



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI



**PREEKLAMPSİ/EKLAMPSİ OLUŞUMU RİSKİ YÜKSEK
GEBELERDE BAŞLANAN DÜŞÜK DOZ ASPİRİN
PROFİLAKSİSİNE DİRENCİ BELİRLEYEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

TIBBİ FARMAKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Zinnet EREN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Öner SÜZER

İSTANBUL – 2025

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ/EKLAMPSİ OLUŞUMU RİSKİ YÜKSEK
GEBELERDE BAŞLANAN DÜŞÜK DOZ ASPİRİN
PROFİLAKSİSİNE DİRENCİ BELİRLEYEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI

TIBBİ FARMAKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Zinnet EREN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Öner SÜZER

İSTANBUL – 2025

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması sürecinde bilgi, deneyim ve destekleriyle yanımda olan değerli hocalarıma ve yol arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Öner Süzer'e, bilimsel rehberliği, sabrı, enerjisi ve ilham veren yol göstericiliği için sonsuz teşekkür ederim. Kendisinin akademik birikimi, titiz yaklaşımı ve eğitime olan bağlılığı, yalnızca bu tezin değil, tüm uzmanlık eğitimim boyunca gelişimime yön veren en önemli unsurlardan biri olmuştur. Her aşamada, gerek bilimsel düşünce yapımı geliştiren katkılarıyla, gerekse teşvik edici ve çözüm odaklı yaklaşımıyla, zorlukları aşmamda en büyük destekçilerimden biri olmuştur. Kendisinin bilgiye olan tutkusunu ve öğrenciye verdiği değeri birebir tecrübe etme fırsatını bulmuş olmak, uzmanlık eğitimimin en önemli kazanımlarından biridir.

Prof. Dr. Sibel Özyazgan'a, uzmanlık eğitimim süresince gösterdiği nazik ilgisi, derin bilgisi ve her zaman destekleyici yaklaşımı ve çok değerli katkıları için teşekkür ederim. Gülüyüzünü ve bilgisini içten bir samimiyetle paylaşımı, biz uzmanlık öğrencileri için bu süreci daha yapıcı ve verimli kıldı.

Öğr. Üyesi Dr. Selim Gökdemir'e, uzmanlık eğitimimiz süresince bizlere ayırdığı zaman ve paylaştığı bilgi için; ayrıca tez çalışmam süresince sunduğu yapıcı eleştirileri ve değerli katkıları için teşekkür ederim.

Zeynep Kâmil EAH'nden Prof. Dr. Belgin Devranoğlu ve Prof. Dr. Pınar Kumru'ya, ayrıca tıp eğitimimin ilk günlerinden itibaren yanımda olan değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Fatma Kalay Aydın ve Doç. Dr. Habibe Ayvacı Taşan'a, tez çalışmamın başlangıcından itibaren hastane arşivinde yürüttüğüm veri tarama ve anket sürecinde sağladıkları destek ve huzurlu çalışma ortamı için teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlık öğrencileri ve öğretim üyelerinden oluşan bu değerli akademik aileye; bilgi paylaşımı, dayanışma ve destek dolu ortam için gönülden teşekkür ederim. Değerli

arkadaşım, Dr Burhaneddin Oktan'a çalışmanın istatistiksel analizdeki katkıları için teşekkür ederim.

Anabilim dalımızda görev yapan Esmâ Bilmez ve Necmi Türker'e, tez sürecindeki tüm idari işlemlerde gösterdikleri yardımsever ve özverili tutumları için şükranlarımı sunarım. Zeynep Kâmil EAH arşiv çalışanları Zeliha Kaymakçı, Aygün Köktaş ve Ümit Kaya'ya, gerekli belgelerin temininde gösterdikleri yardımseverlik ve güler yüzlü yaklaşımları için teşekkür ederim.

Geleceğin parlak yetişkinleri, sadece beş-on yıl sonrasının doktorları, astrofizikçileri, pilotları, mühendisleri, sporcuları, tarihçileri, yazılımcıları, yapay zeka mühendisleri, hemşireleri, girişimcileri, avukatları, cumhurbaşkanları ve henüz tanışıp üniversite hedeflerini öğrenemediğim daha nice mesleklerle ülkemizi pırıl pırıl aydınlatacak olan ve aynı zamanda kütüphane çalışma arkadaşlarım olan lise öğrencileri kardeşlerime, her an sormak için sabırsızlandıkları muazzam çeşitlilikte soruları, her konuyu farklı açılardan anlama istekleri ve sonsuz öğrenme heyecanları için çok teşekkür ederim. Bana verdikleri güzel ve tertemiz enerjile bu tezin yazım aşaması daha keyifli bir sürece dönüştü. Bu vesileyle Bahçeşehir Kütüphanesi değerli çalışanlarına da çok teşekkür ederim.

Manevi destekleriyle her zaman yanımda olan Gül Eren, Hatice Eren ve çocukluk yadigarlarım olan sevgili arkadaşlarım Dr. Betül Öztürk ve Neşe Özyürek'e, bu süreçte sağladıkları moral ve motivasyon için içten teşekkür ederim.

Son olarak, hayatımın her anında yanımda olan ve bugünlere gelmemde tek gerçek paya sahip olan, ancak artık aramızda olmayan sevgili anne ve babama, sonsuz sevgi, özlem ve şükranla... Onların emeği ve sevgisi, bu başarımın temelini oluşturmuştur.

Dr Zinnet EREN

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
ŞEKİLLER	iii
TABLolar	iv
ETİK KURUL ONAYI	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
<u>2.1. Gebelikte Hipertansiyon ile İlişkili Hastalıklar</u>	4
<u>2.1.1. Gebelikte Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi</u>	4
<u>2.1.2. Gebelikte Hipertansiyonun Sınıflandırılması</u>	5
<u>2.1.3. Gebelikte Hipertansiyonun Yönetimi ve Tedavisi</u>	8
<u>2.2. Preeklampsi-Eklampsi Tanımı ve Patofizyolojisi</u>	9
<u>2.2.1. Preeklampsi-Eklampsi Tanımı, Alt Türleri</u>	9
<u>2.2.2. Preeklampsinin Patofizyolojisi</u>	13
<u>2.2.3. Preeklampsi Risk Hesaplanması</u>	15
<u>2.3. Preeklampsi Yaklaşım</u>	16
<u>2.3.1. Aspirin Profilaksisinin Preeklampsiyi Önlemedeki Rolü</u>	17
<u>2.4. Aspirin Direnci</u>	20
<u>2.4.1. Aspirin Direnci Tanımı ve Tipolojisi</u>	20
<u>2.4.2. Aspirin Direncinin Ölçülmesi</u>	21

