde önemli olabilir. Bu patolojik süreçler neticesinde iskemik değişiklikler meydana gelir ve plasenta, böbrek, karaciğer ve beyin gibi birçok organ etkilebilir.

2.4.1. Patojenik Mekanizmalar:

Preeklampsinin nedeni günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir. Pek çok kişi plasentanın preeklampsi patogenezinde odak noktasında olduğunu düşünmektedir çünkü doğum bu hastalığın tek kesin tedavisidir. Bu nedenle araştırmalar, plasental perfüzyonu sağlayan maternal vasküler değişikliklere odaklandı. Preeklampsi meydana gelmesinde trombosit invazyon kusurları, koagülasyon sistem

aktivasyonundaki anormallikler, endotel hasarı, immünolojik mekanizmalar, genetik faktörler gibi birçok farklı süreç üzerinde çalışılmalar sürmektedir.

Gebeliğin erken döneminde spiral arterler (uterin arterlerin terminal dalları) kalın duvarlı, kaslı damarlardan kese benzeri dilate damarlara dönüşür ve bu damarlar uterusun kan akımındaki artışa uyum sağlar. Bu dönüşüm, plasentanın endovasküler trofoblast hücrelerinin spiral arterleri istila etmesiyle tamamlanır [23]. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise damarların yeteri kadar dilate olmadığı ve spiral arterlerinin trofoblast istilasının tamamlanmadığına dair kanıtlar vardır [24]. Bunun nedeni, sitotrofoblastların spiral arterlerin yeniden şekillenmesi için gerekli olan adezyon moleküllerini eksprese etmedeki başarısızlığı olabilir. Bu yetersiz invazyon ve spiral arterlerin yeniden düzenlenmesinde oluşan kusurlar nedeniyle anastomoz alanında direnç yükselir buna bağlı hipoksi ve iskemi oluşur [25]. Yine preeklampsi hastalarında neovaskülarizasyonu engelleyen soluble fms-like tirozin kinaz-1(sFlt-1) seviyeleri yüksek ölçülmüş [26]. Yapılan bazı çalışmalarda da sFlt-1 ile anjiogenik bir faktör olan plasental büyüme faktörü (PlGF) oranının yükseldiği gözlemlenmiştir [27]. Benzer diğer çalışmada da bunlarla beraber vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve soluble endogelin düzeylerinde de değişikliklere rastlanmıştır [28].

İmmünolojik faktörler de son çalışmalarda preeklampsi patolojisinde yer almış. Normal gebelikte gözlemlenen immuntolerans durumu preeklampsi hastalarında farklı olabilir. Yapılan bir çalışmada maternal immün yanıtındaki değişikliklerin preeklampsiye sebep olabileceği ele alınmış. Normalde ekstravillöz trofoblastlar HLA(insan lökosit antijeni) sınıf I antijenlerinin farklı birleşimlerini eksprese eder. Bunlardan biri olan HLA-G normal plasental dokuda eksprese edilir ve immünolojik olarak yabancı olan plasental dokuya karşı annede meydana gelebilecek immün yanıtı düzenlenmesinde rol oynayabilir [29]. Preeklampsili gebelerde ise HLA-G daha az veya farklı şekilde eksprese edilip annenin plasentaya karşı toleransının bozulmasına neden olabilir. Preeklampsinin nulliplarlarda ve sperme daha az maruz kalan yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalanlarda daha fazla görülmesi immünolojik faktörlerin etkisini destekler ve preeklampside plasental damar sisteminde allogreft reddine benzeyen patolojik değişiklikler yer alır [30].

Annesinde preeklampsi öyküsü olan kadınlarda preeklampsi riskinin artmış olması preeklampsinin genetik faktörlerden de etkilendiğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada preeklampsinin %31 kalıtsal olduğu bildirildi [31]. Yapılan bir çalışmada da PLEKHG 1 (Pleckstrin Homology And RhoGEF Domain Containing G1) proteinin gen bölgesi incelenmiş ve anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır [32]. 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada FMS-like tirozin kinaz-1 geni ile preeklampsi arasında bağlantı bulunmuştur [33].

Son olarak preeklampside artmış bir inflamatuvar yanıt gözlemlenmiş ve dolaşımda bazı sitokinlerde artış izlenmiştir. Özellikle tromboksan A₂ ve prostosiklinler arasındaki dengenin değişmesi üzerinde durulmuş. Bununla ilgili prostoglandin I₂ ve tromboksan A₂ metabolitlerinin idrarda ölçüldüğü bir çalışmada dengenin tromboksan A₂ lehine değiştiğine dair kanıtlara rastlanmıştır [34]. Ayrıca NK (doğal öldürücü hücre) ve nötrofil aktivasyonunda artış olduğuna dair kanıtlar vardır. Yardımcı T lenfositler üzerinde de araştırmalar devam etmekte ve regülör T hücrelerinin (Treg) azalmasının da katkıda bulunduğu düşünülmektedir [35]. Th-1 ve Th-2 oranlarına dair de çalışmalar yapılmaktadır ve Th-1 aracılı sitokinlerde artma gözlenmektedir [36]. Oksidatif stres sonucu artmış serbest oksijen radikallerinin de sürece katkısı olduğu düşünülmektedir.

Erken başlangıçlı preeklampsi patofizyolojik süreci anormal trombosit invazyonu ile kısmen açıklanabilir. Erken başlangıçlı preeklampsinin fetal gelişim kısıtlılığı ile daha ilişkili görünmektedir [37]. Bu durum plasental bozukluğu destekler niteliktedir. Gebeliğin erken dönemlerinde anormal plasentasyon sonucu kronik hipoksi meydana gelir. Bunun sonucu da maternal dolaşıma sitokin salınımı artar. Artmış inflamatuvar cevapla klinik bulgulara sebep olan yaygın endotel hasarı ve vazokonstriksiyon oluşur.

Ancak geç başlangıçlı preeklampside durumun daha farklı olduğu düşünülmektedir. Geç başlangıçlı preeklampsi, erken başlangıçlı preeklampsiye göre annenin kronik hastalıklarıyla ve obeziteyle daha fazla beraberlik gösterdiğinden geç başlangıçlı preeklampside daha çok maternal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Geç başlangıçlı preeklampside plasentanın incelendiği çalışmalar daha az olsa da trofoblast invazyonun normal olduğuna dair kanıtlar vardır [38]. Geç başlangıçlı preeklampside plasentada anormal bulgu saptanmasa da maternal kronik

artmış inflamasyon ve trofoblastlarda meydana gelen oksitadif stres sonucu endotel hasarı oluşup ve klinik bulgular ortaya çıkabilir [39].

2.4.2. Preeklampsinin Klinik Belirtilerinin Patofizyolojisi:

2.4.2.1.Kardiyovasküler:

Preeklampsi hastalarında genellikle gebeliğin 20. Haftasına kadar kan basıncında belirgin bir yükseklik saptanmaz, ancak vazokonstrüktif etkiler daha erken ortaya çıkabilir. Çok sayıda çalışma, preeklampsi gelişen kadınların kan basıncının ikinci trimesterde (örneğin diastolik kan basıncı seviyeleri > 70 mm Hg) normal aralıkta fakat biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir [40]. Preeklampside, normal gebelikte meydana gelen vazodilatasyonun aksine periferik vasküler dirençte belirgin bir artış görülür. Preeklampsili gebelerde normal gebelerin aksine anjiyotensin II'ye karşı artmış bir duyarlılık söz konusudur ve bu farklılık hastalık ortaya çıkmadan daha önce meydana gelebilir ancak bu durum tam olarak gözlemlenememiştir. Preeklampsi hastalığında hipertansiyon hafif olabilir. Kan basıncı genellikle postpartum ilk birkaç günde normalleşir, ancak bu süreç şiddetli vakalarda 2 ile 4 haftaya kadar uzayabilir [41].

Preeklampside vasokonstriksiyon ve değişen vasküler permabiliteye dayanan mekanizmalarda belirsizlikler mevcuttur. Araştırmalar, vasodilatör ve vasokonstriktif faktörlerin oranlarındaki değişikliklere odaklanmıştır, çünkü prostasiklin ve tromboksan dengesindeki değişiklikleri öne süren kanıtlar vardır [34]. Bazı son çalışmalar, damarlarda kasılmaya neden olan maddelerinin (örneğin, angiotensin II ve endotelin) vasokonstriktif potansiyelinin, nitrik oksit sentezinin azaldığı preeklampsili hastalarda arttığını öne sürdüler [42]. Ayrıca, endotel hücrelerinden salgılanan prostanoit, endotelin gibi maddelerin rolü de araştırılmaktadır. Preeklamptik hipertansiyonda rol oynadığı düşünülen diğer faktörler; sempatik sinir sistemi, kalsiyotropik hormonlar, insülin ve magnezyum metabolizmasıdır [43].

Preeklampside vazospazma ve azalmış damar içi volüme bağlı preload azalmıştır. Buna karşılık periferik vasküler dirençteki artışa bağlı artmış bir afterload vardır. Kalp bu değişikliklere uyum sağlar ve genellikle preeklampsiden etkilenmez

ancak önceden mevcut bir kardiyak hastalık durumunda durum dekompanse hale gelebilir [44].

Artmış vasküler geçirgenliğe bağlı damar dışına sıvı çıkışı artar ve azalmış plazma onkotik basıncıyla beraber preeklampsi hastalarında şiddetli bir bulgu olan pulmoner ödem de meydana gelebilir. Pulmoner ödem meydana gelmesinde pulmoner vasküler hidrostatik basınçtaki artışa karşı plazma onkotik basıncında azalmanın da etkili olduğu düşünülmektedir [45]

2.4.2.2. Renal:

Preeklampside böbrekte meydana gelen glomerüler kapiller endotel hücrelerinde şişme ile karakterize patolojik değişiklikler glomerüler endoteliyozis olarak adlandırılır. Preeklampside hem glomerüler filtrasyon hızı hem de renal kan akışı azalır ancak glomerüler filtrasyon hızı renal kan akımından daha fazla azaldığından filtrasyon fraksiyonu düşer. Böbrek fonksiyonu gebelikte fizyolojik olarak %35 ile %50 arttığından, preeklampsi kadınlarda kreatinin düzeyleri hala gebelik için normalin üst sınırlarının (0,8 mg/dL) altında olabilir [46]. Böbreklerde meydana gelen endotel hasarı ve artmış vasküler geçirgenlik ile preeklampsi hastalarında idrarda fizyolojik sınırın üzerinde proteine rastlanabilir. Preeklampside akut tübüler veya kortikal nekroz görülebilse de ciddi böbrek yetmezliği nadirdir. Fraksiyonel ürat klirensi azalarak preeklampsinin önemli bir belirteci olan hiperürisemiye neden olur. Proteinüri klinik seyrin sonlarında ortaya çıkabilir ve seçici olmama eğilimindedir. Preeklampsi, normal gebelikte gözlenen idrarla kalsiyum atılımındaki artışın aksine, hipokalsiüri ile ilişkilidir. Kalsitriolün (1,25 dihidroksikolekalsiferol) azalmış plazma seviyeleri ve artmış paratiroid hormonu plazma seviyeleri de dahil olmak üzere, kalsiyum düzenleyici hormonlarda değişiklikler de mevcuttur [47].

Preeklampside sodyum atılımı değişken olmakla birlikte bozulabilir [48]. Hastalığın en ağır formlarından bazıları ödem olmadığında ortaya çıkar. Ödem belirgin olmasa bile, plazma hacmi normal gebeliktekenden daha düşüktür ve kısmen ekstraselüler boşluğa albümin kaçmasından kaynaklandığı düşünülen bir hemokonsantrasyon durumu izlenir. Ek olarak, santral venöz basınç ve pulmoner kapiller kama basıncı sıklıkla düşüktür. İntravasküler hacimdeki azalma ve merkezi

basınçlardaki artışlara ilişkin kanıt eksikliği ile birlikte plasental perfüzyondaki azalmalar, preeklampsili kadınlarda diüretik tedavisinden kaçınmanın ana nedenleridir.

Böbreklerden sodyum atılımının bozulmasının nedeni belirsizdir; glomerüler filtrasyon hızındaki değişikliklerle açıklanamayan bu durumda bile filtrelenen sodyum düzeyi, gebe olmayan kadınlarda ölçülen düzeyin üzerindedir. Renin-anjiyotensin sisteminin baskılanması, preeklampsinin bir diğer özelliğidir ve bozulmuş sodyum atılımının bir nedeni olmaktan ziyade bir sonucu olabilir. Atriyal natriüretik hormon konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir [49].

2.4.2.3. Hepatik:

Preeklampsisi ile ilişkili karaciğerdeki patolojik değişiklikler periportal kanamaları, iskemik lezyonları ve fibrin birikimini içerir. Preeklampsiye eşlik eden karaciğer hasarı, serum enzim seviyelerindeki anormalliklerle (aminotransferazlar ve laktat dehidrojenaz) hafif hepatoselüler nekrozdan, karaciğer enzim seviyelerinin belirgin şekilde yükseldiği ve hatta subkapsüler kanama veya hepatik rüptürün eşlik ettiği HELLP sendromuna kadar değişebilir. HELLP sendromu ciddi bir hastalığı temsil eder ve ciddi anne morbiditesi ile ilişkilidir [50]. Koagülasyon faktörlerinin salınımının bozulmasıyla protrombin zamanı gibi parametrelerde de bozulma görülebilir.

2.4.2.4. Hematolojik:

Nadiren şiddetli olan trombositopeni, preeklampside en sık görülen hematolojik anormalliktir. Trombositopeni patofizyolojisi endotelial hasar bölgelerinde trombosit birikmesine ve immünolojik bir sürece çeşitli şekillerde atfedilmiştir [51]. Mikroanjiopatik endotel hasarı sonucu trombosit aktivasyonu gerçekleşir ve yaygın trombüsler oluşmasıyla trombositler tükenmeye başlar. Trombosit sayımının <100.000 hücre/mm³ olması şiddetli hastalığın göstergesidir. Doğum gecikirse seviyeler hızla düşmeye devam edebilir. Trombosit sayıları annedeki hemorajik komplikasyonlarla ilişkili olmasa da aşırı düşük trombosit sayılarının kanama riskini arttırması beklenir.

Kapiller geçirgenlikteki artış sonucu damar dışına sıvı geçişinin artmasıyla, hemokonsantrasyon meydana gelir. Eğer mikroanjyopatik hemoliz olursa hemoglobin yıkım ürünleri artabilir. Ancak hemokonsantrasyon nedeniyle hemotokrit hemolizle orantılı azalma gösteremeyebilir. Hemoliz için ancak laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubin, haptoglobin gibi indirek bulgulardan yararlanılabilir. LDH seviyesinin 600 IU/L'den fazla ölçülmesi hemolizi gösterebilir [52].

Fibrin bozunma ürünlerinin dolaşımdaki seviyeleri de değişebilir ve hastalığa plasenta dekolmanı gibi durumlar eşlik etmediği sürece plazma fibrinojen seviyeleri etkilenmez. Bununla birlikte, preeklampsili kadınlarda normal gebelere göre antitrombin III seviyeleri daha düşük ve fibronektin seviyeleri daha yüksektir; bu bulgular vasküler endotel hasarı ile tutarlıdır [53].

2.4.2.5. Nörolojik:

Preeklampsinin konvülsif evresi olan eklampsi, anne ölümlerinin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Diğer merkezi sinir sistemi belirtileri arasında baş ağrısı ve bulanık görme, skotom ve nadiren kortikal körlük gibi görme bozuklukları yer alır. Bazen radyolojik incelemeyi gerektirecek fokal nörolojik bulgular gelişebilir.

Eklampsinin patogenezi hala tartışmalıdır. Hem koagülopatiyeye hem de fibrin birikimine ve ayrıca hipertansif ensefalopatiye bağlanmıştır. Nöbet geçiren kadınların çoğu hafif ve orta derece hipertansiyona sahip olduğundan patogenezi doğrudan hipertansif ensefalopati ile bağdaştırmak zordur. Ancak eklampside vazokonstriksiyon seçici olabilir ve Doppler ultrasonografi ile yapılan çalışmalar, periferik vazokonstriksiyonun daha az belirgin olduğu durumlarda bile şiddetli serebral vazospazmın oluşabileceğini düşündürmektedir [54]

Eklampsideki patolojik özelliklerin en iyi tanımları, otopsilerin çoğunun ölümden sonraki 1 ila 2 saat içinde yapıldığı, böylece beyindeki patolojik durumların yorumlanmasını genellikle zorlaştıran postmortem değişikliklerin çoğunu ortadan kaldıran tanımlamalardır. Değişen derecelerde kanama ve peteşi, endotel hasarı ve fibrinoid nekroz (muhtemelen kronik hipertansiyona bağlı) ile birlikte vaskülopati, iskemik beyin hasarı ve mikro enfarktüsler vardır [55]. Eklampsili kadınlar bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleriyle değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar nispeten normal sonuçlar verirken, diğerleri çoğu genellikle geçici olan

çeşitli anormallikler tanımlamıştır. Bilgisayarlı tomografi taramalarında serebral ödem ve kanama ile uyumlu lezyonların yanı sıra muhtemelen hipoksinin neden olduğu lokalize ödemi temsil ettiğine inanılan hipodens alanlar tanımlanmıştır. Kanama ve ödem de manyetik rezonans görüntüleme ile belgelenmiştir. Posterior hemisferlerdeki değişikliklere dair bulgular da vazospazmın neden olduğu global iskemi ile uyumludur. Özellikle oksipital ve pariyetal hemisferlerde meydana gelen bu değişiklikler eklampsili kadınlara özgü posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) olarak karşımıza çıkabilir. Manyetik rezonans görüntüleme bu bölgelerde subkortikal ve kortikal hiperintens lezyonlar görülebilir.

2.4.2.6. Plasental ve fetal:

Preeklampsili hastalarından yapılan patolojik incelemelerde sıklıkla lipid yüklü makrofajlar, perivasküler mononükleer hücre birikimi ile fibrinoid nekroz görülmüştür. Bunların yanında trofoblastların invazyonunun sığ olduğu görülmüştür [56]. Preeklampside görülen sitotrofoblastların spiral arterlere yetersiz invazyonu sonucu plasentada oluşması beklenen düşük dirençli yüksek akıma olanak sağlayacak vasküler ağ yeterli gelişim gösterememektedir. Özellikle erken başlangıçlı preeklampsisi hastalarında izlenen bu süreç sonucu plasentada plasental perfüzyonda bozulma meydana gelmektedir. Bozulmuş perfüzyon sonucu hipoksik ve iskemik ortam oluşur ve fetal gelişim kısıtlılığı meydana gelebilir. Yapılan bazı çalışmalar bu patolojik süreci destekler niteliktedir [57]. Bu durum aynı zamanda oligohidroamnios ve ablasyo plasentaya da neden olabilir.

2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR:

Preeklampsisi 20. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve buna eşlik eden proteinüri veya uç organ hasarı olarak tanımlanabilir. Gebelerin çoğunluğunda bulgular 34. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. 34. Gebelik haftasından sonra klinik bulgular veren bu preeklampsisi geç başlangıçlı preeklampsisi olarak adlandırılırken 34. Gebelik haftasından önce bulgu veren preeklampsiler ise erken başlangıçlı preeklampsisi olarak sınıflanabilir. Yüzde beşlik bir hasta grubunda ise preeklampsisi semptomlarının postpartum ilk 48 saat içinde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir [58].