2.4.3. Aspirin Direncinin Klinik Önemi.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1.İstatiksel Analiz.....	29
4.BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA.....	57
6.SONUÇLAR.....	75
7.KAYNAKÇA.....	78
8.ÖZGEÇMİŞ.....	87
9.İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	89

KISALTMALAR

AA	: Araşidonik Asit
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologist
ACEİ	: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü)
ARB	: Angiotensin II Receptor Blocker (Anjiyotensin II Reseptör Blokörü)
AUC	: Area Under the Curve
COX	: Siklooksijenaz
C/S	: Caesarean section (Sezaryen doğum)
DM	: Diabetes Mellitus
sENG	: Soluble Endoglin (Çözünür endoglin)
FD	: Farmakodinamik
FD-AD	: Farmakodinamik aspirin direnci
FK	: Farmakokinetik
FK-AD	: Farmakokinetik aspirin direnci
sFLT-1	: Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (Çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1)
FMF	: Fetal Medicine Foundation
GA	: Güven aralığı
GH	: Gestasyonel Hafta
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHT	: Gestasyonel Hipertansiyon
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count (Hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit)
HT	: Hipertansiyon
ISSHP	: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu)
IUGR	: Intrauterine Growth Restriction

ICD	: International Classification of Diseases
İUBK	: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
KHT	: Kronik Hipertansiyon
LDA	: Low Dose Aspirin
LTA	: Light Transmission Aggregometry
LMWH	: Low Molecular Weight Heparin
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
MDSC	: Myeloid-Derived Suppressor Cells (Miyeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler)
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
NSAİİ	: Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar
OR	: Odds Ratio (Olasılık Oranı)
PAPP-A	: Plazma Protein A
PE	: Preeklampsi
PF100	: Platelet Function Analyzer-100
PGI2	: Prostatiklin
PIGF	: Plasental Growth Factor (Plasental büyüme faktörü)
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RR	: Rölatif Risk
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta (Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta)
TXA2	: Tromboksan A2
TXB2	: Tromboksan B2
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ZKH	: Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : PE Patofizyolojisi, Damar içi Hasar ve Pıhtılaşma Kaskadı
- Şekil 2** : Toplam doğum, taranan doğum dosyası ve PE yıllara göre karşılaştırılması
- Şekil 3** : Taranan/ Toplam doğum yüzdesi ve PE sayısı
- Şekil 4** : AD oranının toplam doğum ve PE ile karşılaştırılması
- Şekil 5** : Toplam Doğum-PE ve Taranan doğum- PE oranları
- Şekil 6** : 2018-2023 yılları arasında AD ile toplam ve taranan PE oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 7** : Doğumda anne kilosunun kutu-bıyık grafiği ile dağılımı
- Şekil 8** : İleri Anne Yaşı Dağılımı
- Şekil 9** : GHT olan ve olmayan gebelerde AD
- Şekil 10** : Kronik HT hastası olan ve olmayan gebelerde AD
- Şekil 11** : AD olan-olmayan gebelerde İUBK gelişimi
- Şekil 12** : Proteinüri, PE ve Aspirin Direnci Durumuna Göre Gebe Olguların Yüzdelerik Dağılımı
- Şekil 13** : Annenin eğitim durumu
- Şekil 14** : Gebelik sonlanmasının gestasyonel döneme göre tanımlandığı gebelerde PE gelişen hasta sayısı
- Şekil 15** : AD Lojistik Regresyon Modeli AUC ROC eğrisi
- Şekil 16** : Cut-Off (Kesim Noktası) Grafiği

TABLolar

- Tablo 1** : PE gebe üzerindeki kısa ve uzun dönem etkileri
- Tablo 2** : AD tipleri
- Tablo 3** : Tarama verilerinin yıllara göre dağılımı
- Tablo 4** : Yıllara göre toplam hasta ve PE, E ve O10-O16 tanılı gebe yüzdeleri
- Tablo 5** : AD ile ilişkili sayısal sürekli değişken faktörler
- Tablo 6** : AD ile ilişkili kategorik değişken faktörler
- Tablo 7** : AD – proteinüri ilişkisi
- Tablo 8** : Doğum haftasına göre tespit edilen hasta sayıları ve aspirin kullanımı, doğum sonu PE gelişme ve AD parametrelerine göre hasta oranları
- Tablo 9** : Preterm doğumlarda, PE, AD ve aspirin Kullanımı İlişkisi
- Tablo 10** : Lojistik regresyon analizinde test edilen 4 farklı model
- Tablo 11** : AD gelişimi için en önemli risk faktörleri: HT, İUBK ve doğumda anne kilosu
- Tablo 12** : AD'ni öngörme modelinin tahmin gücü

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, PE riski yüksek gebelerde düşük doz aspirin (LDA) profilaksisinin etkinliğini sınırlayan aspirin direnci (AD) ile ilişkili faktörleri belirlemeyi amaçlamıştır. PE'nin önlenmesi, erken teşhisi ve tedavisi hem anne hem bebek sağlığı açısından son derece önemlidir. Çalışmamız, AD'ni etkileyen ve tedavi etkinliğini azaltan faktörleri açıklamayı hedeflemektedir. Elde edilen bulguların, AD'nin öngörülebilir olmasıyla, LDA profilaksisinin bireyselleştirilmesine ve PE riskinin daha etkin bir şekilde yönetilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, PE profilaksisi amacıyla LDA başlanan gebeleri kapsayan retrospektif bir kohort çalışması olarak planlanmıştır. Temmuz 2013 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında, Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde profilaktik LDA (75-150 mg/gün) başlanan ve doğumları aynı merkezde gerçekleşen gebelerin matbu dosyaları ve eksik bilgi giderme amaçlı, aynı dosya elektronik tıbbi kayıtları üzerinden geriye dönük olarak incelenmiştir. Böylece bir doğum dosyası, güvenilir ve doğru kayda ulaşmak için iki kez taranmıştır. PE riski, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) uygulama kılavuzundaki yüksek ve orta risk kriterlerine göre belirlenmiştir. AD, farmakokinetik (FK), farmakodinamik (FD) ve klinik olarak başlıca 3 şekilde karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda AD klinik direnç olarak kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen gebelerin %39'unun PE açısından risk grubunda olduğu saptanmıştır. PE gelişen hasta sayısı 349, aspirin kullanan hasta sayısı 163 ve AD tespit edilen hasta sayısı 82 olarak bulunmuştur. AD için en önemli faktörlerin Kronik Hipertansiyon (KHT), intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) ve doğumda anne kilosu olduğu saptanmıştır. Gestasyonel hipertansiyon (GHT) ve KHT'un AD ile çok güçlü bir ilişkisi olduğu saptanmıştır. Ancak gestasyonel diyabet (GDM), obezite ve sigara kullanımı gibi faktörlerin AD üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir. AD'ni tahmin eden modelin genel doğruluk oranı %67,5 olarak hesaplanmış ve duyarlılık %67,1, özgüllük %67,9 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Aspirin direnci; HT, İUBK ve doğumda anne kilosu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu durum, aspirin profilaksisinin bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla uygulanması gerektiğini göstermektedir. Obezite ve vücut kitle indeksi (VKİ) yüksekliği PE riskini artırırken, AD ile doğrudan ilişkili bulunmamıştır. Bu durum, AD'nin mekanizmasının daha çok vasküler disfonksiyon ve hipertansiyon ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Gebelik sırasında HT gelişen hastalar yakından takip edilmelidir. Özellikle HT ve İUBK gibi risk faktörleri olan gebelerde aspirin etkinliği düzenli olarak kontrol edilmelidir. AD'ni öngörmede ek biyomarkerların kullanımı ile modelin doğruluk oranı daha da artırılabilir.

Anahtar kelimeler: Aspirin direnci, doğumda anne kilosu (anne VKİ), gebelik hipertansiyonu, İUBK, preeklampsi

ABSTRACT

Objective: This study aimed to identify factors associated with aspirin resistance that may limit the efficacy of low-dose aspirin (LDA) prophylaxis in pregnant women at high risk for preeclampsia (PE). The prevention, early diagnosis, and treatment of PE are crucial for both maternal and fetal health. Our study seeks to elucidate the factors influencing aspirin resistance and reducing treatment efficacy. The findings obtained are expected to contribute to the individualization of aspirin prophylaxis and the more effective management of PE risk by enabling the predictability of aspirin resistance.

Materials and Methods: Our study was designed as a retrospective cohort study including pregnant women who were initiated on low-dose aspirin for PE prophylaxis. Between July 2013 and July 2023, printed medical records and electronic health records (for completing missing information) of pregnant women who were prescribed prophylactic LDA (75–150 mg/day) and delivered at Zeynep Kâmil Maternity and Children’s Training and Research Hospital were retrospectively reviewed. Thus, each birth record was screened twice to ensure access to reliable and accurate data. PE risk was determined according to the high- and moderate-risk criteria outlined in the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) practice guidelines. Aspirin resistance can be categorized into three main types: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical resistance. In our study, clinical resistance was used as the definition of aspirin resistance.

Results: It was determined that 39% of the included pregnant women were in the risk group for PE. The number of patients who developed PE was 349, the number of patients using aspirin was 163, and the number of patients diagnosed with aspirin resistance was 82. The most significant factors associated with aspirin resistance were chronic hypertension (CHT), intrauterine growth restriction (IUGR), and maternal weight at delivery. A strong correlation was found between gestational hypertension (GHT) and chronic hypertension (CHT) with aspirin resistance. However, factors such

as gestational diabetes mellitus (GDM), obesity, and smoking were not found to have a significant impact on aspirin resistance. The overall accuracy of the model predicting aspirin resistance was calculated as 67.5%, with a sensitivity of 67.1% and a specificity of 67.9%.

Conclusion: Aspirin resistance is strongly associated with hypertension and IUGR, suggesting that aspirin prophylaxis should be implemented using an individualized approach. While obesity and increased BMI elevate PE risk, they were not found to be directly related to aspirin resistance. This suggests that the mechanism of aspirin resistance may be more closely linked to vascular dysfunction and hypertension. Pregnant women who develop aspirin resistance should be closely monitored. Particularly in pregnant women with risk factors such as hypertension and IUGR, aspirin efficacy should be regularly evaluated. However, the accuracy of predicting aspirin resistance could be further enhanced by incorporating additional biomarkers.

Keywords: Aspirin resistance, maternal weight at delivery (maternal BMI), gestational hypertension, IUGR, preeclampsia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik, kadında vücut sistemlerinin tümünde ciddi ve kompleks değişikliklere neden olan fizyolojik ve doğal bir süreçtir. Bu değişiklikler, halihazırda mevcut olan morbidite ve/veya komorbiditeye etki ederek, anne ve bebek sağlığı üzerinde ciddi sonuçlara yol açabilir(1). PE, gebelik ve doğum komplikasyonlarından en yaygın ve önemli olanıdır(2). Genellikle 20. gebelik haftasından (GH) itibaren ortaya çıkar ve dinamik, ilerleyici bir klinik tablo ile karakterizedir(3).

PE, HT ve proteinüri ile birlikte çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile tanınır(2). Dünyada gebeliklerin %2-8'inde PE görülmektedir(4). Erken dönemde tanı ve tedavisinin yapılmaması, maternal ve perinatal morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır(5). PE, dünya genelinde anne ölüm nedenlerinde kanama ve emboli ile birlikte ilk üçte yer almakta ve ülkemizde de anne ölümleri nedenleri arasında ikinci sırada bulunmaktadır(6,7).

PE, anne ve fetüs üzerinde kalıcı sağlık sorunlarına yol açabilen, henüz tam anlaşılammış bir patofizyolojiye sahiptir. PE, hamileliğe özgü bir durum olmasına rağmen etkileri doğum sonrası döneme de yayılmaktadır; doğumla birlikte birçok patofizyolojik belirti kaybolmaya başlasa da PE geçiren kadınlar ilerleyen yıllarda kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklara yakalanma riski açısından daha savunmasızdır(8,9). Mevcut veriler, PE'nin tek bir mekanizmayla ortaya çıkmadığını, farklı yollarla gelişebileceğini göstermektedir. Tüm bilimsel ilerlemelere rağmen bu sendromun öngörülmesi ve önlenmesi konusundaki sınırlamaların temel nedenlerinden biri; PE'nin çeşitli alt türlerinin bulunması olabilir. Patofizyolojisinde anormal plasental trofoblast invazyonu, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamatuvar mekanizmalar ön plana çıkmaktadır(3,4,8,10-14). Tüm bunların yol açtığı uteroplental dolaşımda bozulma ve plasental iskeminin gelişmesiyle, iskemik plasenta tarafından salınan biyokimyasal mediyatörler ile sistemik yanıt olarak inflamasyon ve organ hasarı meydana gelir(3,8,15).