Preeklampsi birçok farklı klinik şekilde ortaya çıkabilir. Hipertansiyon en önemli bulgu olmasına rağmen atipik seyir gösteren bazı hastalarda görülmeyebilir [4]. Hastalarda merkezi sinir sistemi etkilenmesine bağlı baş ağrısı, skotom bulanık görme hatta körlük gibi semptomlar görülebilir. Karaciğer hasarı ve gerilen Glison kapsülünün neden olduğu düşünülen sağ üst kadranda ağrısı, bulantı kusma da ikiniğe eşlik edebilir. Pulmoner ödeme bağlı solunum sıkıntısı ve renal fonksiyon bozukluğuna bağlı oligüri de görülebilir. Fetal iyilik halinin bozulduğu durumlarda hastalar bebek hareketlerini de azalma tarifleyebilir ve plasenta dekolmanı gelişirse hasta vajinal kanama veya ağrı ile başvurabilir.

Bu semptomlarla birlikte preeklampsi tanısı koymada ve preeklampsi hastalarının takibinde bazı laboratuvar tetkiklerinden yararlanılabilir.

2.5.1.Laboratuvar Bulguları:

Gebelik sırasında hipertansiyonu teşhis etmek veya yönetmek için önerilen laboratuvar testleri, öncelikle preeklampsiyi kronik hipertansiyon veya gestasyonel hipertansiyondan ayırmaya yarar. Ayrıca, normal gebeliğe göre önemli ölçüde farklılık gösteren bazı laboratuvar sonuçları preeklampsi hastalığının şiddetinin değerlendirilmesinde de faydalıdır. Bu anormal laboratuvar bulguları komplikasyonsuz kronik veya geçici hipertansiyonu olan kadınlarda genellikle normaldir. Preeklampsi için ideal bir tarama veya öngörücü test belirleme çabaları bugüne kadar başarılı olmamıştır. Gebelik ortası kan basıncı, ayaktan kan basıncı takibi, insan koryonik gonadotropinin β alt biriminin serum düzeyi, anjiyotensin II duyarlılığı, idrarla kalsiyum atılımı, idrarda kallikrein konsantrasyonu, uterin arter Doppler ultrasonografisi, plazma fibronektin düzeyi ve trombosit aktivasyonu gibi çeşitli parametreler hastalığın istatistiksel olarak geçerli erken belirteçleri olduğu gösterilmiştir; ancak bunların klinik pratikte uygulanabilecek yeterli öngörücü değere sahip olduğu gösterilememiştir [59]. Preeklampsi hastalarının takibinde yararlanılan bazı laboratuvar bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Preeklampsi hastalarının takibinde yararlanılan laboratuvar tetkikleri ve bu laboratuvar bulgularının fizyopatolojisi

TETKİK	FİZYOPATOLOJİSİ
Hemoglobin Ve Hematokrit	Hemokonsantrasyon preeklampsi tanısını destekler ve şiddetin bir göstergesidir. Ancak hastalığa hemoliz eşlik ediyorsa değerler düşebilir.
Trombosit Sayımı	Trombositopeni şiddetli preeklampsiyi düşündürür. Mikroanjipatik yaygın trombüs oluşumu nedeniyle trombositlerin tüketimi artar.
Protein Atılımının Miktarının Belirlenmesi	Proteinüri ile gebelik hipertansiyonu beraberliği aksi kanıtlanana kadar preeklampsi olarak kabul edilmelidir. Böbreklerde meydana gelen endotel hasarına bağlı idrarda fizyolojik sınıırın üzerine çıkabilir.
Serum Kreatinin Düzeyi	Özellikle oligüri ile birlikte anormal veya yükselen serum kreatinin düzeyleri ciddi preeklampsiyi düşündürür.
Serum Ürik Asit Düzeyi	Serum ürik asit düzeylerinin artması preeklampsi tanısını düşündürür. Artmış ürik asit klirensine bağlı artar
Serum Transaminaz Seviyeleri	Karaciğerde gerçekleşen iskemik hasar sonucu yükselen serum transaminaz değerleri ciddi preeklampsiyi düşündürür.
Serum Laktat Dehidrogenaz Düzeyi	Serum düzeyleri hemolizle beraber artar.

2.6. PREEKLAMP Sİ İÇİN ERKEN TANI VE ÖNLEYİCİ TEDBİRLER

Herhangi bir hastalık sürecinin önlenmesi, etiyojisi ve patogenezinin bilinmesinin yanı sıra, bu hastalık için yüksek risk altında olan kişileri öngörmeye yönelik yöntemlerin mevcudiyetini de gerektirir. Preeklampsi etiyojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Ayrıca tek bir hastalıktan ziyade klinik bir sendromdur. Bu nedenle bu sendromun patofizyolojik anormallikleri heterojendir ve yatkınlığı olan çeşitli kadınlar arasında değişkendir.

Preeklampsi öngörülmesinde PAPP-A (gebeliğe özgü plazma protein A) önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk trimesterde yapılan tarama testlerinin de parçası olan bu biyomarker düşüklüğü ile özellikle erken başlangıçlı preeklampsi gelişmesi arasında bağlantı bulunmuştur [60] [61]. Bunun yanında

preeklampsinin öngörülmesi veya erken saptanması için birçok biyokimyasal belirteç üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bir çalışma sFLT1 ve PIGF oranının preeklampsi tanısı ve oluşabilecek olumsuz sonuçlarla arasında anlamlı bir bağlantı olduğunu ve özellikle erken başlangıçlı preeklampsiyi ön görebileceğini vurgulamıştır [62].

Doppler ultrasonografi ile uterin arterin akım paterni değerlendirilmesinin de preeklampsiyi öngörmeye faydası olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada ikinci trimesterde yapılan uterin arter pulsatilite indeksi (PI) değerlendirilmesi ile preeklampsinin %72 oranında öngörülebileceği bildirilmiştir [63]. Benzer bir çalışmada da 11-14. haftalar arası yapılan Doppler ultrasonografik incelemede erken preeklampsinin %89 öngörülebileceği bulunmuştur. Bu ultrasonografik bulgularla biyokimyasal belirteçlerin birleştirilmesiyle preeklampsi gelişecek gebeleri erken tanıma oranı yükselmiştir [64].

Geçtiğimiz 20 yılda çok sayıda klinik çalışma ve randomize çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda preeklampsinin görülme sıklığını ve şiddetini azaltmak için çeşitli yöntemlerin kullanılmasından bahsedilmiştir. Preeklampsinin etiyojisi bilinmediğinden teorik anormallikleri düzeltmek için ampirik yöntemler kullanılmıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda preeklampside meydana gelen oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin etkisini azaltabileceği düşünülen vitamin C ve E takviyeleri kullanılması denenmiş ancak anlamlı sonuçlara ulaşılamamış [65].

Normotasnsif kadınlara göre preeklampsili kadınlarda plazma ve lökosit çinko daha düşük görülmüş ve buradan hareketle yapılan 213 kadının katıldığı çift kör bir çalışma bildirdi [66]. Çinko takviyesi alan 87 kadın ve plasebo grubundan 90 kadının sonuç verileri mevcuttu. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon insidansı (ödem veya proteinüri ile birlikte) çinko takviyesi alan grupta anlamlı derecede düşüktü (%2'ye karşılık %16, P <0,0003). Bunun aksine 494 kadını kapsayan başka bir çift-kör çalışmada, 12 günde 20 mg çinko alan 246 hamile kadın arasında preeklampsi görülme sıklığının (%4,6), plasebo verilen 246 kadına (%1,3) göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [67].

Gebelik sırasında diyetteki magnezyum eksikliğinin preeklampsinin patogenezinde rol oynadığı ve preeklampsili kadınlarda hücre ii magnezyum konsantrasyonunun azaldığı bildirilmektedir. Magnezyum takviyesiyle preeklampsinin olası önlenmesine ilişkin ilk randomize, plasebo kontrollü alışma 1988'de rapor edildi [68]. Bu deneme, 16. gebelik haftasından önce magnezyum aspartat (n = 278) veya plasebo olarak aspartik asit almak üzere görevlendirilen 568 kadını ieriyordu. Preeklampsi görölme sıklığı her iki grupta da benzerdi. Sibai ve arkadaşları yaptığı benzer alışma da bu sonuçları destekler nitelikteydi. [69].

Omega-3 yağ asiti takviyesinin preeklampsi görölme sıklığı üzerindeki faydalı etkileri gözlemsel bazı alışmalar ile desteklenmektedir [70]. Bu faydalı etkilerin, prostasiklini etkilemeden tromboksan A2 üretimini inhibisyonu ile ilişkili olduğu, dolayısıyla dengenin azalmış trombosit agregasyonu ve artan vazodilatasyon yönünde kaydırıldığı rapor edilmiştir. Yapılan daha güncel alışmalar ise şiddetli preeklampsi gelişmesinde azalma sağlamasına rağmen toplam preeklampsi sayısını değiştirmediğini ortaya koymuştur. [71] [72].

Önceden kronik hipertansiyonu olan kadınların, normotansif kadınlara kıyasla preeklampsi riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Süperempoze preeklampsi insidansını azaltmak için metildopa, labetalol veya atenolol kullanımını değerlendiren 6 randomize alışma (yalnızca biri plasebo kontrollü) yapılmış ancak anlamlı bir azalma gösterilememiştir.

Bu alışmaların yanında önerilen bazı profilaksiler de mevcuttur:

- **Kalsiyum takviyesi:**

Preeklampsi profilaksisi iin elementel kalsiyum (2 g/gün) kullanmanın mantığı, temel olarak kalsiyum alımı ile preeklampsi-eklampsi insidansı arasında ters bir ilişki olduğunu öne süren epidemiyolojik alışmaların sonuçlarına dayanmaktadır [73]. 2013 yılında yapılan bir meta-analizde düşük kalsiyum alımı ve yüksek preeklampsi riski olan hasta grubunda kalsiyum takviyesinin preeklampsi gelişmesini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir [74]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de kalsiyum alımı düşük olan gebelerde günlük 1,5-2 gr yüksek doz kalsiyum takviyesini önermektedir [75].

▪ **Düşük doz aspirin:**

Preeklampsi vazospazm, endotel hücre disfonksiyonu ve koagülasyon sistemlerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Biyokimyasal çalışmaların sonuçları, bu anormalliklerin kısmen vazodilatör (prostasiklin) ve vazokonstriktör (tromboksan A2) prostaglandinlerin üretimindeki dengesizlikten kaynaklandığını göstermektedir. Sonuçta preeklampsi geçiren kadınlarda denge tromboksan A2 lehinedir. Gebelikte düşük dozda (50-150 mg/gün) aspirin tedavisi, tromboksan A2 biyosentezini etkili bir şekilde inhibe ederek vasküler prostasiklin üretimi üzerinde ise minimal etki yaparak dengeyi prostasiklin lehine değiştirir [76]. Yapılan bazı çalışmalar aspirinin özellikle erken başlangıçlı engelleyebildiği ancak geç başlangıçlı preeklampsiler için yeterince etkili olmadığı gösterdi [77]. ACOG hastaların risk durumuna göre profilaktik düşük doz aspirin kullanımını önermiştir ve 12-28. gebelik haftaları arasında başlanabileceğini ancak 16. haftadan önce başlanmasının daha uygun olduğu bildirilmiştir [78]. Preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalık ve kronik böbrek hastalığı olan hastalar yüksek riskli grupta yer alır ve bunlardan biri varsa aspirin başlanması önerilir. Orta risk içeren nulliparite, obezite gibi kriterlerden birden fazlasının varlığında da aspirin başlanabilir [78].

2.7. PREEKLAMPSİNİN YÖNETİMİ:

Preeklampsi tedavisinin hedefleri, anne ve bebekteki meydana gelen bulguların patolojisi, patofizyolojisi ve prognozunun bilgisine dayalı bir yönetim felsefesine dayanmaktadır.

Doğum her zaman anne için uygun bir tedavidir ancak fetüs için aynı olmayabilir. Anne sağlığı açısından tedavinin amacı eklampsinin yanı sıra preeklampsinin diğer ciddi komplikasyonlarını da önlemektir. Bu bozukluklar tamamen geri dönüşümlüdür ve genellikle doğumla birlikte azalmaya başlar. Bu nedenle, eğer sadece annenin sağlığı dikkate alınır, preeklampsinin şiddetine veya gebelik süresine bakılmaksızın, preeklampsili tüm kadınların doğum yapması uygun olacaktır. Bunun tersine, annede hafif bir hastalık varsa, fetal bozulma belirtisi olmayan preterm fetüs için doğum indüksiyonu endike değildir. Bu açıklamanın iki önemli sonucu var. Birincisi, doğum dışındaki preeklampsi tedavisinin başarılı son noktası perinatal morbidite ve mortalitenin azaltılması olmalıdır. İkincisi,

preeklampsinin obstetrik tedavisinin temel taşı, fetüsün intrauterin ve postpartum dönemde önemli neonatal komplikasyonlar olmadan hayatta kalma olasılığının daha yüksek olup olmadığına dayanmaktadır.

Şiddetli preeklampsinin patofizyolojik değişiklikleri azalmış perfüzyona neden olur. Annede meydana gelen klinik bulgular ve yenidoğanda artan morbidite ve mortalite bu azalmış perfüzyonun bir sonucudur. Preeklampsiyi natriürez yoluyla veya kan basıncını düşürerek tedavi etme girişimleri önemli patofizyolojik değişiklikleri şiddetlendirebilir.

Preeklampsinin patojenik değişiklikleri, klinik tanı kriterleri ortaya çıkmadan çok önce mevcuttur. Çeşitli çalışmalar, vasküler reaktivite, plazma hacmi ve renal tübüler fonksiyonlardaki değişikliklerin kan basıncı, protein atılımı ve sodyum tutulumundaki artışlardan önce başladığını göstermektedir. Bu bulgular, fetal iyilik halini etkileyen ve geri dönüşü olmayan değişikliklerin klinik tanıdan önce mevcut olabileceğini düşündürmektedir. Doğum dışındaki yöntemler ancak fetal olgunlaşmaya veya servikal olgunlaşmaya izin verecek şekilde annenin durumunun hafifletilmesi sağlayabilir.

2.7.1. Ekspektan Yaklaşım:

2.7.1.1. Fetal değerlendirme:

Preeklampsili bir kadında fetal monitarizasyon gereklidir. NST (non stress test), fetal aktivitenin, amniyotik sıvı hacminin ultrasonografik değerlendirmesi (BFP) ve fetal hareket sayımı en yaygın fetal gözetim tekniklerini oluşturur. Akciğer olgunluğunun belirlenmesi yönetimi etkileyecekse, doğum kararı vermeden önce bunu belirlemek için amniyosentez yapılabilir. Preeklampsili tüm kadınlar için günlük fetal hareket değerlendirmesi yararlı bir tarama aracı olabilir. Bebek hareketlerinde bir azalma söz konusuysa NST ve biyofizik profili bakılmalı, normal fetal aktiviteyle bile periyodik olarak fetal durum değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerin sıklığı klinik duruma göre belirlenir. Haftalık veya iki haftalık değerlendirme genellikle yeterli olsa da fetal matürasyon için bir süre beklenen, henüz doğum kararı alınmamış şiddetli preeklampsisi hastalarında günlük değerlendirme ve yakın takip daha uygun bir

yaklaşım olabilir. Fetal izlem sırasında fetal iyilik halinin bozulduğu gözlemlenirse, gebelik haftası da göz önünde bulundurularak doğum kararı verilmesi gerekir.

2.7.1.2. Maternal değerlendirme:

Günümüzde preeklampsinin klinik tedavisi belirgin klinik belirti ve semptomlara göre yönlendirilmektedir. Hızlı kilo artışı ve yüz ödemi preeklampsinin sıvı ve sodyum tutulumunu gösterse de bunlar preeklampsiye özgü olmayabilir. Bu belirtiler bizim için ancak kan basıncının ve idrar proteininin daha yakından izlenmesi gerektiğinin bir göstergesidir. Yaklaşan preeklampsinin erken tanınması, öncelikle ikinci trimesterin sonları ve üçüncü trimesterin başlarındaki kan basıncı artışlarına dayanmaktadır. Kan basıncı yükselmeye başladığında (bu, preeklampsi gelişiminin ilk belirtisi olabilir), 1 ila 3 gün içinde tekrar muayene yapılması önerilir. Seçilmiş hastalarda kan basıncı ve idrarda protein atılımı evde kontrol edilebilir. Her iki durumda da hasta, preeklampsiyi düşündüren semptomlar (baş ağrıları, bulanık görme, sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı) açısından değerlendirilmeli ve trombosit sayısı, böbrek fonksiyonu ve karaciğer enzimleri açısından laboratuvar tetkikleri görülmelidir. Proteinüri için 24 saatlik idrar örneğinin miktarının belirlenmesi önerilir. Sonraki gözlemlerin sıklığı, ilk gözlemlere ve bunu takip eden klinik ilerlemeye göre belirlenir. Durum stabil görünüyorsa haftalık gözlemler uygun olabilir.

Yeni başlayan preeklampsisi olan kadınların başlangıçta genellikle hastaneye yatırılması önerilir. Maternal ve fetal koşullar seri olarak değerlendirildikten sonra, sonraki yönetime hastanede, günlük bakım ünitesinde veya ilk değerlendirmeye göre evde devam edilebilir. Gebelik süresince hastanede uzun süreli yatış, hipertansif kriz, eklampsi veya ablasyo plasenta gibi ciddi durumlarda hızlı müdahaleye olanak tanır [79]. Bu komplikasyonlar, tedaviye uyum sağlayan, hafif hipertansiyonu, minimal proteinürisi olan ve semptomu olmayan kadınlarda nadirdir. Son zamanlarda evde veya günlük bakım ünitesinde ayaktan tedavi, hafif gestasyonel hipertansiyonu veya miadından önce preeklampsisi olan kadınların izlenmesi için bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. 2006'da yayınlanan bir çalışmada preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon hastalarında hastanede yatarak takip edilmenin gebelik sonuçlarını değiştirmedeğini vurgulamıştır [80]. Laboratuvar bulguları ve semptomlara göre preeklampsinin kötüleştiği tespit edilirse hastaneye yatış endikedir.

Şiddetli bulguları olan veya erken başlangıçlı preeklampsi olan hastaların gebelik boyunca hastaneye yatışı endikedir. Bu kadınlara genellikle üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında yoğun anne ve fetüs takibi uygulanmalıdır [81]. Trombosit sayısı, serum karaciğer enzim düzeyleri, böbrek fonksiyonu ve idrarda protein atılımı sıkı takip edilir. Hipertansiyonun kötüleşmesine özellikle dikkat edilir; şiddetli baş ağrısı ve görsel semptomları içerebilen merkezi sinir sistemi tutulumuna dair bulgular ve epigastrik ağrı ve hassasiyet ile kendini gösterebilen hepatik tutulum semptomları sorgulanır.

2.7.2. Doğum:

Preeklampsi için tek kesin tedavi doğumdur ve önerilen bazı endikasyonlar **Tablo 3**'te listelenmiştir. Bu özelliklerden en az birine sahip miad tüm gebelerin doğumu endikedir [3]. 756 kadın üzerinde yapılan HYPTAT çalışması da 37 hafta sonrası doğum indüksiyonunun maternal komplikasyonları azalttığını ve yenidoğan komplikasyonlarını ise arttırmadığını bildirmiştir [82]. Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon varlığında, pulmoner ödem yaşanması halinde, eklampsi geçirmesi veya HELLP sendromu gelişmesi durumunda doğum gerçekleştirilmelidir [4]. Şiddetli preeklampsi bulguları olan 32-34. gebelik haftasından sonra kadınlarda da doğum düşünülmelidir. Gebelik haftası 33 ile 34 arasında olan fetüs, kortikosteroid uygulamasından fayda görebilir. Gebelik yaşı 23 ile 32 hafta arasında şiddetli preeklampsisi olan seçilmiş bazı hastalarda uzun süreli antepartum tedavi mümkün olabilir. Ancak annedeki semptomların kötüleşmesi, uç organ hasarına ilişkin laboratuvar kanıtları veya fetal durumun kötüleşmesi durumlarında doğum endikedir.