Eklampsi ise PE semptom ve bulguları olan gebelerde, epilepsi veya diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyon ve/veya koma olarak tanımlanır(16,17).

Yapılan araştırmalar, özellikle yüksek risk grubundaki gebelerde aspirin profilaksisinin etkinliğini göstermektedir(18,19). PE'nin önlenmesi için, LDA etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir, LDA özellikle endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonunu azaltarak PE gelişimini engelleyebilir(20). Aspirin, trombositlerin siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini geriye dönüşümsüz inhibe ederek tromboksan A2 (TXA2) üretimini azaltır ve prostasiklin (PGI2) ile TXA2 arasındaki dengeyi prostasiklin lehine değiştirir(21–23). Bu etki, uteroplasental kan akışını artırarak PE riskini azaltır (24). Özellikle erken başlanan LDA tedavisi, yüksek riskli gebelerde PE gelişimini anlamlı ölçüde azaltmaktadır(5–7,20,25,26). ACOG ve diğer uluslararası rehberler, PE riski yüksek gebelerde 12-28. GH arası LDA kullanımını önermektedir(5,27–31). Bu koruyucu etki, gebelikte artmış trombosit agregasyonu ve vasküler inflamasyonu baskılayarak uteroplasental kan akımını iyileştirmesiyle mümkün olmaktadır(32–35).

Aspirin tedavisinin 12.GH'dan önce başlatılmamasının nedenleri bulunmaktadır. Trofoblast invazyonu ve spiral arterlerin remodelingi, gebeliğin 8–16. haftaları arasında gerçekleşir. Spiral arter invazyonu ise, gebeliğin 11–14 GH arasında gerçekleşmektedir. 12.-16.GH arası, aspirinin plasental remodelasyonu destekleme açısından en etkili olduğu dönemdir. İlk trimesterin ilk haftalarında (özellikle 4.-10.GH) fetüste organ gelişimi hızlı şekilde devam eder. Aspirin, PG sentezini baskıladığı için teorik olarak erken dönemde embriyonik gelişime zarar verebileceği düşünölmüştür. Her ne kadar LDA bu dönemde belirgin teratojenik etki göstermemiş olsa da 12.GH'dan önce başlanması önerilmez(20,27,29). 11.-16. GH plasental gelişim açısından müdahaleye uygun zaman aralığıdır, organogenez tamamlanmışır, etkililik ve güvenlik verileri bu dönemi desteklemektedir(20). LDA yalnızca 11.-16.GH arası başlandığında PE'yi anlamlı düzeyde azalttığı kanıtlanmıştır(5,20). Aspirinin PE önlemedeki mekanizmalarından biri olarak öne sürölen hipotezlerden biri, trofoblastik invazyonun iyileştirilmesidir. Bu göröş, trofoblastik invazyonun ikinci dalgasının 16–18. gebelik haftalarında tamamlanması gerçeğiyle de desteklenmektedir. Plazma Protein A (PAPP-A) ve Plazma büyüme faktörü (PIGF),

plasental fonksiyonu gösteren biyobelirteçlerdir ve bu nedenle PE önlenmesi amacıyla aspirin kullanan kadınlarda düzeylerinin iyileşmesi beklenebilir(26).

Bazı hastalarda LDA tedavisi beklenen etkiyi göstermeyerek PE profilaksisinin etkinliğini ciddi olarak sınırlandırmaktadır. AD, aspirinin biyokimyasal ve klinik etkilerinin yetersiz olduğu bir durumu ifade eder. Bu durum, FK ve FD farklılıklar, genetik faktörler, inflamatuvar belirteçler, oksidatif stres, komorbiditeler ve ilaç-ilaç etkileşimleri gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir(34,36–40). Ayrıca, aspirin dozunun yetersizliği, tedaviye uyumsuzluk ve eşzamanlı kullanılan ilaçlar da direnci artıran diğer nedenler arasındadır.

AD'nin belirlenmesi, PE riski yüksek gebelerde bu ilacın en verimli kullanımını sağlamak açısından kritik öneme sahiptir. AD; FK, FD ve klinik olarak 3 ana başlıkta incelenebilir(37,40). FK-AD; ilacın emilimi veya metabolizmasındaki sorunlardan kaynaklanırken, FD-AD; trombosit agregasyonunun aspirinle yeterince baskılanamamasıyla ilişkilidir. Klinik direnç ise biyokimyasal etkinliğe rağmen, aspirinin klinik sonuçlarda beklenen faydayı sağlayamaması durumudur(36,39–41).

Bu çalışmada, AD'nin hasta özellikleri ile ilişkili olabileceği hipotez edilmektedir. **Ayrıca, aşağıdaki temel sorulara yanıt aranmıştır:**

- AD'ni belirleyen temel faktörler nelerdir?
- Hangi hastalar aspirin profilaksisinden daha az fayda görmektedir?
- Direnci azaltmaya yönelik olası stratejiler neler olabilir?

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Gebelikte Hipertansiyon ile İlişkili Hastalıklar

2.1.1.Gebelikte Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

HT, gebelikte anne ve bebek sağlığını önemli derecede tehdit eden ciddi bir obstetrik komplikasyondur. Gebelerin yaklaşık %5-10 unda hipertansif bozukluklar gelişmekte ve anne ve bebek için morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenlerinden biri olmaktadır(42). Hipertansif gebelik bozuklukları, gebelik sırasında HT'un başlangıç zamanı, proteinüri varlığı ve organ disfonksiyonunun eşlik edip etmemesine göre sınıflandırılmaktadır(28,30,31,43-46). Yapılan çalışmalar, gebelikte HT'un prevalansının 1990'lardan itibaren giderek arttığını ve bu artışın özellikle PE ve GHT için belirgin olduğunu göstermektedir(44,47).

HT epidemiyolojisi, çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Afrika kökenli Amerikalı kadınların, beyaz kadınlara kıyasla gebelikte HT geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir(48). Özellikle ileri anne yaşı, obezite, pregestasyonel diyabet, KHT, nulliparite, çoğul gebelikler ve düşük sosyoekonomik düzey, gebelikte HT riskini artıran temel etkenlerdir(46). Gebelikte HT ile doğrudan bağlantılı PE riski nullipar kadınlarda yaklaşık %6-17 arasında değişirken, multipar kadınlarda bu oran %2-4 seviyelerine kadar düşmektedir(49-52). Benzer şekilde, düşük ve orta gelirli ülkelerde maternal beslenme yetersizlikleri, sağlık hizmetlerine erişimdeki kısıtlılıklar ve geç tanı nedeniyle PE'ye bağlı anne ölümlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir(53).