Tablo 3: Preeklampside doğum planlanması gereken maternal ve fetal sebepler

MATERNAL	FETAL
Gebelik Yaşı ≥ 37 Hafta Trombosit Sayısı < 100.000 Hücre/ Mm^3	
Karaciğer Fonksiyonlarında İlerleyici Bozulma	
Böbrek Fonksiyonlarında İlerleyici Bozulma	Şiddetli fetal büyüme kısıtlaması
Ablasyo Plasenta Şüphesi	Güven verici olmayan fetal test sonuçları
Yeni Başlayan Baş Ağrısı veya Vizual Semptomlar	Oligohidramnios
Epigastrik Ağrı, Bulantı veya Kusma	

Preeklampsili kadınlar için vajinal doğum sezaryen doğuma tercih edilir, çünkü sezaryen ile doğumda patolojik sürecin üzerine cerrahi stresin de eklenmesine neden olur. Doğum kararı verildikten sonra doğum hızlı bir şekilde indüklenmelidir. Doğumun endike olduğu 34 hafta öncesi gebeliklerde fetus ve annenin klinik bulguları gebeliğin 48 saat uzatılmasına izin verecek kadar stabil olduğunda, fetal pulmoner matürasyonu hızlandırmak için betametazon uygulanabilir.

Nöroaksiyel (epidural, spinal ve kombine spinalepidural) teknikler doğum analjezisinde birçok avantaj sunar ve preeklampsili gebeye güvenle uygulanabilir. Ancak sezaryen doğum için nöroaksiyel teknikler kullanıldığında, derin hipotansiyonla birlikte yaygın sempatoiz olasılığı vardır, bu da kalp debisinin azalmasına ve uteroplental perfüzyonun daha da bozulmasına neden olabilir. Bu, bazı uzmanlar tarafından kabul edilebilir olarak görülmektedir. Yeni bir analizde sezaryenle doğum yapacak şiddetli preeklampsisi hastalarında da spinal anestezinin güvenli bir şekilde kullanılabileceğini, çünkü spinal ve epidural anestezi sonrasında annenin kan basıncındaki düşüşlerin büyüklüğünün benzer görüldüğünü öne sürüyor [83]. Epidural, kombine spinal-epidural veya genel anestezi almak üzere rastgele seçilen şiddetli preeklampsisi olan 80 kadın üzerinde yapılan kör olmayan bir çalışmada, her üç rejim de eşit derecede güvenli görüldü [84]. Genel anestezi ile laringoskopi ve trakeal entübasyon ya da ekstübasyon sırasında tekrar tekrar anlamlı hipertansiyon meydana gelebilir. Bu durum genellikle hidralazin, nitrogliserin veya labetalol gibi profilaktik tedaviler ile önlenir. Preeklampsili hastada hava yolu

ödemi görülebilir ve entübasyon ve ventilasyonun başarısız olmasına neden olabilir. Şiddetli bulguları olan preeklampsi-eklampsili kadınlarda sezaryen doğumda doğum analjezisi veya anestezi sağlamak için nöroaksiyel teknikler tercih edilen yöntem haline gelse de, koagülopati varlığında göreceli olarak kontrendikedirler. Şiddetli özellikleri olan preeklampsili gebelerin olası sezeryan ihtimaline karşı anestezi hekimine danışılması önerilir.

2.7.3. Farmakolojik Yönetim:

2.7.3.1. Antikonvülsan tedavi:

Antikonvülsan tedavi genellikle eklampsili kadınlarda tekrarlayan konvülsiyonları önlemek veya preeklampsili kadınlarda ilk konvülsiyonları önlemek için endikedir. Eklampsili kadınların antikonvülsan tedavi alması gerektiği konusunda evrensel bir fikir birliği vardır [85]. Çeşitli randomize çalışmalarda parenteral magnezyum sülfat, gestasyonel hipertansiyonu ve preeklampsisi olan karışık bir grup kadın için eklampsi sıklığını fenitoiden daha etkili bir şekilde azaltmıştır [86]. Parenteral magnezyum sülfat doğum öncesi, doğum sırasında ve doğum sonrası değişken sürelerde verilir. İki büyük randomize çalışmada parenteral magnezyum sülfat şiddetli preeklampsisi olan kadınlar arasında eklampsi sıklığını azaltmıştır [87]. Magnezyum sülfat 4-6 gr yükleme dozu 15-20 dakika içinde verilir ardından saatte 1-2 gr olacak şekilde idame tedaviye devam edilir. Hasta sezeryan gerekliliği varsa mümkünse infüzyona ameliyattan önce başlanmalı ve postoperatif 24 saat devam edilmesi önerilmektedir [3]. Terapötik doz aralığı 4.8-8.4 mg/dL'dir ve toksikasyonun ilk bulgusu derin tendon reflekslerinin kaybıdır. Magnezyum düzeyi 9 mg/dL üzerine çıktığında ilk olarak patellar refleks kaybolur. Düzey yükselmeye devam edip 12 mg/dL üzerine çıktığında ise solunum depresyonu meydana gelebilir [88] [89]. 30 mg/dL üzeri değerlerde ise kardiyak arrest görülebilir. Antidot olarak kalsiyum glukonat kullanılabilir, acil durumlarda %10'luk 10 mL kalsiyum glukonat intravenöz yavaş infüzyonla (yaklaşık 3 dakika) verilebilir.

Eklampsi krizinde de ilk tercih magnezyum sülfattır, ancak kontrol altına alınamayan vakalarda diazepam ve fenitoin de denenebilir.

2.7.3.2. Akut hipertansiyon tedavisi:

Antihipertansif tedavi, preeklampsili kadınlarda, özellikle de intrapartum dönemde, kan basıncı tehlikeli derecede yüksek olduğunda veya aniden yükseldiğinde endikedir. Bazı uzmanlar diyastolik kan basıncının 105 mm Hg ve üzerinde sebat etmesi durumunda tedavi önermektedir. Diğerleri diyastolik kan basıncı 110 mm Hg'ye ulaşana kadar tedavi verilmemesini önermektedir. Tedavi gerektiğinde, basıncı güvenli bir düzeye indiren ideal ilacın hızlı etki etmesi, basıncı kontrollü bir şekilde düşürmesi, kalp debisini düşürmemesi, uteroplasental vazospazmı tersine çevirmesi ve anne veya fetus üzerinde olumsuz etkilere neden olmaması gerekir. Uzmanlar labetalol, hidralazin ve nifedipin'i güvenli ve ilk sıra ilaçlar olarak önermiştir [3] .

- Hidralazin; intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanabilir. Bazen intravenöz infüzyon olarak verilse de, farmakokinetiği (maksimum etki 20 dakikada, etki süresi 6 ila 8 saat) aralıklı bolus enjeksiyonların daha anlamlı olduğunu göstermektedir. 1 ila 2 dakika boyunca intravenöz olarak 5 mg'lik bolus verilir. 20 dakika tansiyon yüksekliği devam ediyorsa 5-10 mg tekrar bolus olarak uygulanabilir. 40 dakika sonra tekrar değerlendirilir ve cevaba göre doz tekrarlanabilir. Maksimum doz 20-30 mg'dir. Nabız 100/dk üzerinde olursa tedavi değiştirilir.
- Labetalol; intravenöz olarak uygulanabilen labetalol bolus veya infüzyon şeklinde kullanılabilir. Labetalol 2 dakika içinde 20 mg uygulanır ve ardından 10 dakikalık periyotlarla hasta tekrar değerlendirilip tekrarlayan dozlarda kullanılabilir. İkinci verilen doz 40 mg, sonraki dozlar ise 80 mg olarak verilir. Hidralazinin aksine bradikardiye sebep olabilir.
- Nifedipin; hızla etki göstererek, oral uygulamadan sonraki 10 ile 20 dakika içinde arteriyel kan basıncında önemli bir düşüşe neden olur. İlk olarak 10 mg tablet verilir ve 20 dakika sonra hasta tekrar değerlendirilir ve ihtiyaç halinde doz tekrarlanabilir ve yükseltilebilir.
- Nadir vakalarda, hidralazin, nifedipin ve labetalolun başarısız olması durumunda, sodyum nitroprussid kullanılabilir.

2.8. PREEKLAMPSİNİN MATERNAL UZUN DÖNEM SONUÇLARI:

Preeklampsi yaşamış kadınların sonraki gebeliklerinde de artmış preeklampsi riski olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte bazı hastalıkların riski de preeklampsi öyküsü olan hastalarda artmıştır. Çalışmalar özellikle kardiyovasküler hastalıklara odaklanmış ve riskin arttığını ortaya koymuştur [90]. Bazı trombofililerde artmış preeklampsi riski görülmüştür, bununla beraber de hastalar doğum sonrası artmış tromboemboli riski ile karşı karşıyadır [91]. Bu hastalarda serebrovasküler morbidite riski de artmış bulunmuştur [92]. Preeklampsiyi takiben görülebilen en yaygın böbrek patolojisi fokal segmental glomerulosklerozdur [93]. Birden fazla kez preeklampsi yaşamış kadınlarda ilerleyen dönemlerde son dönem böbrek hastalığı yaşama riski daha da fazla görülmüştür [94]. Artış kronik böbrek hastalığı ile preeklampsi arasındaki bağlantı 2020'de yayınlanan başka bir çalışmada da ortaya konulmuştur [95]. Dolaşımda sFlt-1 seviyeleri yüksek olan hastalarda preeklampsiyi takiben mikroalbuminüri devam edebilmektedir [96]. Başka bir çalışma da artmış bu faktör ile tiroid hastalığı gelişme riski arasında ilişkiyi göstermiştir [97]. Preeklampsi ile artmış VKİ arasında bağlantı bulunmuştur [98]. Buna bağlı da hastalar sonraki dönemlerde artmış Tip 2 diyabet riskiyle karşı karşıyadır [99]. Pensee Wu ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları bir meta-analizde artmış diyabet ile preeklampsi arasında bağlantıyı ortaya koymuşlardır [100].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde Haziran 2020 ve Haziran 2023 tarihleri arasında preeklampsi tanısıyla takip edilen ve doğumunu gerçekleştiren 915 hastanın dosyaları geriye dönük incelenmiş ve bu hastalardan dahil edilme kriterlerimizi karşılayan 722 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma için gerekli olan etik onay, 08.11.2023 tarihinde (Karar No:150) Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından sağlanmıştır (Ek 1).

Çalışmamıza ACOG (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği) 2020 tanı kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Bu kriterler 20. Gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla en az 2 ölçümde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg eşlik eden proteinüri veya proteinürinin eşlik etmediği durumlarda trombositopeni (platelet sayısının $100,000 \times 10^9/L$ den az olması), karaciğer enzim yüksekliği (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimlerinin normal sınırların iki katı veya daha fazla yükselmesi), böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu $1,1$ mg/dL'den fazla), pulmoner ödem, yeni başlayan baş ağrısı ve görsel semptomların varlığı ile tanılanmıştır [3]

Çalışmamızda dahil edilme kriterleri;

- 18-45 yaş gebeler
- Tekil gebelikler
- Gestasyonel yaşın son adet tarihi ve ilk trimesterdeki baş popo uzunluğu (Crown Rump Length- CRL) ile doğrulanabildiği gebelikler,
- Hastalık başlangıç haftası doğrulanabilenler olarak belirlendi.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar preeklampsi tanısı aldığı gebelik haftasına göre 34. Gebelik haftasından önce tanı alanlar erken başlangıçlı preeklampsi, 34. Gebelik haftasından sonra tanı alanlar ise geç başlangıçlı preeklampsi grubuna dahil edildi.

- Adolesan gebeler,
- Çoğul gebelikler,

- Kronik böbrek hastalığı olanlar,
- Kalp hastalığı olanlar,
- Antifosfolipid antikor sendromu olanlar
- Şiddetli anemisi (hemoglobin <7 g/dL) olanlar ise çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların verilerine hasta dosyaları üzerinden ve/veya hastanenin dijital kayıt sistemi üzerinden ulaşıldı. Doğum sonrası bebeği veya kendisi sevk olan hastalarla da telefon ile iletişim kurularak dış merkez epikrizlerine erişildi.

Çalışmamızda erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının maternal ve fetal sonuçları arasındaki farkları ortaya koymayı hedefledik. İki grubu karşılaştırırken risk faktörü olabileceğini düşündüğümüz için hastaların demografik özelliklerinin, önceki gebelik öykülerinin ve öz geçmişlerinin arasındaki farkları da karşılaştırdık.

Demografik özelliklerden:

- Yaş
- Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²)
- Toplam gebelik sayısı
- Önceki doğum sayısı
- Düşük öykülerini inceledik.

Önceki gebeliğe ait olumsuz durumlardan:

- Oligohidroamnios
- Fetal gelişim kısıtlılığı
- Ablasyo plasenta
- İntrauterin gebelik kaybı
- Gestasyonel hipertansiyon
- Preeklampsi
- Eklampsi
- Gestasyonel diyabet
- Makrozomik fetüs
- Erken doğum eylemini irdeledik.

Öz geçmiş özelliklerinden:

- Tip 1 diyabet

- Tip 2 diyabet
- Hipotiroidi
- Otoimmün hastalıkları
- Sigara kullanımı
- İn vitro fertilizasyon (IVF)
- Kronik hipertansiyon varlığını sorguladık.

Bu özellikleri incelerken oligohidroamnios için ultrason ile 4 kadran amnion sıvı miktarı ölçümünün toplamının 5 cm'den küçük ve 2 cm'den büyük değerler kabul edildi. Fetal gelişim kısıtlılığı ise ultrason ile ölçülen karın çevresi (AC) ölçümünün gebelik haftasına göre 10. persentilden küçük olması olarak değerlendirildi [101]. Gestasyonel hipertansiyon ve eklampsi için de ACOG' da yer alan tanımlamalar temel alındı [3]. Makrozomik fetüs için ise doğum ağırlığı haftasına göre 90. Persentil ve üstü olanlar kabul edildi [102].

Çalışmamızda maternal ve fetal sonuçlara etkili olabileceğini düşündüğümüzden gebeliğinde karşılaşılan patolojik bulgulara, preeklampsinin klinik seyri ile ilgili belirti ve laboratuvar bulgularına, uygulanan farmakolojik ajanlara ve doğum süreciyle ilgili verilere de yer verdik ve iki grup arasında karşılaştırdık.

Çalışmamızda aşağıdaki gebelik komplikasyonlarına yer verdik:

- Fetal gelişim kısıtlılığı (fetal AC ölçümü <10. persentil)
- Oligohidroamnios
- Ablasyo plasenta
- İntrauterin fetal kayıp
- Gestasyonel diyabet

Doğum öncesi perinatoloji uzmanları tarafından değerlendirilmiş hastaların ise Doppler ultrasonografik inceleme kayıtlarına da bakıldı ve ultrason kayıtlarına ulaşılabilen hastalarda aşağıdaki değerler incelendi.

- Bilateral uterin arterlerin pulsaltilite indeksleri (PI)
- Diyastolik çentik varlığı
- Umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı (EDFL) olup olmaması
- Akım kaybı olmayan hastaların umblikal arter pulsaltilite indeksleri ve pik sistolik akım hızının diyastol sonu akıma oranı (S/D)

Preeklampsinin klinik bulgularına ait:

- Hastaların hastaneye yatışları sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları
- Prepartum dönemde ölçülen en yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri
- Hastaların baş ağrısı ve epigastrik ağrı şikayetleri
- HELLP sendromu varlığı değerlendirildi.

Aşağıdaki laboratuvar verilerine çalışmamızda yer verdik.

- Doğum öncesi hemoglobin düzeyleri (g/dL)
- Plaketalet sayısı (hücre/mm³)
- Alanin transaminaz (U/L)
- Aspartat transaminaz (U/L)
- Kreatin (mg/dL)
- Laktat dehidrogenaz (U/L)
- Ürik asit düzeyleri (mg/dL)
- 24 saatlik idrar protein miktarı (mg/gün)

Doğum ile ilgili

- Doğumda gebelik haftası
- Doğum şekli
- Sezeryan endikasyonu (preeklampsi, fetal distres, malprezantasyon, baş

pelvis uygunsuzluğu ve diğer sebepler) iki grup arasında karşılaştırıldı.

Hastalarımızda kullanılan

- Doğum öncesi magnezyum sülfat
 - Doğum öncesi antihipertansif (metildopa, nifedipin)
 - Aspirin
 - Betametazon
 - Doğum sonrası magnezyum sülfat
 - Doğum sonrası antihipertansif kullanımı (metildopa, nifedipin, amlodipin)
- kaydedildi.

Son olarak da çalışmamızda temel hedefimiz olan maternal komplikasyonları ve fetal komplikasyonları karşılaştırdık. Çalışmamızda inceleyip karşılaştırdığımız maternal ve fetal durumlar ise şu şekildedir:

Maternal komplikasyonlardan:

- Doğum öncesi hastanede yatış süresi
- Doğum sonrası hastanede yatış süresi
- Eklampsi
- PRES (Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu)
- Böbrek disfonksiyonu
- Karaciğer disfonksiyonu
- Pulmoner ödem
- Trombositopeni
- Atoni
- Kan transfüzyon ihtiyacı,
- Yara yeri hematomu
- Yara yeri dehisansı araştırıldı.

Değerlendirme yapılırken Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu için yapılmış muayene ve radyolojik görüntülemeler sonucu nöroloji uzmanları tarafından konulmuş tanılar esas alınmıştır. Böbrek disfonksiyonu ise nefroloji uzmanları ile değerlendirilmiş, diyaliz ihtiyacı olan veya olmayan, kreatin değerleri >1.1 mg/dL olması veya hastanın bazal değerine göre 2 kattan fazla artması ve hastada oligüri veya anüri izlenmesi olarak kabul edilmiştir. Karaciğer disfonksiyonu da AST ve ALT değerlerinin normalin 2 katından fazla artmış olup dahiliye uzmanı tarafından da karaciğere ait diğer patolojiler dışlanmış ve preeklampsiye sekonder gelişmiş karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar kabul edilmiştir.

Yenidoğan komplikasyonlarından ise:

- Doğumda gebelik haftası
- Doğum kilosu
- Gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı (SGA) (<10. persentil)
- Gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığı (LGA) (>90. persentil)
- 1. Dakika APGAR
- 5. Dakika APGAR

- Yoğun bakım ihtiyacı
- Entübasyon ihtiyacı
- Respiratuar distres sendromu ya da yenidoğanın geçici takipnesi
- Nekrotizan enterokolit (NEK)
- İntraventriküler kanama (IVK)
- Sepsis
- Neonatal mortalite varlığı araştırıldı.

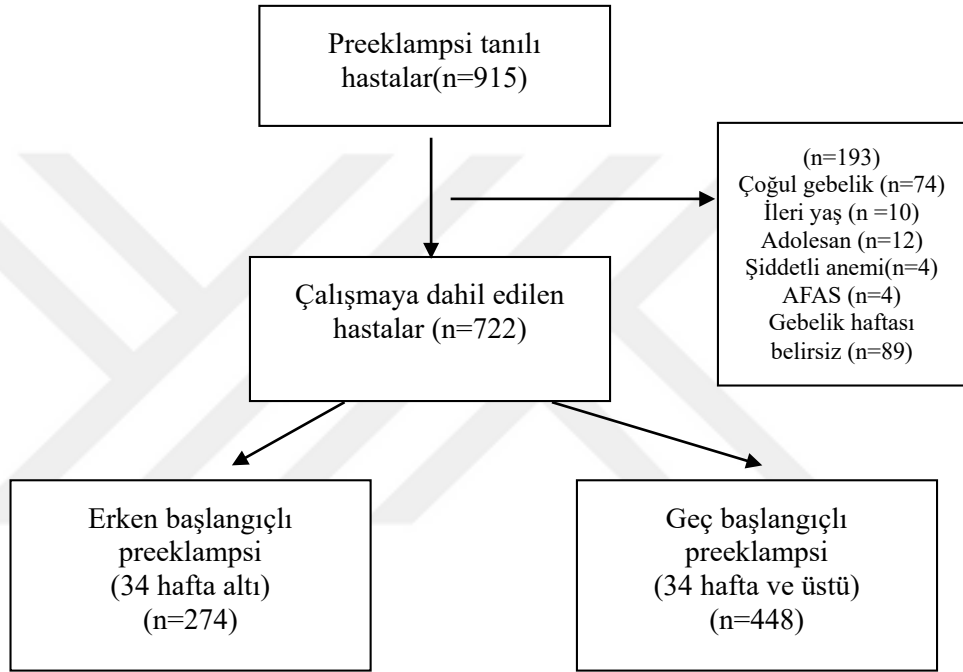
Yenidoğan verileri değerlendirilirken doğum haftasına göre doğum kilosunun persentil değerleri hesaplanıp LGA ve SGA araştırılmıştır. 10. Persentil ve altı yenidoğanlar SGA, 90. Persentil ve üstü yenidoğanlar ise LGA kabul edilmiştir [102]. Diğer tanımlamalar için yenidoğan uzmanları tarafından konulmuş tanılar kabul edilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

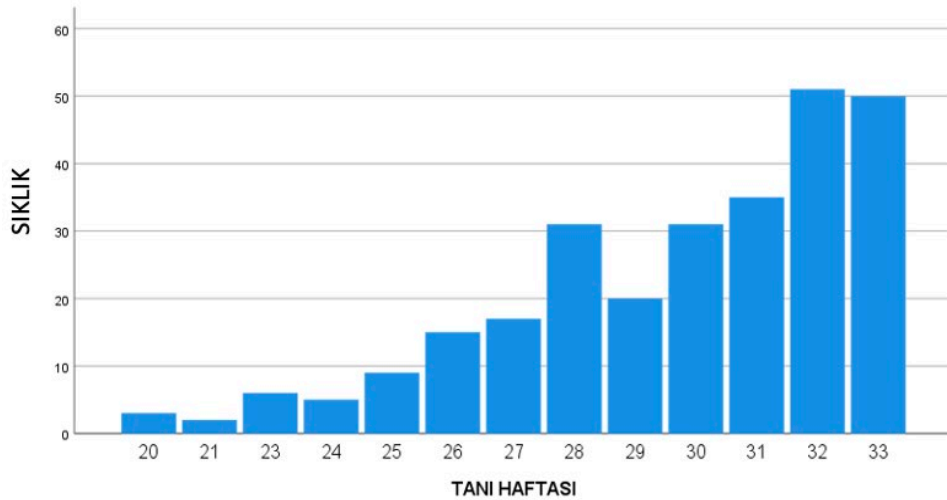
Elde edilen veriler SPSS 17.0 uygulaması yardımıyla analizleri yapılmıştır. Kategorik parametrelerin ele alındığı frekans ve yüzde tabloları kullanılarak verilmiştir. Sayısal veriler için ortalamanın, standart sapmanın yanı sıra minimum ve maksimum değerleri tablolarda verilmiştir. Karşılaştırma testlerinde hangi parametrik veya parametrik olmayan testlerin kullanılacağını belirlemek amacıyla (ortalamalarından yararlanılan parametreler için) normallik testi yapılmıştır. Verilerin normal olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinden yararlanıldı. Alt grupların her birinde Kolmogorov-Smirnov testiyle elde edilen istatistiksel değerin p değerinin 0,05'ten küçük olması dağılımın normal olduğunu göstermektedir. Bu durum normal dağılımdan çok büyük bir sapmanın olmadığını gösterir. Normallik testinde iki alt gruptaki bağımsız değişkenlere göre normal dağılım gösteren bağımlı değişkenleri karşılaştırmak amacıyla bağımsız iki örneklemlili T testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan bağımlı değişkenlerin bağımsız değişkenlere göre iki alt grupta karşılaştırılması amacıyla Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Analizler yapıldıktan sonra anlamlılık düzeyinin 0,05 ($p < 0,05$) olduğu sonucuna varıldı. Maternal sonuçlara göre ayarlanmış risk değerleri ve %95 güve aralığını elde etmek için lojistik regresyon ve yenidoğanda morbiditeye etki eden faktörleri değerlendirmek için çoklu lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

4. BULGULAR

Çalışmamızda incelediğimiz preeklampsi tanımlı 915 hastadan 193'ü dışlama kriterlerimizden en az birine sahipti bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 722 hasta çalışmaya alındı ve 722 hastanın %38'si erken başlangıç preeklampsi ve %62'si ise geç başlangıçlı preeklampsi grubunu oluşturdu. Dahil edilme kriterlerini karşılayamayan 193 hasta çalışma dışında bırakıldı.

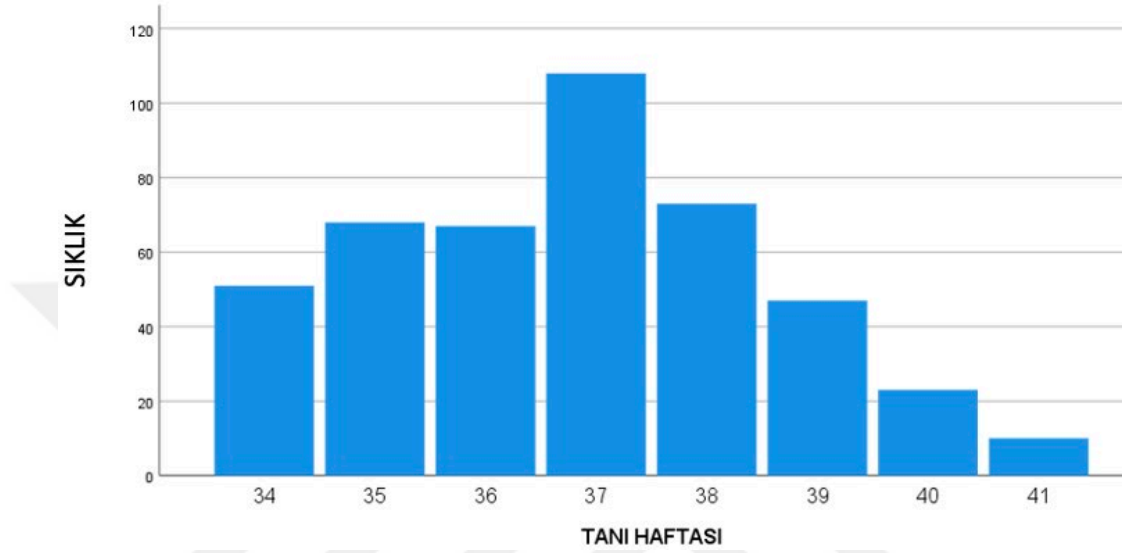


Şekil 1: Örneklem seçme kriterlerinin akış diyagramı



Şekil 2: Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının tanı haftaları dağılımı

Erken başlangıçlı preeklampsi grubunu 34. Gebelik haftasından önce tanı alanlar oluşturmuştur ve bu hastaların tanı haftalarına göre dağılımı yukarıdaki grafikte gösterilmiştir (Şekil 2). Tanı haftaları 20 ile 33 arasında değişen erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında tanı haftası ortalama 29.74 ± 2.94 'tür.



Şekil 3: Geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının tanı haftalarına dağılımı

Geç başlangıçlı hastaların ise tanı haftaları 34 ile 41 arasında değişmekte olup 37 haftada tanı alanlar çoğunluğu oluşturmuştur. Tanı haftası ortalama 36.8 ± 1.77 'dir. Gebelik haftalarına göre hasta sayısı dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Erken başlangıçlı preeklampsi (<34 hafta) ve geç başlangıçlı preeklampsi (>34 hafta) hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	<34 hafta PE		>34 hafta PE		p değeri
	Ortalama \pm SS	Min-Max	Ortalama \pm SS	Min-Max	
Yaş	30,88 \pm 5,66	20-44	31,39 \pm 6,3	19-44	0,268
Gravida	2,38 \pm 1,75	1-13	2,63 \pm 1,59	1-13	0,032
Parite	0,89 \pm 1,31	0-9	1,14 \pm 1,22	0-9	0,010
Abort	0,48 \pm 0,97	0-5	0,48 \pm 0,9	0-5	0,969
VKİ	31,64 \pm 5,13	19,5-47	33,28 \pm 5,58	22-50,8	<0,001

SS: Standart sapma Min-Max: En düşük-En yüksek
PE: Preeklampsi VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastalarımızın çalışmamızda dikkate aldığımız sosyodemografik özellikleri Tablo 4' te özetlenmiştir. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının yaş ortalaması 5,66 standart sapma ile 30,88, geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının da 6,3 standart sapma ile 31,39 olarak hesaplanmış ve iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların gravida sayıları erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında 1 ile 13 arasında değişmekte ve ortalaması $2,38 \pm 1,75$, geç başlangıçlı preeklampsilerde ise gravida 0 ile 9 arasında değişmekte ve ortalaması $2,63 \pm 1,59$ olarak bulunmuştur. Gravida açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Geç başlangıçlı grupta gravida sayısı daha yüksek görülmüştür. Önceki doğum sayıları arasındaki bağlantı değerlendirildiğinde ise erken başlangıçlı preeklampsilerin parite ortalamaları 0,89 olarak bulunmuştur ve 1,31'lik bir standart sapma göstermiştir. Geç başlangıçlı grupta ise ortalama 1,14'tür ve 1,22'lik bir standart sapmaya sahiptir. Parite açısından anlamlı sonuçlara ulaşılmış erken başlangıçlılarda parite sayısı daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında abort sayılarına da karşılaştırıldı ve iki grupta da standart sapmada fark görülse de (standart sapma sırasıyla 0,97 ve 0,9) ortalama 0,48 olarak bulunmuştur ve anlamlı bir sonucu ulaşılamamıştır ($p>0,05$). Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) arasında ise anlamlı farka rastlanmıştır ($p<0,05$). Erken başlangıçlı preeklampsilerde VKİ ortalama $31,64 \pm 5,13$ iken geç başlangıçlı grupta ortalama ise $33,28 \pm 5,58$ 'di Geç başlangıçlı hastalarda VKİ ortalaması daha yüksek bulunmuştur ve iki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 5: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		p değeri
	n	%	n	%	
Kronik hipertansiyon	43	15,7	51	11,4	0,095
Tip1 Diyabet	-	-	3	0,7	0,175
Tip 2 Diyabet	12	4,4	19	4,2	0,929
Hipotiroidi	44	16,1	53	11,8	0,106
Otoimmün hastalık	2	0,7	8	1,8	0,239
IVF gebelik	19	6,9	12	2,7	0,006
Gebelikte sigara kullanımı	12	4,4	35	7,8	0,07

SS: Standart sapma Min-Max: En düşük-En yüksek
PE: Preeklampsi IVF: İn vitro fertilizasyon

Çalışmamızda erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının özgeçmiş özellikleri karşılaştırıldı. Bulgularımız **Tablo 5**'te özetlenmiştir. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı hastaların kronik hipertansif hastalığa sahip olma oranları sırasıyla %15,7 ve %11,4 olarak bulunmuştur. Gruplarımız arasındaki bu fark anlamsızdır ($p>0,05$). 274 erken başlangıçlı preeklampsi hastasından hiçbirinde tip1 diyabete rastlanmadı, geç preeklampsi 448 hastadan ise 3 hasta tip 1 diyabet hastalığına sahipti. Gruplar arasında oransal fark ise anlamlı değildir ($p>0,05$). Tip 2 diyabet hastalığına sahip olma oranları ise geç başlangıçlı grupta %4,2, erken başlangıçlı grupta ise %4,4 tespit edilmiştir. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının tip 2 diyabet hastalığına sahip olma oranları da anlamlı değildir ($p>0,05$). Çalışmamızda incelediğimiz 722 hastadan 97'sinde hipotiroidiye rastladık. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı için oransal dağılımı ise sırasıyla 16.1 ve 11,8 olarak bulunmuş, bu fark ise anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Otoimmün bir hastalığa sahip erken başlangıçlı preeklampsi hastası %0,7, geç başlangıçlı preeklampsi hastası oranı da %1,8 olarak hesaplanmış, p değeri ise 0,239 olarak bulunmuş ve anlamlı değildir ($p>0,05$). Yardımcı üreme tekniklerinden invitro fertilizasyon (IVF) ile gebe kalmış hastalar erken başlangıçlı preeklampsilerde %6,9, geç başlangıçlı preeklampsilerde ise %2,7 oranında saptanmış iki grup arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Erken başlangıçlı preeklampsi grubundaki hastalardan 12'si, geç başlangıçlı preeklampsi grubundaki hastalardan ise 35'i sigara kullanmaktaydı, gruplar arası fark anlamlı değildir, p değeri 0,07'dir ($p>0,05$).

Tablo 6: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının önceki gebeliklerine ait olumsuz obstetrik bulguların dağılımı ve karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		p değeri
	n	%	n	%	
Preeklampsi	53	19,3	92	20,5	0,698
Eklampsi	1	0,4	4	0,9	0,407
Gestasyonel Hipertansiyon	3	1,1	11	2,5	0,198
FGR	14	5,1	17	3,8	0,398
Oligohidroamnios	6	2,2	9	2,0	0,869
Gestasyonel Diyabet	4	1,5	22	4,9	0,016
Ablasyo Plasenta	5	1,8	4	0,9	0,273
MDF	7	2,6	11	2,5	0,934
Makrozomik Fetüs	1	0,4	5	1,1	0,281
Erken Doğum Eylemi	6	2,2	11	2,5	0,819

PE: Preeklampsi FGR: Fetal gelişim kısıtlılığı MDF: İntrauterin fetal kayıp

Hastaların önceki gebeliklerine ait olumsuz obstetrik öyküleri Tablo 6' da yer almaktadır. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarından 53'ü, geç başlangıçlı preeklampsi hastalarından ise 92'si önceki gebeliklerinde preeklampsi yaşamıştı. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, p değeri 0,698'dir ($p>0,05$). Önceki gebeliğinde eklampsi geçiren 5 hastaya rastlandı, 5 hastadan 1'i erken başlangıçlı preeklampsi grubunda 4'ü de geç başlangıçlı preeklampsi grubundaydı aradaki oransal farkın p değeri 0,407 bulunmuş ve aralarında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Erken başlangıçlı grubun %1,1, geç başlangıçlı grubun ise %2,5'inde gestasyonel hipertansiyon öyküsü mevcut olup ve anlamlı değildir ($p>0,05$). Önceki gebeliklerinde fetal gelişim kısıtlılığı (FGR) olan hastaların iki grup arasında oranları sırasıyla %5,1 ve %3,8 olarak bulunmuş olup p değeri de 0,398 olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Oligohidroamnios öyküsü

olan erken başlangıçlı preeklampsi hastası sayısı 6, geç başlangıçlı preeklampsi sayısı ise 9'du, gruplar arasında ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gestasyonel diyabet için ise gruplar arasında farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Geç başlangıçlı grupta oran %4,9 olup %1,5 orana sahip erken başlangıçlı gruptan anlamlı olarak yüksektir. P değeri 0,016 bulunmuştur ve anlamlıdır ($p<0,05$). Önceki gebeliğinde ablasyo plasenta yaşayan hastalar erken başlangıçlı grupta %1,8, geç başlangıçlı grupta ise %0,9 ve anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). İntrauterin fetal kayıp (MDF) oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla %2,6 ve %2,5) ve anlamlı değildir ($p>0,05$). Makrozomik fetüs ve erken durum eylemi öyküleri için de iki grup arasında anlamlı fark bulunamamış p değerleri sırasıyla 0,281 ve 0,819'dur ($p>0,05$).

Tablo 7: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının güncel gebelikteki olumsuz obstetrik bulguların karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		AOR (%95 CI)	P değeri
	n	%	n	%		
Gestasyonel diyabet	39	14	82	18,3	0,99 (0,63 – 1,54)	0,97
FGR	142	51	88	19,6	4,31 (3,0 – 6,11)	<0,001
Oligohidroamnios	59	21,1	50	11,1	1,07 (0,77 – 1,5)	0,66
Ablasyo plasenta	38	13,6	12	2,6	5,56 (2,73 – 11,32)	<0,001
MDF	9	3,2	7	1,5	1,50 (0,47 – 4,81)	0,49

PE: Preeklampsi FGR: Fetal gelişim kısıtlılığı MDF: İntrauterin fetal kayıp

Tablo 7'de hastalarımızın çalışmamıza dahil oldukları gebeliklerinde karşılaştıkları olumsuz obstetrik sorunlar karşılaştırılmış. Preeklampsi hastalarının 121'inde gestasyonel diyabet görülmüştür, 39'u erken başlangıçlı preeklampsi grubunda iken 82'si geç başlangıçlı preeklampsi grubunda yer almakta gruplar arasındaki fark ise anlamlı değildir ($p>0,05$). Erken başlangıçlı preeklampsili

hastaların %51'inde FGR görülmüş, geç başlangıçlı grupta ise FGR oranı %19,6 görülmüştür ve erken başlangıçlı grupta FGR 4 kat fazla görülmüştür, p değeri 0,001'den küçüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Oligohidroamnios erken başlangıçlı hastaların 59'unda ve %21,1 oranında iken diğer grubumuzda ise 50 hastada görülmüş ve oran %11,1'dir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). 722 hastanın 50'sinde ablasyo plasenta meydana gelmiştir. Yalnızca 12'si geç başlangıçlı preeklampsi grubunda karşımıza çıkmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Erken başlangıçlı grupta 5,5 kat fazla görülmüştür. (p<0,05). İntrauterin fetal ölüm (MDF) toplamda 16 hastada görülmüş ve grupların oranlar sırasıyla %3,2 ve %1,5 'tir ve fark anlamlı değildir(p>0,05).