Uluslararası rehberler, gebelikte HT prevalansını azaltmak için prekonsepsiyonel danışmanlık, yaşam tarzı değişiklikleri ve risk gruplarında aspirin profilaksisi gibi stratejileri önermektedir(28,29,31). Özellikle LDA'in, PE insidansını %62 oranında azaltabileceği bildirilmiş olup, riskli gebelerde erken dönemde başlanmasının önemi vurgulanmaktadır(48). Gebelikte HT'un küresel düzeyde ciddi

bir maternal sağlık sorunu olmaya devam ettiği ve epidemiyolojik verilerin, özellikle risk faktörlerine yönelik önleyici yaklaşımlar geliştirilmesi açısından büyük önem taşıdığı görülmektedir. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli çalışmalar, PE ve hipertansif bozuklukların daha iyi yönetilmesini sağlayarak maternal ve fetal sonuçların iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

2.1.2.Gebelikte Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Gebelikte HT; etiyolojisine, başlangıç zamanına ve eşlik eden komplikasyonlara göre farklı alt gruplara ayrılmaktadır. ACOG ve Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu (ISSHP) tarafından yapılan sınıflandırmaya göre gebelikte HT, 4 ana grupta incelenmektedir(31,43,48):

- KHT,
- GHT,
- PE-Eklampsi-HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet),
- KHT üzerine binen PE (Süperempoze PE).

2.1.2.1.Kronik Hipertansiyon

Gebelikte KHT, gebelik öncesinde mevcut olan veya gebeliğin ilk 20 haftasında tespit edilen, doğumdan sonra da devam edebilen ve 140/90 mmHg veya daha yüksek kan basıncı ölçümü olarak tanımlanır(31,43,54). KHT, tüm gebeliklerin yaklaşık %1-5'inde görülmektedir, risk faktörleri arasında ileri anne yaşı, obezite, diyabet ve böbrek hastalıkları bulunmaktadır(48). KHT, hem anne hem de fetus için çeşitli komplikasyonlara yol açabilir; PE gelişme riski, plasental abrupsiyon, serebrovasküler olaylar ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar artar, İUBK, erken doğum ve perinatal mortalite riski yükselir(43,54,55).

Gebelikte KHT yönetimi, hem maternal kardiyovasküler riski azaltmayı hem de uteroplakental perfüzyonu koruyarak fetal komplikasyonları önlemeyi hedefler. Farmakolojik tedavide ilk tercih edilen ajanlar arasında metildopa, labetalol ve nifedipin yer almaktadır. Metildopa, santral alfa-2 adrenerjik agonist etkisi ile sempatik tonusu azaltarak kan basıncını düşürür ve gebelikte uzun süredir güvenle kullanılmaktadır. Labetalol, selektif alfa-1 ve non-selektif beta-bloker özellikleri sayesinde periferik direnç ve kardiyak output üzerinde dengeli bir etki sağlar.

Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokleri olan nifedipin ise vazodilatasyon yoluyla etkili olur ve özellikle hipertansif krizlerde tercih edilir. Gebelikte renin-anjiyotensin sistemini bloke eden ilaçlar (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (ACEİ) ve Anjiyotensin II Reseptör Blokörü (ARB)) teratojenik etkileri nedeniyle kontrendikedir. FK değişiklikler nedeniyle gebelikte antihipertansif ilaçların emilim, dağılım ve klirensinde değişkenlik gözlenebilir; bu nedenle doz ayarlamaları ve tedavi yanıtının yakın takibi gereklidir. Farmakovijilansın ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının bu hasta grubunda önemi giderek artmaktadır(29–31,54).

2.1.2.2.Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelikteki en sık hipertansiyon nedenidir. Sağlıklı, hiç doğum yapmamış kadınlarda %6-17, sağlıklı multiparlarda %2-4 oranında rastlanmaktadır(56). GHT, 20.GH'dan sonra başlar, proteinüri veya hafif organ disfonksiyonunun eşlik etmez. Proteinüri veya organ disfonksiyonu gelişirse PE, yüksek kan basıncı postpartum 12.haftaya dek uzarsa, tanı KHT olarak değişecektir. Öncelikle yeni tanı alan tüm hipertansif gebelerde, diğer tüm hastalarda olduğu gibi, beyaz önlük HT'u ekarte edilmelidir(28,46). GHT gelişme riskini başlıca artıranlar; ileri anne yaşı, ilk gebelik, önceki gebelikte PE, obezite, çoğul gebelik, ailede hipertansiyon ve DM ve PE öyküsü olmasıdır(28,48,57,58)(28)

GHT tanısı almış gebeler normal fiziksel hayatlarına devam edebilir. Yatak istirahati, PE için önleyici olmaktan uzaktır ve ayrıca derin ven trombozu için risk faktörüdür(48). LDA tedavisi, GHT için PE gelişiminde önleyici olduğuna dair net kanıt olmamasına rağmen, aspirinin başlanacaksa 20.GH'dan önce başlanması önerilmektedir(6,59). GHT tanısı almış gebeler çoğunlukla doğumdan sonraki ilk hafta normotansif olurlar. PE gelişmişse bu süre 2 haftaya çıkabilir. Çünkü GHT'da görülmeyen endotelial hasar, PE gelişince oluşmakta ve yavaş iyileşmeden sorumlu tutulmaktadır. 12 haftadan uzun süren HT ise KHT olarak değerlendirilir(48). GHT tanılı gebelerin %22'sinin, bir sonraki gebeliklerinde de HT tanısı aldıkları bildirilmiştir; bunların %15'inde GHT, %7'sinde PE gelişmiştir(43). Bu bilgiler göz önüne alındığında bu hastalara LDA başlanması PE için önleyici olacaktır.

GHT, hem anne hem de fetus için morbidite ve mortalite açısından risklidir. Annede PE, eklampsi, HELLP sendromu, serebrovasküler olaylar ve böbrek

yetmezliği gibi ciddi durumlara sebep olabilir. Ayrıca erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite riski artar(48).