Tablo 8: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastaların sistolik kan basınçları (SKB) ve diyastolik kan basınçlarının(DKB) karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		p değeri
	Ortalama ± SS	Min-Max	Ortalama ± SS	Min-Max	
Yatış SKB (mmHg)	145±17,6	100-200	143±16,7	100-200	0,044
Yatış DKB (mmHg)	92,1±11,3	60-130	89,3±10,5	60-120	0,002
En yüksek SKB (mmHg)	157,2±15,6	130-220	156,7±17,7	130-240	0,286
En yüksek DKB (mmHg)	97,7 ± 10,2	70-140	96,2 ± 10	54-140	0,066

SS: Standart sapma Min-Max: En düşük-En yüksek
PE: Preeklampsi SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı

Erken başlangıçlı preeklampsi hastaların ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının hastaneye yatışındaki sistolik kan basınçları (SKB) ve diyastolik kan basınçları (DKB) ile prepartum dönemde ölçülen en yüksek sistolik ve en yüksek diyastolik kan basınçları Tablo 8'de karşılaştırılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg cinsinden verilmiştir. Hasta gruplarımız arasında yatış sistolik kan basınçları ve yatış diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklara rastlanmıştır (p<0,05). Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında SKB ortalaması 145±17,6, geç başlangıçlı preeklampsi

hastalarında ise ortalama $143 \pm 16,7$ olarak bulunmuştur. Erken başlangıçlı gruptaki yükseklik anlamlıdır ($p < 0,05$). Yatış DKB değerleri erken başlangıçlı grupta ortalama $92,1 \pm 11,3$, geç başlangıçlı grupta ise ortalama $89,3 \pm 10,5$ 'tir ve yatış DKB geç başlangıçlı grupta erken başlangıçlı gruptan anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0,05$). Prepartum dönemde hastalarda ölçülen en yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında prepartum en yüksek SKB 130-220 aralığında, geç başlangıçlı grupta da 130-240 aralığındadır ve ortalamaları arasında farka rastlanmamıştır ($p > 0,05$). Prepartum en yüksek DKB değerleri de iki grup arasında benzer bulunmuş ve p değeri 0,066 olarak hesaplanmıştır ve anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Tablo 9: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında şiddetli özelliklerin karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		AOR (%95 CI)	P değeri
	n	%	n	%		
Şiddetli Özellik	221	80,7	318	71	1,61 (1,04 – 2,50)	0,031
Baş Ağrısı	135	49,3	208	46,4	0,83 (0,61 – 1,29)	0,54
Epigastrik Ağrı	47	17,2	53	11,8	0,98 (0,6 – 1,58)	0,94
HELLP	39	14	9	2	7,56 (3,51 – 16,28)	<0,001
Eklampsi	5	1,8	6	1,3	0,84 (0,22 – 3,16)	0,79

PE: Preeklampsi HELLP: Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni sendromu

Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının şiddetli özellik bulgusu olarak baş ağrısı ve epigastrik ağrı tarifleyen hasta sayılarıyla birlikte HELLP ve eklampsi gelişme oranları Tablo 9'da karşılaştırıldı. Çalışmamızdaki 722 hastadan 539'unda preeklampsi şiddetli özellik göstermiştir. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında preeklampsi %80,7 şiddetli özellik göstermiş, geç başlangıçlı preeklampsiler de ise oran %71 olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) ve erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında şiddetli özellik 1,6 kat daha fazla bulundu. Baş ağrısı tarifleyen hastaların oranları erken başlangıçlı grupta %49,3 geç başlangıçlı grupta

%46,4 olarak tespit edildi ve anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Epigastrik semptom tarifleyen hasta oranları ise sırasıyla %47 ve %53 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Hastalarımızın 48'inde HELLP sendromu bulguları gelişmiştir. 39'u erken başlangıçlı preeklampsi grubunda yer almaktadır ve diğer grupla arasındaki bu fark anlamlıdır ($p<0,05$). Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında HELLP 7,5 kat daha fazla görülmüştür. Eklampsi ise 11 hastada rastlanmış bu hastaların gruplara dağılımı arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$), iki grupta da yaklaşık aynı oranda görülmektedir.

Tablo 10: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		p değeri
	Ortalama \pm SS	Min-Max	Ortalama \pm SS	Min-Max	
Hemoglobin(g/dL)	12.01 \pm 1,48	7,8-17	11,53 \pm 1,41	7,8-15,4	<0,001
Trombosit	211956 \pm 68170	44000- 398000	224252 \pm 66383	56000- 480000	0,085
ALT (U/L)	34,34 \pm 66,06	1-616	18,16 \pm 43,72	2-582	<0,001
AST (U/L)	40,31 \pm 60,6	7-588	26,27 \pm 44,12	7-590	<0,001
Ürik Asit (mg/dL)	5,5 \pm 1,48	2,0-11,3	5,17 \pm 1,3	1,9-9,6	<0,001
LDH (U/L)	315,4 \pm 168	2 -1570	283,2 \pm 136,8	24 - 1347	<0,001
Keratin (mg/dL)	0,64 \pm 0,56	0,22 - 1,6	0,57 \pm 0,14	0,3 -1,7	<0,001
24 saatlik idrarda protein (mg/gün)	2047,71 \pm 2602	109-20704	1210 \pm 1960	40-17575	<0,001

SS: Standart sapma Min-Max: En düşük-En yüksek
PE: Preeklampsi AST: Asparat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrogenaz

Hastalarımızın prepartum dönemdeki laboratuvar bulguları iki grup arasında karşılaştırıldı (Tablo 10). İki grup arasında önemli olabilecek farklılarla karşılaştırıldı. Hastaların prepartum hemoglobin düzeyleri arasında erken başlangıçlı grup için

ortalama $12,01 \pm 1,48$, geç başlangıçlı grup için ise $11,53 \pm 1,41$ olarak hesaplandı. İki grubun hemoglobin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$) ve erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında prepartum dönemde hemoglobin düzeyleri geç başlangıçlı hastalardan daha yüksektir. Trombosit sayıları da erken başlangıçlı grupta ortalama 211956 ± 68170 , geç başlangıçlı grupta da 224252 ± 66383 'tür. P değeri $0,085$ hesaplanan bu parametremiz ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$). Karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT değerleri de irdelendi. ALT için erken başlangıçlı grupta ortalama $34,34 \pm 66,06$ ve en yüksek ALT değeri ise 616 olarak bulunmuştur. Geç başlangıçlı grupta ise ALT ortalama $18,16 \pm 43,72$ olup 582 'ye kadar yükselmiştir. Erken başlangıçlı preeklampsilerle karşılaştırıldığında geç başlangıçlı grup daha düşük bir ortalamaya sahiptir. AST için de ALT değerlerine paralel sonuçlar elde edilmiş. Grupların ortalamaları erken başlangıçlılarda $40,31 \pm 60,6$, geç başlangıçlılarda ise $26,27 \pm 44,12$ 'dir. Erken başlangıçlı preeklampsi hastaları AST için de diğer gruba göre daha yüksek değerlere sahip bulunmuş. Bu durumda AST ve ALT için ayrı ayrı hesaplanmış olan p değerleri 0.001 'den küçük ve anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Ürik asit değerleri erken başlangıçlı grupta 2 ile $11,3$ arasında değişmekte, diğer grupta $1,9$ ile $9,6$ arasındadır. Erken başlangıçlı grup ortalama olarak daha yüksek değerlere sahip bulunmuş ve aralarında ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$). Erken başlangıçlılarda LDH de daha yüksek düzeylerde ulaşmıştır. Erken başlangıçlılarda $315,4 \pm 168$ olan ortalama geç başlangıçlılarda $283,2 \pm 136,8$ 'dir ve bu durum anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kreatin değerleri için de benzer bir durum söz konusudur. Erken başlangıçlı grupta daha yüksek seyreden kreatinin $0,22$ ile $1,68$ arası değerler göstermiş, diğer grupta ise aralık $0,3$ ve $1,7$ 'dir. Kreatinin daha yüksek olması ile erken başlangıçlı preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). 24 saatlik idrarda protein miktarları erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında 109 ile 20704 mg/gün arasında, diğer grupta ise 40 ve 17575 mg/gün arasında değişen miktarlarda görülmüştür. Erken başlangıçlı grupta ortalama 2047 mg/gün olan proteinüri miktarı, geç başlangıçlılarda ise ortalama 1210 mg/gün'dür. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında görülen bu daha yüksek değerler anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 11: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğum öncesi uterin arter PI değerlerinin karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=117)		>34 hafta PE (n=69)		p değeri
	Ortalama ± SS	Min-Max	Ortalama ± SS	Min-Max	
Sağ Uterin PI	1,61 ± 0,63	0,6-4,5	1,16 ± 0,47	0,5-2,6	<0,001
Sol Uterin PI	1,66 ± 0,78	0,6-6	1,11 ± 0,48	0,4-2,7	<0,001

SS: Standart sapma Min-Max: En düşük-En yüksek PE: Preeklampsi PI: Pulsatilite indeksi

Çalışmamıza dahil olan hastalardan 186 tanesinin prepartum dönemde yapılmış Doppler ultrasonografik bulgularına eriştik. Bu hastalardan 117' si erken başlangıçlı preeklampsi grubunda, 69'u da geç başlangıçlı preeklampsi grubunda yer almaktaydı. Sağ ve sol uterin arterlerin PI değerleri **Tablo 11'**de karşılaştırılmıştır. Sağ uterin arter için PI değeri erken başlangıçlı grupta ortalama $1,61 \pm 0,63$, geç başlangıçlı grupta ise ortalama $1,16 \pm 0,47$ 'dir. Sol uterin arter için de ortalama PI değerleri erken başlangıçlılarda $1,66 \pm 0,78$, geç başlangıçlılarda $1,11 \pm 0,48$ 'dir. Bilateral uterin arterlerin PI değerleri erken başlangıçlı preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlenmektedir ($p<0,05$).

Tablo 12: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının bilateral uterin arterlerde notch görülme oranları

	<34 hafta PE (n=117)		>34 hafta PE (n=69)		p değeri
	n	%	n	%	
Sağ Uterin Notch	68	58,1	13	18,8	<0,001
Sol Uterin Notch	56	47,8	16	23,1	0,002

PE: Preeklampsi

Bilateral uterin arterlerde çentik varlığı da değerlendirildi (Tablo 12). Sağ uterin arterde erken başlangıçlı grupta 117 hastadan 68'inde çentik izlenirken diğer grupta 69 hastadan 13'ünde çentik izlenmiştir. Sol uterin arterde ise ilk grubumuzda çentik görülme oranı %47,8, diğer grubumuzda ise oran %23,1'dir. Bilateral çentik görülme oranları da erken başlangıçlı grupta daha yüksek izlenmiş ve bir bağlantıya rastlanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 13: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında umblikal arterde EDFL varlığının karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=117)		>34 hafta PE (n=69)		p değeri
	n	%	n	%	
EDFL	40	34	3	4.3	<0,001

PE: Preeklampsi EDFL: Diyastol sonu akım kaybı

Tablo 14: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında umblikal arter akım değerleri karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=77)		>34 hafta PE (n=66)		p değeri
	Ortalama ± SS	Min-Max	Ortalama ± SS	Min-Max	
Umblikal arter S/D	3,05 ±0,94	2-3,5	2,71 ±0,59	0,9-4,8	0,005
Umblikal arter PI	1,13 ±0,47	0,9-3,5	1 ±0,26	0,5-2,4	0,007

SS: Standart sapma Min-Max: En düşük-En yüksek
PE: Preeklampsi S/D: Pik sistolik akım hızının diyastol sonu akıma oranı PI: Pulsatilite indeksi

Diyastol sonu akım kaybı (EDFL) 117 erken başlangıçlı preeklampsi hastasından 40 tanesinde, 69 geç başlangıçlı preeklampsi hastasından ise sadece 3 tanesinde görülmüştür (Tablo 13). Bu durumda hesaplanan p değeri 0,001'den küçük bulunmuştur ve anlam ifade etmektedir ($p<0,05$). EDFL erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha fazla görülmüştür. EDFL saptanmayan hastaların değerleri de Tablo 14'de karşılaştırılmıştır. Erken başlangıçlı preeklampsi hastası olan 77 hastanın S/D değerleri ortalama $3,05 \pm 0,94$ bulunmuştur. 66 kişiden oluşan diğer grup içinse ortalama $2,71 \pm 0,59$ 'dur. S/D değerleri erken başlangıçlı grupta anlamlı olarak yüksek görülmüştür ($p<0,05$). PI değerleri için de ilk grup ortalaması $1,13 \pm 0,47$ ve diğer grup için ortalama $1 \pm 0,26$ bulunmuştur. PI değerleri de S/D değerlerine benzer şekilde erken başlangıçlı grupta anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).

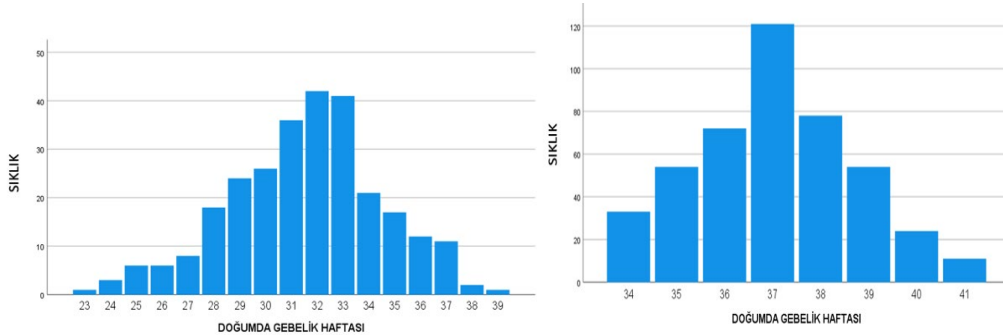
Tablo 15: Doğum öncesi ve doğum sonrasında kullanılan farmakolojik ajanların karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		p değeri
	n	%	n	%	
	Doğum öncesi				
Metildopa	178	65	164	36,6	<0,001
Nifedipin	47	17,2	18	4,0	<0,001
Aspirin	95	34,7	100	22,3	<0,001
Betametazon	223	81,4	36	8,0	<0,001
MgSO ₄	190	69,1	242	54,1	<0,001
	Doğum sonrası				
MgSO ₄	266	96,7	426	95,3	0,42
Metildopa	126	46	129	28,8	<0,001
Nifedipin	69	25,2	57	12,7	<0,001
Amlodipin	44	16,1	61	13,6	0,379
PE: Preeklampsi					

Hasta gruplarımızda doğum öncesi ve doğum sonrası yararlanan farmakolojik ajanlar Tablo 15’te özetlenmiştir. Doğum öncesi 344 hastaya antihipertansif ilaç kullanılmış. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında antihipertansif olarak metildopa kullanılma oranı %65, geç başlangıçlılarda oran ise %36,6’dır. Erken başlangıçlılarda anlamlı olarak daha yüksek oranda metildopa kullanılmıştır (p<0,05). Erken başlangıçlı grupta 46 kişide metildopanın yanına ikinci bir hipertansif olarak nifedipin eklenmiş, 1 kişide ise nifedipin antihipertansif olarak tek başına kullanılmış. Nifedipinin bu grupta kullanılma oranı ise %17,2’dir. Diğer grupta da nifedipin toplam 17 kişide antihipertansif tedaviye ikinci ajan olarak eklenmiş, 1 hastada ise tek başına kullanılmıştır. Bu grup için oran ise %4’tür ve diğer gruba göre daha düşüktür. Gruplar arasında nifedipin kullanımları arasında anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (p<0,05). Aspirin kullanım oranları gruplar için sırasıyla %34,7 ve %22,3 olarak bulunmuştur, p değeri 0,001’den küçüktür ve anlamlıdır (p<0,05). Erken başlangıçlılarda aspirin kullanım oranı daha fazla bulunmuştur. Betametazon ise ilk grupta 223 hastada, ikinci grupta ise 36 hastada kullanılmıştır. Erken grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda betametazon uygulanmıştır (p<0,05).

Magnezyum sülfat doğum öncesi erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında %69,1 oranında kullanılmıştır. Geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının ise %54,1'i için ihtiyaç duyulmuştur. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında magnezyum sülfat daha fazla kullanılmıştır. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p<0,05$). Doğum sonrası ise hastalarda magnezyum sülfat kullanma oranları daha yüksektir. Erken başlangıçlılarda %96,7 ve geç başlangıçlılarda %95,3 oranında magnezyum sülfat kullanılmış. İki grupta yüksek oranlarda kullanılmış olan magnezyum sülfatın doğum sonrası kullanımı ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Hastaların postpartum antihipertansif ihtiyaçları da karşılaştırıldı. Erken başlangıçlı grupta doğum sonrası metildopa kullanılma oranı %46, geç başlangıçlı grupta da %28,8'dir. Erken başlangıçlı grupla metildopa kullanımı daha yüksek oranda ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Nifedipin ilk grupta 69, ikinci grupta 57 kişi de kullanılmıştır. İlk grupta nifedipin kullanımı da metildopaya benzer şekilde anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Amlodipin doğum öncesi dönemden farklı olarak postpartum dönemde tercih edilmiş diğer bir ilaç olarak iki grupta benzer oranlarda kullanılmıştır (sırasıyla %16,1 ve %13,6). Amlodipin kullanımıyla ilgili bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğumda gebelik haftaları dağılımı

Şekil 4'te erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğumda gebelik haftalarının dağılımı gösterilmiştir. Soldaki grafikte erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğum zamanlarına dağılımı gösterilmiştir. 23 hafta ile 39 hafta arasında değişkenlik gösteren doğum zamanı ortalama $31,5\pm 2,98$ 'dir. Sağdaki grafikte ise geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğumda gebelik

haftası dağılımı grafik olarak gösterilmiştir. Geç başlangıçlı grup için doğum zamanı 34 hafta ile 41 hafta arasında değişmektedir ve doğum zamanı ortalama $37,05 \pm 1,6$ haftadır.

Tablo 16: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğum şekillerinin karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		p değeri
	n	%	n	%	
C/S	262	95,6	347	77,4	<0,001
NSVD	12	4,4	92	20,6	<0,001
Müdahaleli doğum	-	-	9	2	0,018

PE: Preeklampsi C/S: Sezeryan NSVD: Normal spontan vajinal doğum

Hasta gruplarımızın doğum şekilleri Tablo 16’ da özetlenmiştir. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında %95,6 oranında sezeryan (C/S) doğum, %4,4 ise normal spontan vajinal doğum (NSVD) gerçekleşmiştir. Bu grupta müdahaleli doğum görülmemiştir. Geç başlangıçlı preeklampsi hastalarını ise %77,4’ünde sezeryan ile doğum, %20,6’sı ise normal spontan vajinal doğum ile doğum yapmıştır. 9 hastada ise müdahaleli doğum gerçekleşmiştir. Erken başlangıçlı grupta sezeryan oranları geç başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak yüksek görüldü ($p < 0,05$). Normal spontan vajinal doğum oranı ise geç başlangıçlı preeklampsi grubunda daha fazla orandaydı ve bu durum da anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Müdahaleli doğum da gene geç başlangıçlı grupta daha fazla görülmüştür, p değeri 0,018 olarak hesaplanmıştır ve anlamlıdır ($p < 0,05$).

Tablo 17: Sezeryan ile doğum yapan erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının endikasyonlarının karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=262)		>34 hafta PE (n=347)		p değeri
	n	%	n	%	
Preeklampsi	118	45	186	53	0,73
Fetal distres	122	46	90	25,9	<0,001
Malprezantasyon	5	1,9	28	8	0,058
CPD	3	1,1	20	5,7	<0,001

PE:Preeklampsi CPD: Baş pelvis uyumsuzluğu

Sezeryan ile doğum yapmış olan 262 erken başlangıçlı preeklampsi hastasının ve 347 geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının sık görülen bazı endikasyonları karşılaştırılmıştır (Tablo 17). Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarından 118'i preeklampsinin şiddetli özellikler göstermesi sebebiyle sezeryan ile doğum yapmıştır. Geç başlangıçlılarda ise 186 kişi preeklampsiye bağlı bir sebeple sezeryan ile doğum yapmıştır. P değeri 0,73 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında sezeryan olma sebebi %46 fetal distres olarak görülmüş, diğer grupta ise bu oran %25,9 olarak hesaplanmıştır. Fetal distres istatistiksel olarak anlamlı ölçüde erken başlangıçlı grupta daha fazla görülmüştür ($p<0,05$). Malprezantasyon erken başlangıçlı 5 hastada, geç başlangıçlı ise 28 hastada sezeryan ile doğuma sebep olmuştur. Gruplar ve malprezantasyon arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Baş pelvis uyumsuzluğu (CPD) erken başlangıçlı hastaların %1,1'inde, geç başlangıçlı hastaların ise %5,7'sinde sezeryan sebebidir. Geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha yüksek oranda saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının %5,3'ü, geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının ise %6,6'sı bunlar dışında sebeplerle sezeryan olmuştur.

Tablo 18: Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğum öncesi ve doğum sonrası hastanede yatış gün sayıları karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		p değeri
	Ortalama \pm SS	Min-Max	Ortalama \pm SS	Min-Max	
Prepartum	6,32 \pm 7,7	0-42	2,17 \pm 2,94	0-26	<0,001
Postpartum	3,94 \pm 1,7	2-18	3,55 \pm 1,4	2-18	<0,001

SS: Standart sapma Min-Max: En düşük-En yüksek
PE: Preeklampsi

Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğum öncesi ve doğum sonrası hastanede yatış süreleri Tablo 18' de karşılaştırılmıştır. Erken başlangıçlı grup hastaları prepartum dönemde ortalama 6,3 gün hastanede yatarak takip edilmişlerdir. Geç başlangıçlı hasta grubu için ise ortalama

2,17 gündür. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak daha fazla gün hastanede yatış gerekmiştir ($p<0,05$).

Postpartum dönemde ilk grup için ortalama 3,9 gün iken diğer grup için ortalama 3,5 gündür. Doğum sonrası dönem için de erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının daha uzun hastanede yatarak takip edilmesi gerekmiştir. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 19: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının maternal sonuçlarının karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=448)		p değeri
	n	%	n	%	
PRES	2	0,7	1	0,2	0,304
Böbrek Disfonksiyonu	3	1	1	0,2	0,126
Karaciğer Disfonksiyonu	1	0,3	3	0,6	0,592
Trombositopeni	3	1	2	0,4	0,308
Pulmoner Ödem	1	0,3	-	-	0,201
Atoni	6	2,1	22	4,9	0,066
Tranfüzyon	16	5,8	22	4,9	0,588
DİK	1	0,3	2	0,4	0,869
Dehisans	1	0,3	5	1,1	0,281
Hematom	3	1	10	2,2	0,265

PE: Preeklampsi PRES: Posterior Reversibl Ensefelopati Sendromu
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

Yukarıdaki Tablo 19’da hastalarımızda görülmüş komplikasyonları gruplarımız arasında kıyasladık. Eklampsi geçiren 11 hastadan 3’ünde sonraki dönemde posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) gelişti. PRES erken başlangıçlılarda %0,7, geç başlangıçlılarda %0,2 oranında görüldü ve erken başlangıçlılardaki daha yüksek oran ise anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Böbrek disfonksiyonu ise hastaların 4’ünde görüldü, hastalardan 3’ü ilk grupta 1’i ise ikinci grupta yer almaktaydı. Böbrek disfonksiyonu görülme oranları arasında da anlamlı ilişki kurulamadı ($p>0,05$). Karaciğer disfonksiyonu da 4 hastamızda görüldü. Hastalardan 3’ geç başlangıçlı preeklampsi grubundandı. Erken başlangıçlı grupta %0,3 oranında görüldü. Aralarında

anlamli bir fark gorulmedi ($p>0,05$). Trombositopeni erken baslangicli 3, gec baslangicli da 2 hastada goruldu. Arada anlamli bir iliski saptanamadi ($p>0,05$). Pulmoner odem ise yalnız 1 hastada goruldu, o da erken baslangicli grupta yer almaktaydi. P degeri 0,2 olarak hesaplandi ve anlamli bulunamadi ($p>0,05$). Atoni en sik karstlastigimiz komplikasyonlardan biriydi ve toplam 28 hastada meydana geldi. Gruplarımızda sirasiyla %2,1 ve %4,9 oranlarında goruldu ve aralarında iliski saptanamadi ($p>0,05$). 38 hastada ise transfuzyon ihtiyaci gelisti. Erken baslangiclilar da %5,8 oranında iken, diger grupta %4,9 olarak hesaplandi ve anlamli bulunmadi ($p>0,05$). Yara yeri dehisansli erken baslangicli 1 hastada, gec baslangicli da 5 hastada meydana geldi, istatistiksel olarak bir baglanti bulunamadi ($p>0,05$). Dissemine intravaskuler koagulyasyon (DİK) ise ilk grupta %0,3 ikinci grupta da benzer oranda %0,4 olarak gorulmus ve anlamli bir bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 20: Erken baslangicli ve gec baslangicli preeklampsi hastalarının yenidoğan kilo ve APGAR skorları

	<34 hafta PE (n=274)		>34 hafta PE (n=348)		p degeri
	Ortalama \pm SS	Min-Max	Ortalama \pm SS	Min-Max	
Dogum Kilosu	1525 \pm 633	510-3610	2846 \pm 626	1154-4600	<0,001
1.dk APGAR	5,93 \pm 1,83	0-8	7,19 \pm 1,3	0-9	<0,001
5.dk APGAR	7,53 \pm 1,9	0-9	8,5 \pm 1,2	0-10	<0,001

SS: Standart sapma Min-Max: En dusuk-En yuksek
PE: Preeklampsi

Tablo 20’de erken baslangicli ve gec baslangicli preeklampsi hastalarından dogan yenidoğanların dogum kilolarını ve APGAR skorlarını karstlastirdik. Ortalama dogum haftası 31,5 \pm 2,98 olan erken baslangicli grupta dogum kilosu ortalama 1525 \pm 633 olarak hesaplanmistir. Ortalama dogum haftası 37,05 \pm 1,6 gec baslangicli grupta ise dogum kilosu ortalama 2846 \pm 626’dır. Erken baslangicli grupta dogum ağırligi anlamli olarak dusuk saptanmistir ($p<0,05$). 1. dakika APGAR skorları karstlastirildiginda ise ilk grupta APGAR skoru ortalama 5,93 \pm 1,83, ikinci grupta 7,19 \pm 1,3’tur. 5. dakika APGAR skorları için de sonuclar benzerdir. Ortalama degerler

erken başlangıçlılarda $7,53 \pm 1,9$, geç başlangıçlılarda $8,5 \pm 1,2$ 'dir. 1. ve 5. dakika APGAR skorları erken başlangıçlı grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 21: Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının fetal sonuçlarının karşılaştırılması

	<34 hafta PE (n=265)		>34 hafta PE (n=441)		p değeri
	n	%	n	%	
Cinsiyet (Kız)	136	49,6	241	53,7	0,278
SGA	178	65	136	30,4	<0,001
LGA	2	0,7	31	6,9	<0,001
5.dk APGAR <7	31	11,3	13	2,9	<0,001
NICU	231	84,3	153	34,2	<0,001
Entübasyon	83	30,3	8	1,8	<0,001
TTN/RDS	194	70,8	86	19,2	<0,001
NEK	9	3,3	2	0,4	0,003
Sepsis	21	7,7	11	2,5	<0,001
IVK	14	5,1	2	0,4	<0,001
PPEX	20	7,3	2	0,4	<0,001

PE: Preeklampsi SGA: doğum haftasına göre küçük LGA: doğum haftasına göre iri
NICU: Yenidoğan yoğun bakım TTN: Yenidoğanın geçici takipnesi RDS: Respiratuar distres sendromu
NEK: Nekrotizan enterokolit IVK:İntraventricüler kanama PPEX: Postpartum ölüm

Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi annelerin fetal sonuçlarını Tablo 21’de karşılaştırdı. Cinsiyet dışındaki diğer değişkenlerde anlamlı sonuçlara ulaştık. Kız cinsiyet ilk grubumuzda 136, diğer grubumuzda da 241’di ve iki grup için de oran yaklaşık aynıydı ve grupların yaklaşık yarısı kız cinsiyetteydi anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). SGA (doğum haftasına göre küçük) görülme oranları ilk grubumuz için %65, diğer grup için %30,4’tür fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). LGA (doğum haftasına göre iri) görülme oranları ise %0,7 ve %6,9’dur ve SGA’nın aksine geç başlangıçlı grupta anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). 5. dakika APGAR’ı 7’den küçük olanlar erken başlangıçlı grupta %11,3 geç başlangıçlı preeklampsi grubunda %2,9 oranında görülmüştür, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 722 gebeden 16’sında gebelik intrauterin kaybedilmiştir. 706 yenidoğandan,

erken başlangıçlı preeklampsi hastalarından doğanlarda %84'ünde yenidoğan yoğun bakım (NICU) ihtiyacı oluşmuştur. Geç başlangıçlı grupta ise %34,2 oranındadır. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı erken başlangıçlı preeklampsili grupta daha fazladır. Bu fark anlamlıdır ($p<0,05$). Erken başlangıçlı grupta 83 yenidoğan, geç başlangıçlı grupta ise 8 yenidoğan entübe olmuştur. Erken başlangıçlılar için oran daha yüksektir ve daha güçlü bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) veya respiratuar distres sendromu (RDS) toplam 280 hastada karşımıza çıkmıştır. Bunlardan 194'ü erken başlangıçlı grupta yer almaktaydı. Diğer grupta daha az görülmüş ve %19,2 oranında rastlanılmıştır. Saptanan bu farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Nekrotizan enterokolit (NEK) birinci grupta %3, ikinci grupta %0,4 oranlarında görülmüştür. Bu durum da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Sepsis ise erken başlangıçlı grupta 21, geç başlangıçlı grupta 11 yenidoğanda görülmüş. Erken başlangıçlı grupta daha yüksek oranda görülen bu durum anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). İntraventricüler kanama (IVK); 16 yenidoğanda görülmüş, bunlardan yalnızca 2 tanesi geç başlangıçlı preeklampsi grubundaki anneden doğmuştu. Daha yüksek oranda erken başlangıçlı grupta meydana gelen bu durum da anlamlı bulundu ($p<0,05$). 706 canlı doğan yenidoğandan 22'si postpartum dönemde kaybedilmiştir. Bunlardan büyük çoğunluğu erken başlangıçlı preeklampsi grubuna aitti. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında %7,3, geç başlangıçlılarda %0,4 oranında görülmüştür. Bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 22: En az bir yenidoğan morbiditesi varlığının çoklu lojistik regresyon analizi

	n (%) / n (%)	AOR (CI %95)	p
Erken PE / Geç PE	232 (%60,4) / 152 (%39,6)	1,3 (0,7 – 2,4)	0,31
Kız / Erkek	197 (%51,3) / 187 (%48,7)	0,54 (0,3- 0,80)	0,003
NSVD/CS	34 (%8,9) / 350 (%91,1)	0,96 (0,5 – 1,63)	0,88
Şiddetli özellik	302 (%78,6)	1,01 (0,65- 1,59)	0,93
Oligohidroamnios	73 (% 19)	1,3 (0,9 – 2,02)	0,10
Ablasyo plasenta	37 (% 9.6)	1,975 (0,59 – 6,5)	0,26
	Ortalama ± SS	AOR (CI %95)	p
Yaş	31.09 ±6,21	1,0 (0,9 – 1,03)	0,79
VKİ	33.55 ± 5,49	1,0 (0,9 – 1,04)	0,76
Doğumda gebelik haftası	37.2±1,73	0,7 (0,6 – 0,8)	<0,001
Doğum kilosu	2949,4 ± 548	0,9 (0,998- 0,999)	<0,001

Yenidoğan sonuçlarına etkili olabilecek durumlar ve en az bir yenidoğan morbiditesi varlığına ilişkin çoklu lojistik regresyon analizi Tablo 22’de özetlenmiştir. Yenidoğan morbiditesi üzerinde etkili olabileceğini düşündüğümüz doğum şekli, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi, şiddetli özellik gösteren preeklampsi, oligohidroamnios, ablasyo plasenta, maternal yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamadı ($p>0,05$). Cinsiyet için anlamlı sonuçlara ulaşıldı, p değeri 0,003 olarak hesaplandı ($p<0,05$). Doğumda gebelik haftası ve doğum kilosu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının maternal ve fetal sonuçlarını karşılaştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda önemli farklılıklara ulaştık. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında preeklampsi daha şiddetli özellikler göstermektedir ve sezeryan ile doğum oranları da geç başlangıçlı preeklampsi hastalarına göre daha yüksektir. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının prepartum ve postpartum dönemde daha fazla hastaneye yatışı gerekmiştir. Postpartum dönemde ise geç başlangıçlı preeklampsi hastaları ile erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında maternal komplikasyon oranları benzer bulunmuştur. Yenidoğan sonuçları ise erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha olumsuz görülmüştür, doğum ağırlıkları ve APGAR skorları daha düşüktür.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 722 hastadan 274'ü erken başlangıçlı preeklampsi grubunda yer aldı. Bu hasta grubumuzun yaklaşık %38'iydi. Lisonkova ve arkadaşları yaptıkları 670,120 içeren çalışmada erken başlangıçlı preeklampsi oranını %10 olarak bulmuşlardır [2]. Ancak bizim çalışmamızda erken başlangıçlı preeklampsi oranı literatür bilgisine göre daha yüksek bulundu, bu farklılığın hastanemizin tersiyer referans bir merkez olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının yaş, gravida, parite, düşük sayıları ve VKİ'leri karşılaştırıldı. Yaş ve düşük öyküsü bakımında erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hale Teka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı preeklampsi hastaları için yaş ortalamasını $28,0 \pm 6,7$, geç başlangıçlılar için ise $27,2 \pm 6,2$ olarak bildirmişlerdir ve gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. [103]. Geç başlangıçlı preeklampsi patogenezinde maternal kronik hastalıkların önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Yaş ile beraber artan komorbidite ve parite sayısı nedeniyle hastalarda geç başlangıçlı preeklampsi daha fazla beklenirken anlamlı bir sonuca ulaşılamadı. Parite ve gravida ortalaması ise erken başlangıçlı grupta daha düşük bulunmuştur. Iacobelli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada primiparite ve primigravidanın değerlendirmiş ve oranları erken başlangıçlı grup için yüksek bulmuşlardır, bu sonuç bizim elde ettiğimiz sonuçlarla paralellik göstermektedir [104].

Çalışmamızda VKİ geç başlangıçlı grupta anlamlı olarak yüksek görülmüştür. Wadhvani ve arkadaşları da 330 hastada yaptıkları çalışmada VKİ'yi geç başlangıçlı grupta anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [105]. Obezite ile beraber oluşan kronik inflamasyon geç başlangıçlı preeklampsi pataogenezinde yer almaktadır [39]. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç da bu patofizyolojik süreci destekler niteliktedir.

Çalışmamızda patofizyolojide daha çok geç başlangıçlı preeklampsi ile ilişkilendirilen kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipotiroidi gibi maternal hastalıklar açısından iki grup arasında fark bulunamadı. Hale Teka ve arkadaşları da 934 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hipotiroidi varlığını erken ve geç başlangıçlı hastalarda irdelemiş ancak anlamlı bir farka rastlamamışlardır. [103]. Yapılan bu çalışma da bizim çalışmamız gibi retrospektif tasarlanmıştır. Aksornphusitaphong ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif olmayan çalışmada patofizyolojiyle uyumlu olabilecek sonuçlara ulaşmıştır [106]. Benzer şekilde Markin ve arkadaşları vaka kontrol olarak tasarladıkları çalışmada kronik hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığını incelemişler ve geç başlangıçlı grupta daha yüksek oranlar bildirmişlerdir [107]. Bu durumun çalışma dizayn farklılıklarından meydana gelmiş olabileceği düşünüyoruz. Retrospektif yapılmış çalışmamızda ve diğer retrospektif çalışmada özgeçmiş bilgilerinin yetersiz olması nedeniyle diğer prospektif çalışmalarla farklı sonuçlara ulaşılmış olabilir. Diğer yandan hastanemiz bir yandal hastanesi olması nedeniyle multidisipliner yönetimi gereken, Tip 1 diyabet gibi, hastaların hastanemizde daha az takip edilmesi de sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sigara ve preeklampsi ilişkisi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Biz çalışmamızda gruplarımızın sigara kullanım oranlarını da karşılaştırdık ve anlamlı bir fark bulamadık. Lisankova ve arkadaşlarını yaptığı çalışma ile Iacobelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi gebelikte sigara içimi ile gruplar arasında anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir [11] [104]. İstatiksel olarak anlamlı bir fark görülme de geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının yaklaşık 2 katı sigara kullanımı mevcuttu. Sigara gebeliğin erken haftalarında trofoblast invazyonunu olumsuz etkilemektedir [108]. Bozulmuş bu plasentasyona rağmen serum sFlt1 seviyelerinin de azalmış olduğunu gösteren

çalışmalar da mevcuttur [109]. Sigara sebep olduğu anormal plasentasyona rağmen erken başlangıçlı preeklampsiden çok geç başlangıçlı preeklampsiyile ilişkili olabilir. Preeklampsi için risk faktörlerinden kabul edilen in vitro fertilizasyon (IVF) çalışmamızda erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak yüksek görüldü. Lisonkova ve arkadaşların 456,668 hastada yaptıkları çalışma da bizimkine benzer sonuç vermiştir [11].

IVF ile preeklampsi ilişki belirsizliği devam eden bir konudur. Preeklampsiye sebep olan infertilitenin de neden olan altta yatan açıklanamayan faktörler mi yoksa kullanılan teknikler mi olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Çalışmalarında buna da değinen Gui ve arkadaşları IVF gebeliklerde preeklampsi alt tipleri incelemişler ve erken veya geç başlangıçlı preeklampsi ile IVF gebelik arasında bir ilişki saptamamışlardır [110]. Ancak bu çalışmada erken ve geç başlangıçlı preeklampsi için sınır gebelik haftası 32 kabul edilmiştir.