GHT yönetimi, kan basıncının seviyesine ve gebelik haftasına bağlıdır. Hafif vakalara yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerileri yapılır. Kan basıncı 160/110 mmHg veya üzerinde ise, antihipertansif tedavi başlanır(30,55). Gebelikte güvenle kullanılacak ilaçlar arasında metildopa, labetalol ve nifedipin bulunur(45,55). Fetal büyüme ve iyilik hali düzenli olarak ultrasonografi ve non-stres testleri ile izlenir. Gebelik haftası ve annenin klinik durumuna göre doğum zamanı belirlenir. Şiddetli GHT durumlarında, 37.GH'dan önce doğum düşünülebilir(45). GHT, gebelik sonrası HT ve HT ile bağlantılı hastalıkların (DM, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar) gelişme riskinde artışa yol açabilmektedir(48). Gebelikte nedeni ne olursa olsun tansiyon yüksekliği tanısı almış kadınlar, klinik takip ve erken müdahaleden yarar görebilirler.

2.1.2.3.Preeklampsi-Eklampsi-HELLP

PE, genellikle proteinüri ve 20.GH'sından sonra ortaya çıkan, yeni başlangıçlı HT ($\geq 140/90$ mmHg) ile karakterize bir durumdur, proteinüri olmaksızın da PE tanısı konulabilir; bu durumda organ disfonksiyonu belirtileri aranır(60,61). Patofizyolojisinde, plasental vasküler gelişimdeki anormallikler ve buna bağlı olarak plasentanın yetersiz perfüzyonu önemli rol oynar.

Eklampsi ise, PE semptom ve bulguları olan gebelerde antepartum veya postpartum dönemde epilepsi veya diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyon ve/veya koma olarak tanımlanır(45,62–65). Eklampsi tablosu preeklampitik gebeliklerin %0,5-4'ünde gelişir, eklampsi gelişen kadınların %33'ünde postpartum 24-72 saat içerisinde konvülsiyonlar tekrarlayabilir, eklampşik konvülsiyon gelişen kadınların %15-20'sinde diastolik kan basıncı 90 mmHg'nın altındadır ve proteinüri yoktur(62–65). Eklampsi, PE hastalarında ortaya çıkma eğilimindedir, ancak PE geçiren her hamile kadın eklampsi geliştirmez; bu nedenle PE profilaksisi, eklampsi riskinden koruma için de ayrıca önemlidir(66). Eklampsi, PE'nin ilerlemiş şiddetli bir formu olup, gebelik sırasında veya doğum sonrası dönemde ortaya çıkan nöbetlerle karakterizedir, bu nöbetler altta yatan nörolojik bir patoloji olmaksızın gelişir ve ciddi mortalite ve morbiditeye neden olurlar(67).

HELLP sendromu, hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve düşük trombosit sayısı ile karakterize, PE'nin ciddi bir komplikasyonudur(14,68). Preeklampitik gebelerin yaklaşık %4-20'sinde görülür ve yüksek maternal ve perinatal morbidite ile ilişkilidir(68). HELLP sendromu genellikle üçüncü trimesterde PE ile birlikte izlenirken, nadiren daha erken gebelik haftalarında veya postpartum dönemde ve hipertansiyon olmadan da görülebilir(68). Gebelerin %82-88'inde HT ve/veya proteinüri (%86-100) bulunmaktadır. HELLP sendromu için predispozan faktörler, PE öyküsü, çoğul gebelik, DM, Antifosfolipid Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, Kronik Böbrek Hastalığı sayılabilir(14,43,68).

2.1.2.4.Süperempoze Preeklampsi

KHT varlığında gelişen PE, KHT tanılı gebelerin %13-40'ında gelişir(69). Kan basıncında ani artış olması, antihipertansif tedavide dozun aniden yetersiz kalışı, hızlı başlayan proteinüri veya daha önceden varolan proteinüri miktarındaki artış süperempoze PE'yi işaret etmektedir. Uzun süreli KHT varlığı, obezite, siyah ırk, sigara içmek ve PE öyküsü süperempoze PE için hazırlayıcı faktörlerdir(69,70).

2.1.3.Gebelikte Hipertansiyonun Yönetimi ve Tedavisi

Gebelik süreci ve doğumda kardiyak output ve stres artacağından KHT varlığı morbidite artışına yol açacaktır. KHT tanısı olan kadınların gebelik öncesinde değerlendirilmesi en ideal yaklaşım olacaktır. Bu nedenle antihipertansif tedavi ile kan basıncı düzenlenmelidir. Gebelikte güvenle kullanılacak Labetolol, Alfa metil dopa, Nifedipin fetüs açısından güvenli ilaçlardır. ACEİ ve ARB fetal sorunlara yol açacağından kaçınılması gereken antihipertansiflerdir. Fetüste büyüme kısıtlılığı, oligohidroamniyoz, renal disgenezi gibi malformasyonlara yol açabilirler(30,55,58).

ACOG tarafından, gebelerde hafif KHT (>140/90 mmHg ve >160/110mmHg) için antihipertansif tedaviye başlamanın faydalı olduğuna dair yeterli kanıt olmadığından tedavi önerilmemektedir. Bu durumlarda diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliği tavsiye edilmektedir(28).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rehberi, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olanlar için tedavi önermektedir ve hedef kan basıncı olarak $< 135/85$ mmHg belirlenmiştir(29,48).

International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), gebelik sırasında kan basıncını 110-140 mmHg/ 80-85 mmHg aralığında tutacak şekilde farmakolojik tedavi önermektedir(15).

2.2.Preeklampsi-Eklampsi Tanımı ve Patofizyolojisi

2.2.1.Preeklampsi-Eklampsi Tanımı, Alt Türleri

PE, hamilelik sırasında ortaya çıkan, dinamik, progresif ve tüm sistemleri etkileyen, genellikle 20.GH'dan sonra gelişen yeni başlangıçlı HT (>160 mmHg sistolik veya >110mmHg diyastolik kan basıncı) ve proteinüri ve/veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir gebelik ve doğum komplikasyonudur(2).

ISSHP'nin PE tanımına göre; sistolik kan basıncının ≥ 140 ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanan gebelik hipertansiyonudur. 20.GH'nda veya sonrasında aşağıdaki yeni başlangıçlı maternal organ disfonksiyonlarından en az birinin bulunmasıyla birlikte görülür(31)(28,48):

- Anormal Böbrek Fonksiyonu (kreatinin ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$; 1 mg/dl),
- Karaciğer tutulumu; sağ üst kadranda veya epigastrik karın ağrısı ile veya ağrısız,
- Nörolojik komplikasyonlar (eklampsi, değişen zihinsel durum, körlük, felç, klonus, şiddetli baş ağrıları),
- Hematolojik komplikasyonlar (trombositopeni-trombosit sayısı $< 50.000/\mu\text{L}$, yaygın intravasküler koagülasyon, hemoliz),
- Uteroplental disfonksiyon (fetal büyüme kısıtlaması, anormal umbilikal arter [UA] Doppler dalga formu analizi veya ölü doğum gibi).