Hastalarımızın daha önceki gebeliklerinde yaşadığı olumsuz obstetrik özellikleri irdelediğimizde sadece önceki gebeliğinde gestasyonel diyabet yaşamış kadınlarda erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi görülme oranları arasında anlamlı bir sonuca ulaştık. Hale Teka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada önceki gebelikteki gestasyonel hipertansif hastalıkları ayırmamış tek grupta incelemiştir ve anlamlı fark bulunmamıştır [103]. Biz çalışmamızda preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon öykülerini ayrı ayrı irdeledik ancak erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi grupları arasında anlamlı bir fark bulamadık. Bununla beraber aynı çalışmada önceki gebelikte gestasyonel diyabet hastası olmuş kadınlar için de erken ve geç başlangıçlı gruplar arası fark bulunmamış bizim çalışmamızda ise önceki gebeliğinde gestasyonel diyabet olan hastalar sıklıkla geç başlangıçlı preeklampsi grubunda yer almaktaydı [103]. Gestasyonel diyabet öyküsü olan 26 hastadan 22'sinin VKİ'si 30 kg/m^2 ' den büyüktü. Hale Teka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gestasyonel diyabet öyküsü olan hastaların VKİ bilgilerine ayrıca yer verilmemişti ama onların çalışma grubunun VKİ ortalaması bizim çalışmamızdan daha düşüktü. Geç başlangıçlı preeklampsi patofizyolojisinde maternal kronik inflamasyona sebep olan kronik hastalıkların yer aldığı düşünülecek olursa hem gestasyonel diyabet öyküsü hem de obezitesi olan hastalarımızda geç başlangıçlı preeklampsinin anlamlı olarak yüksek olması şaşırtıcı değildir. Biz

çalışmamızda önceki gebeliklerle ilgili intrauterin fetal kayıp, FGR, oligohidroamnios, ablasyo plasenta, makrozomik fetüs ve erken doğum eylemi öykülerini de karşılaştırdık ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamadık. Özellikle FGR, oligohidroamnios, intrauterin fetal kayıp ve ablasyo plasenta geçmişi olan hastaların çoğu aynı zamanda preeklampsi öyküsüne de sahip olduğundan sonuçlar preeklampsi öyküsüne benzer şekilde istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların bu gebeliklerinde tespit edilmiş olumsuz obstetrik durumları da karşılaştırdık. FGR, oligohidroamnios, ablasyo plasenta, MDF ve gestasyonel diyabeti iki grup arasında irdeledik. FGR ve ablasyo plasenta patofizyolojisinde plasental hipoperfüzyonun yer aldığı erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek görüldü. Minoru Mitani ve arkadaşlarını yaptığı FGR ve preeklampsi ilişkisinin incelendiği çalışmada FGR saptanan hastalarda preeklampsi tanı haftası ortalama 32,6 olarak bulunmuştur [111]. Bu FGR saptanan hastalarda çoğunlukla erken başlangıçlı preeklampsi geliştiği desteklemektedir. Biz de çalışmamızda FGR ile erken başlangıçlı preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Gebeliğin başından itibaren kronik hipoksiye maruz kalan erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında FGR beklenen bir durumdur. Oligohidroamnios erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha fazla görülmesine rağmen fark anlamlı bulunmamıştır. Oligohidroamnios da FGR gibi erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha sık beklediğimiz bir durumdur. Farkın anlamlı olmamasının nedeni retrospektif olan çalışmamızda ultrason bulgularımızın standardize edilememesinden kaynaklı olabilir. Diğer yandan geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında preeklampsiyle beraber FGR gibi durumlar daha nadir olsa da oligohidroamniosun azalmış perfüzyonla beraber daha sık karşımıza çıktığını da gösterebilir. Çalışmamızda ablasyo plasenta da erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek görüldü, Pooja Wadhvani ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada ablasyo plasenta için benzer sonuçlara ulaşmıştır [105]. Ancak bu çalışmada intrauterin fetal kayıp da erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ise intrauterin fetal kayıp iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Pooja Wadhvani ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada 313 kadın dahil edilmiş ve toplam 36 tane intrauterin fetal kayıp görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise 722 kadından yalnızca 16 tanesinde intrauterin

fetal kayıp gözlenmiştir. Lisonkova ve arkadaşlarının yaptığı 456,668 kadının dahil edildiği çalışma da intrauterin fetal kayıp açısından iki grup arasında farka rastlanmamıştır ve oranlarını ise erken için başlangıçlı preeklampsi için %3,3, geç başlangıçlı preeklampsi için %0.22 bulmuşlardır [11]. Bizim çalışmamızda ise oranlar erken başlangıçlı için %3,2, geç başlangıçlılar için de %1,5 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması diğer sonuçlarımızla kısmen çelişmekteydi. Erken başlangıçlı preeklampsiye göre daha az FGR ve umblikal arter anormalliği görülen geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha az intrauterin fetal kayıp görülmesi beklenmekteydi. Ancak geç başlangıçlı preeklampsilerde MDF oranları hem erken başlangıçlılara yakın hem de Lisonkova ve arkadaşlarının çalışmalarındaki orandan yüksekti. [11]. İki grubun oranlarını yakın olmasından erken başlangıçlı preeklampsilerin genellikle hastanede yatarak yakın fetal takibinin yapılması ancak geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının daha çok ayaktan takip edilmesi sorumlu olabilir. Normal plasentasyona sahip olduğu düşünülen geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında fetüs hipoksiye daha duyarlı olabilir ve umblikal arter akım paterni ile değerlendirmek ya da haftalık takipler intrauterin fetal kaybı öngörmeye yeterli olmayabilir. Bu hastalarda hipoksiyi gösterebilecek daha hassas testlerin varlığına ihtiyaç duyulmakla birlikte FGR gibi bulguları olmayan bu fetüslerin de erken başlangıçlı preeklampsi hastaları kadar risk altında olduğunun farkında olmak gerekir.

Sara Ornaghi ve arkadaşları 2013'te yaptıkları çalışmada preeklampsi ile, özellikle kronik hastalıklarla daha çok bağlantısı olan geç başlangıçlı preeklampsi ile, gestasyonel diyabet arasında anlamlı bir bağlantı olmadığını ortaya koymuşlardır [112]. Bizim çalışmamızda da gruplar ve gestasyonel diyabet arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Biz çalışmamızda hastalarımızın hem hastaneye başvuru anındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine hem de prepartum dönemde ölçülen en yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine yer verdik. Çalışmamıza benzer çalışmaların genelinde en yüksek kan basıncı değerlerine yer verilmiş. İstanbul'da Bozdağ ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı grupta ölçülmüş en yüksek kan basınçları arasında anlamlı ilişki kurulamamış [17]. Biz de çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik. Çalışmamızda yatış

sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşsak da bunun maternal komplikasyonları ya da gelişebilecek preeklampsi bulgularını öngörme gibi klinik bir anlamı olduğunu düşünmüyoruz.

Hastaların şiddetli özellik olabilecek baş ağrısı ve epigastrik ağrı şikayetlerini de değerlendirdik. Erken başlangıçlı grup ve geç başlangıçlı grup ile baş ağrısı ve epigastrik ağrı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Hastalarda görülen baş ağrısı semptomu için Sperling ve arkadaşları yaptıkları çalışmada baş ağrısı semptomunun spesifik olmayabileceğini bildirmişlerdir [113]. Barton ve arkadaşları ise epigastrik ağrının karaciğerde meydana gelen hasarla her zaman orantılı olmayabileceğini bildirmişlerdir [114]. Hastaların tariflediği semptomların objektif sonuç vermemesi nedeniyle bu semptomlar her zaman preeklampsi şiddetiyle orantılı olmayabilir.

Çalışmamızda HELLP sendromu erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Eklampsi ise toplam 11 hastada görülmüştü ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Erken başlangıçlı preeklampsilerde şiddetli özellik de HELLP sendromu da daha fazla görülmüştür. Buna rağmen eklampsi iki grupta benzer görülmüştür. Erken başlangıçlı preeklampsiler daha fazla şiddetli özellik göstermiştir ve takipleri sırasında daha fazla profilaktik magnezyum sülfat kullanılmıştır. Geç başlangıçlı preeklampsi hastalarına ise daha az klinik bulgu eşlik etmiş, profilaksi de daha az kullanılmıştır. Ancak sonuçta iki grupta da benzer oranda eklampsi görülmesi geç başlangıçlı preeklampsi için de profilaksinin ve yakın takibin önemini göstermektedir.

Laboratuvar bulgularımız da HELLP görülme oranını yüksek olduğu erken başlangıçlı grupta hemoglobin, AST, ALT, LDH, ürik asit ve kreatinin anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum şiddetli özellik gösterme oranı da anlamlı olarak fazla bulduğumuz erken başlangıçlı grup için beklenen bir sonuçtur. H. Bozdağ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da incelenen laboratuvar değerleri bizimkine paralellik göstermektedir [17]. Ancak çalışmamızda trombosit sayıları ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Pooja Wadhvani ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada trombosit sayısını ile anlamlı bir ilişki bildirmemiştir, ancak bu çalışmada diğer laboratuvar değerlerinden de sadece kreatin değeri için anlamlı sonuçlar bulmuşlardır [105]. 24 saatlik idrarda protein miktarını da erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak yüksek bulduk. Newman ve arkadaşları 209

hastada yaptıkları proteinüri ile neonatal sonuçların ilişkisini inceledikleri çalışmada daha yüksek proteinüri değerleri ile erken başlangıçlı preeklampsi arasında ilişki bildirmişlerdir [115].

Hastalarımızın uterin arter Doppler ultrasonografi bulgularını karşılaştırdığımızda erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında bilateral uterin arterlerde PI değerleri daha yüksek görülmüş ve diyastolik çentik daha fazla görülmüştür. Erken başlangıçlı preeklampsi patofizyolojisinde yer aldığı düşünülen anormal plasantasyon nedeniyle yüksek dirençli bir akım oluşur ve ulaştığımız sonuç da bunu destekler niteliktedir. Meler ve arkadaşları da uterin arter Doppler ultrasonografi bulguları ile preeklampsi prognozunu inceledikleri çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmıştır [116]. Madazlı ve arkadaşları 154 hastada yaptıkları prospektif çalışmada tüm hastaların uterin arter Doppler ultrasonografik incelemelerini yapmışlardır ve erken başlangıçlı preeklampsi ile uterin arter anormalliklerinin daha çok beraberler gösterdiğini bulmuşlardır [117]. Biz çalışmamızda aynı zamanda umbikal arter bulgularını da iki grup için karşılaştırdık. Hastalarımızda daha önce ortaya koyduğumuz fetal gelişim kısıtlılığı ve uterin arter anormalliklerini destekler nitelikte umbikal arter S/D ve PI değerleri erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha yüksek ve EDFL de erken başlangıçlı grupta daha fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalarda kullanılan antihipertansif tedaviyi, aspirin kullanımını, betametazon uygulanmasını karşılaştırdık. Antihipertansif tedaviyi prepartum ve postpartum dönem için ayrı ayrı da inceledik. Hale Teka ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu ayırım yapılmamıştı, ancak sonuçlar bizim sonuçlarımıza oldukça benzerdi [103]. Biz çalışmamızda postpartum amlidipin kullanımı hariç prepartum metildopa, nifedipin, aspirin, betametazon ve postpartum metildopa ve nifedipin kullanımını erken başlangıçlı grupta anlamlı olarak yüksek bulduk. 34 hafta öncesi tanı alan erken başlangıçlı preeklampsi grubumuzda doğum kararı geç başlangıçlı preeklampsi hastaları kadar kolay olmamaktadır. Zaman kazanmak için antihipertansifler daha fazla denenmektedir ve betametazon ihtiyacı da daha fazla olmaktadır. Aspirin kullanım oranları arasında onların çalışmasıyla bizim çalışmamız arasında farklılık gördük, fakat onların çalışmasında 934 hastadan yalnızca 23 tanesi aspirin kullanmıştı. Bizim çalışmamızda ise toplam 195 hasta aspirin

kullanmıştı. Biz hastanemizde takipli gebeliğin erken haftalarında ACOG kriterlerine göre yüksek riskli hastalara aspirin profilaksisi uygulamaktayız [78]. Çalışmamızda erken başlangıçlı grupta daha fazla oranda aspirin kullanılmış olması bu hastaların gebelik başında da preeklampsisi için yüksek riskli görüldüğünü göstermektedir. Ancak çalışmamızda kontrol grubumuz olmadığından aspirin profilaksisinin etkinliği ile ilgili yorum yapmak çok doğru olmayacaktır.

Hale Teka ve arkadaşları erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı gruplar için magnezyum sülfat kullanım oranlarını sırasıyla %96 ve %95,7 olarak bildirmişlerdir [103]. Biz çalışmamızda hem doğum öncesi hem de doğum sonrası magnezyum sülfat kullanım oranlarını karşılaştırdık. Bizim bulduğumuz postpartum magnezyum sülfat kullanım oranları %96,7 ve %95,3'tür ve yakın benzerlik göstermektedir.

Adisorn Aksornphusitaphong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı preeklampsisi için sezeryan doğum oranını %94,7 olarak bildirmiştir [106]. Biz de erken başlangıçlı preeklampsisi hastalarında bu oranı %95,6 olarak bulduk. Geç başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bununla beraber de normal spontan vajinal doğum ve müdahaleli doğum ise geç başlangıçlı grupta daha fazla görülmüştür. Sezeryan endikasyonlarında ise fetal distress erken başlangıçlı preeklampsisi hastalarında anlamlı olarak yüksek görüldü. EDFL, fetal gelişim kısıtlılığı gibi olumsuz fetal durumlarla beraber olan erken başlangıçlı grupta prepartum dönemde fetal iyilik halinin de bozulması ve buna bağlı sezeryan ile doğum beklenebilecek bir durumdur. Bunun yanında preeklampsisi nedenli sezeryan doğum yapanların oranları iki grupta benzerdir. Şiddetli özellik gösterme oranı erken başlangıçlı preeklampsisi hastalarında daha fazla görülmüştü ancak 37 hafta üstü şiddetli özellik göstermeyen ve normal spontan vajinal doğum yapamayan geç başlangıçlı preeklampsisi hastaları da sezeryan ile doğum yaptığından iki grup için yaklaşık aynı değerlerin ortaya çıktığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda temel hedeflerimizden biri maternal sonuçları kıyaslamaktı. Hastalarımızın doğum öncesi ve doğum sonrası hastanede yatış gün sayılarını karşılaştırdığımızda, Lisonkova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi erken başlangıçlı preeklampsisi hastalarında daha fazla olduğunu gördük [2]. Bozdağ ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada doğum öncesi ve doğum sonrası gün sayılarını iki grup arasında karşılaştırıp erken başlangıçlı preeklampsisi hastalarında anlamlı olarak

yüksek bulmuşlardır [17]. Biz hastanemizde nispeten sık karşılaştığımız maternal komplikasyonları erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastaları arasında kıyasladık ancak anlamlı fark bulunmadı. Lisonkova ve arkadaşları 8 yıllık sürede 670,120 üzerinde yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının maternal sonuçlarını incelerken aynı zamanda kontrol grubu ile de karşılaştırma yapmışlardır. Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında kontrol grubuna göre artmış morbidite ve mortalite oranları ile karşılaşmışlardır. Aynı zamanda erken başlangıçlı grup, geç başlangıçlı gruba göre de artmış maternal morbiditeyle ilişkili bulunmuştur [2]. Biz ise çalışmamızda maternal komplikasyonlar için erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastaları arasında anlamlı bir farka ulaşamadık. Aslında bizim de beklediğimiz sonuç prepartum dönemde daha az şiddetli özellikler gösteren geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında komplikasyonların da erken başlangıçlı preeklampsi hastalarına göre daha düşük olmasıydı. Ancak çalışmamızda geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında da erken başlangıçlı preeklampsi hastaları kadar komplikasyon gelişmiştir. Postpartum dönemde erken başlangıçlı preeklampsi hastalarına göre daha kısa hastanede yatış süresi olan geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının da aslında erken başlangıçlı preeklampsi hastaları kadar yakın takibe ihtiyacı olabilir.

Yenidoğan sonuçlarında ise erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı grup arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Yenidoğanların cinsiyetleri gruplar arasında yakın oranlarda dağılmıştı ve anlamlı değildi. Iacbelli ve arkadaşları da cinsiyet ile gruplar arası anlamlı bir ilişki bildirmemişti [104]. Sven Cnattingius ve arkadaşları da 2016 yılında yaptıkları çalışmada SGA görülme oranını erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha fazla bulmuşlardır [118]. Biz de çalışmamızda SGA olan bebeklere erken başlangıçlı grupta daha fazla rastladık. IGUR görülme oranı, uterin arterde direnç artışı da daha fazla görülen erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında SGA oranının da fazla olması anormal plasentanın ve azalmış perfüzyonun bir sonucu olabilir. LGA ise geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının grubunda daha yüksekti. Lisonkova ve arkadaşları da LGA için aynı sonuca ulaşmıştır [11]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, entübasyon ihtiyacı, 5. Dakika APGAR'ın düşük olması ve yenidoğan mortalite oranları erken başlangıçlı preeklampsi grubunda daha yüksek görüldü. Biz çalışmamızda yenidoğan yoğun

bakıma yatış endikasyonu olarak sık görülen RDS, TTN, sepsis, intraventiküler kanama ve nekrotizan enterokolit görülme oranlarını da karşılaştırdık ve hepsini erken başlangıçlı preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Erken başlangıçlı preeklampsi daha kötü fetal sonuçlarla ilişkili görünmektedir.

Çalışmamızda olumsuz yenidoğan sonuçlarına neden olabilecek diğer değişkenleri de irdelemek için çoklu lojistik regresyon analizi yaptık. En az bir yenidoğan morbiditesi varlığını ele aldık ve cinsiyet, doğum kilosu ve doğumda gebelik haftası için anlamlı sonuçlara ulaştık. Gebelik haftasının ve doğum kilosunun artmasıyla morbidite azaldığını gördük. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında olumsuz fetal sonuçların yüksek olmasında doğumda gebelik haftalarının erken olması önemli bir faktör olabilir.

Hastanemiz perinatoloji servisi bulunan ve riskli gebelerin takibinin yapılabildiği refere bir merkez olduğundan yeterli sayıda preeklampsi hastasını çalışmamıza dahil edebildik. Hastalarımızın yakın maternal takibi yapılmıştı ve kayıtlar detaylı tutulmuştu. Hastalarımızın preeklampsi tanısı aldıkları gebelik haftaları da çoğunlukla tam olarak kayıtlarda yer almaktaydı ve grup ayrımının net olarak yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Erken başlangıçlı preeklampsi hastası sayımız da literatürde belirtilen orandan daha yüksek ve diğer gruba daha yakındı. Hastalarımızın hepsinde incelediğimiz laboratuvar tetkikleri görülmüştü. Hastalarımızın postpartum dönemde de takipleri hastanemizde yapılmış ve komplikasyonlar hastaların epikrizlerinde yer almaktaydı. Hastanemizde aynı zamanda yenidoğan yoğun bakımın da bulunduğu yenidoğanların büyük çoğunluğu hastanemizde takip edilmişti ve verilerine detaylıca erişebildik. Bunlar çalışmamızı güçlü olan yanlarıdır.

Diğer yandan çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların bazı verileri eksikti. Doppler ultrasonografik inceleme bulguları bunlardan en önemlisiydi. Özellikle geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında ya da şiddetli bulguları hızla ortaya çıkan erken başlangıçlı hastalarda hastaneye yatışından kısa bir süre sonra doğum planlandığından perinatoloji uzmanları tarafından değerlendirilememiştir. Biz de bu nedenle Doppler ultrasonografik bulguların karşılaştırılmasını daha sınırlı bir grupta yapabildik. Bununla beraber çalışma dizaynımız neonatal sonuçların da erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastaları arasında karşılaştırılması

şeklindeydi. Ancak bu karşılaştırmada erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının bebekleri çoğunlukla preterm doğan bebeklerdi ve bebeklerde bunun da olumsuz sonuçları vardı. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığından aynı gebelik haftasında doğmuş ve preeklampsi hastası olmayan anne bebekleriyle karşılaştırma sağlayamadık. Bunlar çalışmamızın zayıf yanlarıdır.



6. SONUÇ

Preklampsi günümüzde maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Preeklampsi için farklı alt tipler tanımlanmaktadır. Tanı zamanına göre yapılan gruplama da bunlardan biridir. Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi olarak yapılan bu ayırmada literatürde genellikle 34. Gebelik haftası sınır kabul edilmektedir. Bu şekilde yapılan ve farklı patofizyolojik süreçlere dayandırılan erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsilerin maternal ve fetal sonuçları daha iyi öngörebileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda da iki grup arasındaki maternal ve fetal sonuç farklılıklarını ortaya koymaya çalıştık.