2.2.1.1. Preeklampsi-Eklampsi Alt Türleri

PE, dünya çapında anne ölümlerinin kanama ve emboli ile birlikte ilk 3 nedeni arasındadır(45). Ülkemizde ise anne ölümleri nedenleri arasında ikinci sıradadır(71,72).

PE, klinik özelliklerine ve başlangıç zamanına göre farklı alt türlere ayrılmaktadır. PE'nin geliştiği gebelik dönemlerine göre tanımlandırıldığı klinik sınıflandırma şunlardır(31,48,63):

1. Başlangıç Zamanına Göre PE(4,63,66):

a. Erken başlangıçlı PE (Early-onset PE): 20–34 GH arasında gelişir. Genellikle daha ağır seyirlidir ve fetal büyüme kısıtlılığı (İUGR), prematürite ve perinatal ölümle ile daha sık ilişkilidir.

b. Geç başlangıçlı PE (Late-onset PE): 34.GH'dan sonra ortaya çıkar. Anne ve fetüs açısından daha hafif seyredebilir, ancak yine de ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Plasental yetmezlikten ziyade, maternal kardiyovasküler faktörler daha ön planda olabilir.

- 34<geç preterm PE<37 GH: Hem maternal hem de fetal risklerin bir arada bulunduğu ara form olarak değerlendirilir. Klinik kararlar açısından zamanlama, doğum şekli ve takip planlamasında özel dikkat gerektirir.
- 37<term PE<42 GH: Gebeliğin son döneminde ortaya çıkan bu form, neonatal prematürite riski taşımadığı için doğumun başlatılması açısından genellikle eşik olarak kabul edilir. Ancak, maternal komplikasyon riski devam ettiğinden yakın izlem ve zamanında müdahale gereklidir.

c. Doğumdan Sonra Gelişen (Postpartum) PE: Normal doğum haftasını aşmış gebeliklerde (>42.GH) Doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde en sık görülür, ancak nadiren 6 hafta sonrasına kadar ortaya çıkabilir. Annede nörolojik belirtiler, hipertansiyon ve organ yetmezlikleri gelişebilir.

PE gelişim süreci hem plasental faktörlerden hem de annenin bağışıklık, kardiyovasküler ve metabolik durumlarından etkilenir. Özellikle erken başlangıçlı PE, aspirin profilaksisi ve risk faktörlerinin dikkatli değerlendirilmesi gereken bir alt gruptur. PE gelişimi, uzun dönemde renal ve kardiyovasküler hastalık açısından, her 3 dönemde de hastalar için artmış risk taşımaktadır(4,48,63).

2. Şiddetine Göre PE(14,66):

a. Hafif (Non-severe) PE: HT ve proteinüri mevcuttur, ancak ciddi organ disfonksiyonu bulguları yoktur.

b. Şiddetli (Severe) PE: Klinik tablo gürültülü ve ciddi boyuttadır:

- Kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg,

- Şiddetli proteinüri (genellikle ≥ 5 g/24 saat),
- Hedef organ hasarı (böbrek, karaciğer, beyin, retina),
- Hematolojik bozukluklar (trombositopeni, hemoliz),
- Fetal komplikasyonlar (IUGR, oligohidramniyos, plasental yetmezlik).

3. Klinik Tablolara Göre PE(14,45,61):

- HELLP Sendromu,
- Eklampsi,
- Aspirin Dirençli PE,
- Superempoze PE.

4. Özel Durumlarla İlişkili PE(61,73):

- IUBK ile birlikte PE,
- Çoğuk gebelikler: PE, ikiz veya üçüz gebeliklerde daha sık görülür,
- Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerde PE sık görülür.

5. Atipik PE:

Ayrıca 20.GH'dan önce hipertansiyonlu ancak proteinürisiz PE veya yukarıda belirtilen sistemik tutulumla ilişkili olduğunda, hipertansiyonsuz proteinürlü PE; atipik PE olarak adlandırılır. Doğumdan 48 saat sonra ilk kez ortaya çıkan PE de bu tanıma dâhil edilebilir. Bu alışılmadık durumların tanı ve tedavi de gözardı edilmemesi gerekir(63). Bu alt türlerin tanımlanması, PE'nin yönetimi ve gebeliğin seyrinin öngörülmesi açısından büyük önem taşır.

2.2.1.2. Preeklampsi ve Eklampsinin Anne ve Bebek Üzerindeki Etkileri

PE tedavisinde, anne ve fetus için gebeliğin daha uzun süre devam etmesinden kaynaklanan risklerle, rahimde fetal olgunlaşmaya ulaşma ihtiyacını dengeleme zorluğu mevcuttur. PE geçiren kadınlar, ileride kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, felç, böbrek yetmezliği, metabolik sendrom ve diyabet nedeniyle ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğundan, daha sonraki yaşamlarında ek sağlık

sorunlarıyla da karşılaşabilirler. Preterm PE geliştiren kadınların yaşam beklentisi ortalama 10 yıl azalır (9).

PE, özellikle erken başlangıçlı olduğunda maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir, doğum komplikasyonlarına bağlı anne ölümlerinin %10-15'inden sorumludur(5,49). Ayrıca fetus için de morbidite nedenidir. Büyüme kısıtlılığı, oligohidroamniyoz, erken doğum riskini arttırmaktadır(48). Bir sonraki gebelikte PE'nin tekrar gelişme ve doğum komplikasyonlarının riski de artmaktadır. Bebekte kardiyovasküler ve renal hastalık gelişme riski de uzun dönemde artmaktadır (48). Bu etkiler akut dönemin ötesine uzanarak kalıcı hasarlara yol açabilir.

a. PE'nin gebe üzerindeki etkileri, Tablo 1'de özetlenmiştir (1,14,45,48,61)

Etkilenmiş Sistem / Alan	Klinik Etkiler
-Kardiyovasküler Sistem	İleri yaşlarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği.
-Böbrek fonksiyon bozuklukları	Glomerüler endotel hasarı sonucu akut böbrek hasarı; kronik böbrek hastalığı.
-Santral Sinir Sistemi	Eklampsi, serebral ödem, iskemik atak, inme ve bilişsel etkilenme riski.
-Metabolik bozukluklar	Metabolik sendrom ve tip 2 diyabet.
-Göz bulguları	Retinal ödem, kanama ve hasara bağlı görme bozukluğu ve kaybı.
-Hemostaz ve Koagülasyon	Karaciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, DIC; kanama eğilimi.