Maternal sonuçlarımızda erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının hem prepartum dönemde hem de postpartum dönemde daha uzun hastanede kaldığını gözlemledik. Prepartum dönemde şiddetli özellik ve HELLP sendromu erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. Buna rağmen postpartum dönemde geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında da erken başlangıçlı preeklampsi hastaları kadar komplikasyon gelişmiştir. Bunun yanında prepartum dönem ait incelediğimiz bazı parametrelerde de önemli farklıklar bulduk. Erken başlangıçlı preeklampsi daha düşük gravida ve parite değerleriyle ilişkili görüldü. Geç başlangıçlı preeklampsi ise daha yüksek VKİ ve gestasyonel diyabet öyküsüyle bağlantılı bulundu. IVF gebelik ile erken başlangıçlı preeklampsi arasında anlamlı ilişki bulundu. Fetal gelişim kısıtlılığı ve ablasyo plasenta da erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur. Umbilikal arter ve uterin arter anormallikleri de gene bu grupta daha yüksek oranda görülmüştür. Preeklampsinin klinik ve laboratuvar özelliklerine bakıldığında ise şiddetli özellik gösterme oranı erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha fazla saptandı. Bunu destekleyebilecek hemoglobin düşüklüğü, AST, ALT yüksekliği, kreatin, ürik asit yüksekliği, LDH yüksekliği de bu grupta daha yüksek bulundu. 24 saatlik idrarda protein miktarı da erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. Bunlarla beraber erken başlangıçlı hastalarda hem prepartum hem postpartum dönemde anlamlı olarak daha fazla antihipertansif kullanılmıştır, prepartum magnezyum sülfat kullanılması, betametazon uygulanması ve aspirin kullanımı erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında daha fazladır. Doğum zamanı erken başlangıçlı grupta ortalama 31 hafta,

geç başlangıçlı grupta ise 37 hafta olarak hesaplanmıştır. Erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında sezeryan ile doğum anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ve fetal distres sebebiyle sezeryan olma oranı da geç başlangıçlılara göre daha yüksektir.

Karşılaştığımız fetal sonuçlarda ise gruplar arası belirgin farklılıklar bulunmuştur. Erken preeklampsi daha düşük doğum ağırlığı, daha düşük APGAR skorları ile bağlantılı görülmüştür. Erken başlangıçlı preeklampsi hasta grubundaki yenidoğanlarda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, entübasyon ihtiyacı, RDS ve TTN, sepsis, IVK, NEK ve postpartum kayıp daha fazla görülmüştür.

Sonuç olarak erken başlangıçlı preeklampsi geç başlangıçlı preeklampsiye göre prenatal dönemde anne için daha şiddetli klinik tablolara neden olmakla birlikte daha uzun süre hastanede yatışa sebep olmaktadır ve sezaryen ile doğum ihtimali de artmış görülmektedir. Geç başlangıçlı preeklampsi hastaları ise doğum öncesi süreçte daha ılımlı bir klinik göstermektedir ancak postpartum maternal komplikasyon oranları erken başlangıçlı preeklampsi hastalarına yakındır. Geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının da erken başlangıçlı preeklampsi hastaları kadar yakın takibi yapılması gerekmektedir. Prematür doğum ihtimalini arttıran erken başlangıçlı preeklampsi grubunda yenidoğan için daha olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir.

7. KAYNAKLAR

1. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, "Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia", *Obstetrics and Gynecology*, 2001 Apr;97(4):533-8
2. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A., Joseph KS, "Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia." *Obstetrics and Gynecology*, 2014 Oct;124(4):771-781
3. Gynecologists, The American College of Obstetricians and., "Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222." *Obstetrics and Gynecology*, 2020 Jun;135(6):e237-e260
4. Sibai BM, Stella CL, "Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia 2009", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009 May;200(5):481.e1-7
5. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. "Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study" *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2003 May;25(5):372-82
6. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. "Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy", *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2009 Jun;49(3):242-6
7. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. "The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP", *Hypertension in Pregnancy*, 2014 Apr;4(2):97-104
8. Sibai BM, "Eclampsia: VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990 Sep;163(3):1049-54
9. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG, "The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999 Jun;180(6 Pt 1):1373-84
10. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L, Global Pregnancy Collaboration "Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness", *Hypertension*, 2021 May 5;77(5):1430-1441
11. Lisonkova S, Joseph KS, "Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease". *American journal of obstetrics and gynecology*, 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12
12. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF, "WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review", *The lancet*, 2006 Apr 1;367(9516):1066-1074
13. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R, "Pre-eclampsia", *Lancet*, 2010 Aug 21;376(9741):631-44

14. Dahlström BL, Ellström Engh M, Bukholm G, Øian, P, “Changes in the prevalence of pre-eclampsia in Akershus County and the rest of Norway during the past 35 years”, *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2006;85(8):916-21
15. Firoz T, Sanghvi H, Merialdi M, von Dadelszen P, “Pre-eclampsia in low and middle income countries”, *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2011 Aug;25(4):537-48
16. Turner JA, “ Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update”, *International journal of women's health* 2010 Sep 30;2:327-37
17. Bozdağ H, Öğütçüoğlu FBS, Güzin K, Kabaca Kılıç SR, Akdeniz Duran E., Topdağı Aydın İ, et al., “The frequency and fetomaternal outcomes of early-and late-onset preeclampsia: The experience of a single tertiary health center in the bustling metropolis of Turkey; Istanbul”, *Medeniyet Medical Journal*, 2015; 30(4):163-169
18. Loi K, Khoo CK, Tan KH, Yeo GSH, Kwek K, “A review of 93 cases of severe preeclampsia in Singapore: are there risk factors for complications”, *Singapore Medical Journal*, 2007 Sep;48(9):808-12
19. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. “Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998 Oct;179(4):946-51
20. Ruma M, Boggess K, Moss K, Jared H, Murtha A, Beck J, et al. “Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 2008 Apr;198(4):389.e1-5
21. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, et al. “Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009 Jan;200(1):46.e1-5
22. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al., “Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia”, *New England Journal of Medicine*, 2001 Mar 22;344(12):867-72
23. Robertson WB, Brosens I, Dixon G ,“Maternal uterine vascular lesions in the hypertensive complications of pregnancy”, *Perspectives in nephrology and hypertension*, 1976;5:115-27
24. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ, “Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts”, *The Journal of clinical investigation*, 1993 Mar;91(3):950-60
25. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF, “Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia”, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000 Apr;107(4):514-8
26. Kendall RL, Thomas KA, “Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993 Nov 15;90(22):10705-9

27. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, 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" *Journal of Clinical Investigation*, 2003 Mar;111(5):649-58
28. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al., "Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia", *New England journal of medicine*, 2004 Feb 12;350(7):672-83
29. Harrison GA, Humphrey KE, Jones N, Badenhop R, Guo G, Elakis G, et al., "A genomewide linkage study of preeclampsia/eclampsia reveals evidence for a candidate region on 4q", *American journal of human genetics*, 1997 May;60(5):1158-67
30. Taylor RN, "Review: immunobiology of preeclampsia", *American Journal of Reproductive Immunology*, 1997 Jan;37(1):79-86
31. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Linchtenstein P, "The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2004 Mar;111(3):200-6
32. Gray KJ, Kovacheva VP, Mirzakhani H, Bjornnes AC, Almoguera B, DeWan AT, et al., "Gene-centric analysis of preeclampsia identifies maternal association at PLEKHG1", *Hypertension*, 2018 Aug;72(2):408-416
33. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al., "Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia", *Nature Genetics*, 2017 Aug;49(8):1255-1260
34. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Clemens JD, et al., "Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study", *JAMA*, 1999 Jul 28;282(4):356-62
35. Hosseini A, Dolati S, Hashemi V, Abdollahpour-Alitappeh M, Yousefi M, "Regulatory T and T helper 17 cells: their roles in preeclampsia", *Journal of cellular physiology*, 2018 Sep;233(9):6561-6573
36. Saito S, Sakai M, "Th1/Th2 balance in preeclampsia", *Journal of Reproductive Immunology*, 2003 Aug;59(2):161-73
37. Xiong X, Fraser WD, "Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age", *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2004 May;18(3):186-91
38. Ivo A. Brosens, "The uteroplacental vessels at term - the distribution and extent of physiological changes", *Trophoblast research*, 1988; 61-67
39. Roberts JM, Gammill HS, "Preeclampsia: recent insights", *Hypertension*, 2005 Dec;46(6):1243-9
40. Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, Kissane J, Coats AJ, de Swiet M, et al., "Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia?", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1993 Oct;100(10):914-9
41. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A, "The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery", *American journal of obstetrics and gynecology*, 1994 Aug;171(2):506-12

42. Baylis C, Beinder E, Sütö T, August P, “Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy”, In *Seminars in nephrology*, 1998 Mar;18(2):208-30
43. Roberts JM, “Endothelial dysfunction in preeclampsia”, In *Seminars in reproductive endocrinology*, 1998;16(1):5-15
44. Lang RM, Pridjian G, Feldman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow KM, “Left ventricular mechanics in preeclampsia”, *American Heart Journal*, 1991 Jun;121(6 Pt 1):1768-75
45. Benedetti TJ, Kates R, Williams V, “Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 1985 Jun 1;152(3):330-4
46. Pertuiset N, Grünfeld JP, “Acute renal failure in pregnancy” *Baillière's clinical obstetrics and gynaecology*, 1994 Jun;8(2):333-51
47. Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW, “Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992 Jun;74(6):1436-40
48. Brown MA, Gallery ED, Ross MR , Esber RP, “Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 1988 Aug;159(2):297-307
49. Castro LC, Hobel CJ, Gornbein J, “Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies: A meta-analysis”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 1994 Dec;171(6):1642-51
50. Weinstein L, “Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 1982 Jan 15;142(2):159-67 .
51. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG , “A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia”, *Obstetrics and gynecology*, 1987 Sep;70(3 Pt 1):334-8
52. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW , “The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 1991 Jun;164(6 Pt 1):1500-9; discussion 1509-13
53. Lockwood CJ, Peters JH, “Increased plasma levels of ED1+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 1990 Feb;162(2):358-62
54. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abdejos P, Herd JA, et al., “Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia”, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1999 Aug;106(8):814-21
55. Richards A, Graham D, Bullock R, “Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1988 Mar;51(3):416-21
56. Fisher SJ , “Why is placentation abnormal in preeclampsia? “*American journal of obstetrics and gynecology*, 2015 Oct;213(4 Suppl):S115-22

57. Kwiatkowski S, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, Rzepka R, Marczuk N, Loj B, et al. "Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction", *Journal of Perinatal Medicine*, 2017 Oct 26;45(7):793-802
58. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J, "Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management", *Emergency Medicine Journal*, 2011 Apr;40(4):380-4
59. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG, "Hypertension in pregnancy", *Journal of the American society of Hypertension*, 2010 Mar-Apr;4(2):68-78
60. Kalousová M, Muravská A, Zima T, "Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and preeclampsia", *Advances in Clinical Chemistry*, 2014;63:169-209
61. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T, "Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia", *Singapore Medical Journal*, 2018 Jan;59(1):55-59
62. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al., "Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia", *Circulation*, 2012 Feb 21;125(7):911-9
63. Gallo DM, Poon LC, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH, "Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler at 20-24 weeks' gestation", *Fetal diagnosis and therapy*, 2013;34(4):241-7
64. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al., "A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound", *Ultrasound Obstet & Gynecology*, 2006 Jan;27(1):13-17
65. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR , "Anti- oxidants for preventing pre-eclampsia", *Cochrane Data- base of Systematic Reviews*, 2008 Jan 23
66. Hunt IF, Murphy NJ, Cleaver AE, Faraji B, Swendseid ME, Browdy BL, et al. "Zinc supplementation during pregnancy in low-income teenagers of Mexican descent: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy", *The American journal of clinical nutrition*, 1985 Nov;42(5):815-28
67. Mahomed K, James DK, Golding J, McCabe R, "Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial", *BMJ: British Medical Journal*, 1989 Sep 30;299(6703):826-30
68. Spätling L, Spätling G, "Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1988 Feb;95(2):120-5
69. Sibai BM, Villar MA, Bray E, "Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial", *American journal of obstetrics and gynecology*, 1989 Jul;161(1):115-9
70. Olsen SF, Secher NJ, "A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial", *British Journal of Nutrition*, 1990 Nov;64(3):599-609
71. Arvizu M, Afeiche MC, Hansen S, Halldorsson TF, Olsen SF, Chavarro JE, "Fat intake during pregnancy and risk of preeclampsia: a prospective cohort study in Denmark", *European Journal of Clinical Nutrition*, 2019 Jul;73(7):1040-1048

72. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M, “Omega-3 fatty acid addition during pregnancy”, *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2018 Nov 15
73. Belizán J, Villar J, Repke J, “The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 1988 Apr;158(4):898-902
74. Tang R, Tang IC, Henry A, Welsh A, “Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review”, *Hypertension in Pregnancy*, 2015 May;34(2):181-203
75. Organization, World Health , “Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications” World Health Organization; 2018.
76. Dekker GA, Sibai BM, “Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 1993 Jan;168(1 Pt 1):214-27
77. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, “Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia”, *New England Journal of Medicine*, 2017 Aug 17;377(7):613-622
78. Gynecologists, American College of Obstetricians and., “Low-dose aspirin use during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 743”, *Obstetrics and Gynecology*, 2018 Jul;132(1):e44-e52
79. Witlin AG, Sibai BM , “Hypertension”, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1998 Sep;41(3):533-44
80. Barton JR, Istwan NB, Rhea D, Collins A, Stanziano GJ ,“Cost-Savings Analysis of an Outpatient Management Program for Women with Pregnancy-Related Hypertensive Conditions”, *Disease Management*, 2006 Aug;9(4):236-41
81. Odendaal HJ, Pattinso RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ, “Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial”, *Obstetrics and gynecology*, 1990 Dec;76(6):1070-5
82. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. “Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial”, *Lancet*, 2009 Sep 19;374(9694):979-988
83. Hood DD, Curry R, “Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section in severely preeclamptic patients: a retrospective survey”, *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1999 May;90(5):1276-82
84. Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, Giesecke AH, Shearer VE, Sidawi JE, “Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia” , *Obstetrics & Gynecology*, 1995 Aug;86(2):193-9
85. Group, Eclampsia Trial Collaborative “Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial”, *The lancet*, 1995 Jun 10;345(8963):1455-63

86. Chien PF, Khan KS, Arnott N, “Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials”, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1996 Nov;103(11):1085-91
87. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J, “A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia”, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1998 Mar;105(3):300-3
88. Lu JF, Nightingale CH , “Magnesium sulfate in eclampsia and preeclampsia: pharmacokinetic principles”, *Clinical Pharmacokinetics*, 2000 Apr;38(4):305-14
89. Duley L, “Magnesium sulphate regimens for women with eclampsia: messages from the Collaborative Eclampsia Trial”, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1996 Feb;103(2):103-5
90. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al, “Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association”, *Journals of the American College of Cardiology*, 2011 Mar 22;123(11):1243-62
91. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al, “Thrombophilia is significantly associated with severe pre-eclampsia: results of a large-scale, case controlled study”, *Hypertension*, 2005 Dec;46(6):1270-4
92. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al, “Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications”, *Circulation*, 2019 Feb 19;139(8):1069-1079
93. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD, “Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis”, *Medicine*, 1981 Jul;60(4):267-76
94. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM, “Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease”, *The New England Journal of Medicine*, 2008 Aug 21;359(8):800-9
95. Ferreira RC, Fragoso MBT, dos Santos Tenório MC, Silva JVF, Bueno NB, Goulart MOF, et al., “Pre-eclampsia is associated with later kidney chronic disease and end-stage renal disease: systematic review and meta-analysis of observational studies” *Pregnancy Hypertension*, 2020 Oct;22:71-85
96. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al., “Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in pre-eclampsia”, *The Journal of Clinical Investigation*, 2003 Mar;111(5):649-58
97. Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, Qian C, Romundstad PR, Yu KF, et al ., “Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study” *BMJ*, 2009 Nov 17;339:b4336
98. Spaan JJ, Ekhart T, Spaanderman MEA, Peeters LLH, “Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women”, *Obstetrics and gynecology*, 2009 Apr;113(4):853-859

99. Libby G, Murphy D J, McEwan N F, Greene S A, Forsyth J S , Chien P W, et al., “Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort”, *Diabetologia*, 2007 Mar;50(3):523-30
100. Wu P, Kwok CS, Haththotuwa R, Kotronias RA, Babu A, Fryer AA, et al., “Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis”, *Diabetologia*, 2016 Dec;59(12):2518-2526
101. Gynecologists, American College of Obstetricians and . , “ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction”. *Obstetrics & Gynecology*, 2019 Feb;133(2):e97-e109
102. Battaglia FC, Lubchenco LO, “A practical classification of newborn infants by weight and gestational age”, *The Journal of Pediatrics*, 1967 Aug;71(2):159-63
103. Teka H, Yemane A, Abraha HE, Berhe E, Tadesse H, Gebru F, et al., “Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study” , *PLoS One* . 2023 Feb 27;18(2):e0281952
104. Iacobelli S, Bonsante F, Robillard PY, “Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island”, *Journal of Reproductive Immunology*, 2017 Sep;123:12-16
105. Wadhvani P, Saha PK, Kalra JK, Gainder S, Sundaram V , “A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia”, *Obstetrics and Gynecology Science*, 2020 May;63(3):270-277
106. Aksornphusitaphong A, Phupong V, “Risk factors of early and late onset pre-eclampsia”, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013 Mar;39(3):627-31
107. Markin L, Medvyedyeva O, “Early – versus late-onset preeclampsia: differences in risk factors and birth outcomes”, *Lviv clinical bulletin*, 2017, 4(20): 30-34
108. Genbacev O., Bass K E , Joslin R J , Fisher S J, “Maternal smoking inhibits early human cytotrophoblast differentiation”, *Reproductive Toxicology*, 1995 May-Jun;9(3):245-55
109. Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, et al., “Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1”, *Circulation*, 2007 Apr 3;115(13):1789-97
110. Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R , “In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia”, *Placenta* , 2020 Jan 1;89:50-57
111. Mitani M, Matsuda Y, Makino Y, Akizawa Y, Ohta H , “Clinical features of fetal growth restriction complicated later by preeclampsia” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2009 Oct;35(5):882-7
112. Ornaghi S, Tyurmorezova A, Algeri P, Giardini V, Ceruti P, Vertemati E, “Influencing factors for late-onset preeclampsia”, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2013 Sep;26(13):1299-302

113. Sperling JD, Dahlke JD, Huber WJ, Sibai BM, “The role of headache in the classification and management of hypertensive disorders in pregnancy”, *Obstetrics & Gynecology*, 2015 Aug;126(2):297-302
114. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM, “Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count)”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992 Dec;167(6):1538-43
115. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T , “Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria”, *General Obstetrics and Gynecology Obstetrics* , 2003 Jan;188(1):264-8
116. Meler E, Figueras F, Mula R, Crispi F, Benassar M, Gomez O, Gratacos E, “Prognostic role of uterine artery Doppler in patients with preeclampsia”, *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2009 Jul;201(1):36.e1-5
117. Madazlı R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, et al., “Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia”, *Maternal-Fetal Medicine*, 2014 Jul;290(1):53-7
118. Cnattingius S, Wikstrom A, Stephansson O, Johansson K, “The Impact of Small for Gestational Age Births in Early and Late Preeclamptic Pregnancies for Preeclampsia Recurrence: a Cohort Study of Successive Pregnancies in Sweden, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2016 Nov;30(6):563-570