Tablo 1: PE gebe üzerindeki kısa ve uzun dönem etkileri

b. PE'nin bebek üzerindeki etkileri (4,13,14,48,61):

- İUBK,
- Erken doğum,
- Prematürite ve düşük doğum ağırlığı (SGA),
- Fetal distres, oligohidroamniyoz,

- Nörogelişimsel gecikmeler, kronik sağlık problemleri, öğrenme güçlükleri ve metabolik hastalıklar gibi uzun dönem sekeller gelişebilir.

2.2.2. Preeklampsinin Patofizyolojisi

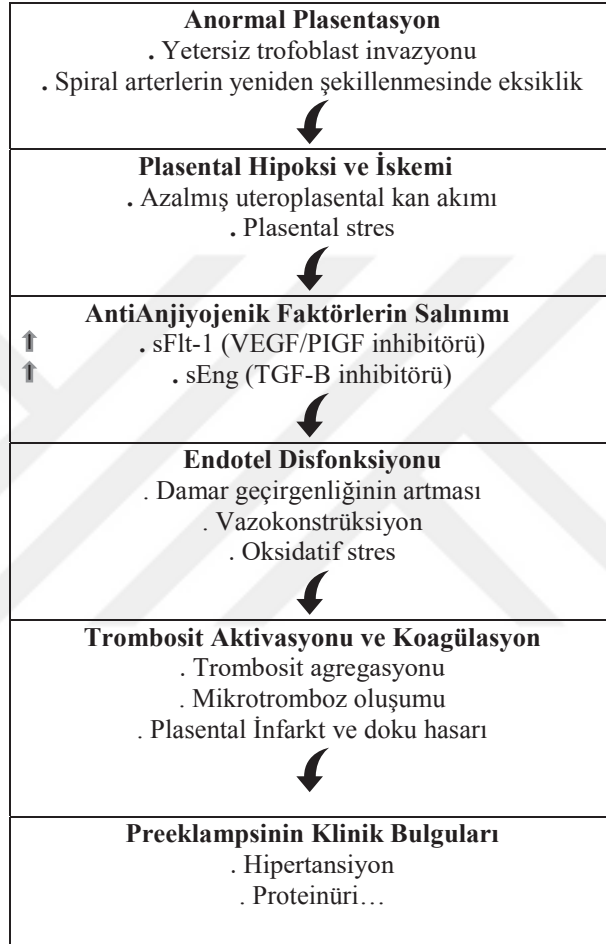
PE'yi önlemeye yönelik tedbirleri belirleme amacıyla önemli miktarda araştırma yapılmış olmasına rağmen, PE gelişme sıklığı son on yılda nispeten değişmemiştir(8). Bunun nedeni, PE'nin altta yatan patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmamış olması olabilir.

PE patofizyolojisinde, plasentanın anormal gelişimi, damarları döşeyen endotel hücrelerin bozulması, bağışıklık sistemindeki dengesizlik, genetik etkenler ve damar oluşumunu düzenleyen maddelerdeki dengesizlik önemli rol oynar(61). Spiral arterlerde trofoblast hücrelerinin yetersiz istilası ve endotel disfonksiyonu başlıca iki mekanizma olarak öne çıkar(8,14). Suboptimal trofoblast istilasının, anjiyojenik ve antiangiyojenik proteinlerin dengesizliğine yol açtığına dair artan kanıtlar; sonuçta yaygın inflamasyon ve endotel hasarı, artmış trombosit agregasyonu ve plasental infarklarla trombotik olaylara neden olduğunu göstermektedir(3,10).

Daha önce birçok çalışma, PE gelişen gebelerde bağışıklık hücresi profillerinde ve inflamatuvar faktörlerde, sağlıklı bireylere kıyasla önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir(3). Bağışıklık hücreleri, iltihap oluşturan maddeler yoluyla PE başlamasını ve ilerlemesini etkileyebilir. CD33+HLA-DR+ hücreler gibi bazı bağışıklık hücreleri, PE ile ilişkili bulunmuştur. Bu hücreler bağışıklık sistemini baskılayarak gebelikte fetusun reddedilmesini engeller(74,75). Gebelikte, fetusun immün toleransı açısından fizyolojik olarak artış gösterebilirler. HLA-DR, bağışıklık hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilen önemli bir MHC sınıf II molekülüdür. Normal gebelikte plasentadaki HLA ekspresyonunun baskılanması bağışıklık toleransı için çok önemlidir. HLA ekspresyonunun artması bu toleransı bozarak, bağışıklık sisteminin fetusu hedef almasına yol açar. Bu durum da PE gelişimine katkı sağlayarak plasenta hasarına ve PE patogenezinin katkısında bulunabilir(74).

CD33+HLA-DR+ hücrelerin sayısındaki artış veya azalma, özellikle: PE dışında, gebelikte immün tolerans, kronik inflamasyon ve kanser mikro çevresi gibi durumlarda da araştırma konusu olmaktadır(75).

PE, belirtileri ortaya çıkmadan çok önce, hamileliğin erken döneminde başlayan anormal trofoblast invazyonuyla gelişir. Normal bir gebelikte trofoblastlar rahim iç yüzeyini istila ederek spiral arterleri yeniden şekillendirir ve bu sayede plasentaya yeterli kan akışı sağlanır. Ancak PE’de, trofoblast hücreleri damar yapısına benzer özellikler kazanamaz ve bu durum spiral arterlerin düzgün şekilde dönüşmesini engeller. Sonuç olarak plasentada yetersiz kanlanma (iskemi) gelişir(13)(67).



Şekil 1: PE Patofizyolojisi, Damar İçi Hasar ve Pıhtılaşma Kaskadı

PE’de, trofoblastlar endotel fenotipi benimseyemez, bu da bozulmuş trofoblast invazyonuna ve eksik spiral arter yeniden şekillenmesine yol açar(13). Sonuçta oluşan plasental iskemi, çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ve çözünür endoglin (sEng) gibi belirteçlerin kanda artmasına neden olur(13). sFlt-1, damar sağlığı için gerekli olan VEGF ve PlGF gibi büyüme faktörlerini bağlayarak etkisiz hale getirir. sEng ise TGF- β ’yi bağlayarak damarların yenilenmesini engeller. Bu iki maddenin etkisiyle endotel disfonksiyonu, damar daralması, oksidatif stres ve küçük damar tıkanıklıkları (mikroemboli) gibi durumlar ortaya çıkar.

Tüm bunlar, PE'nin tipik belirtileri olan yüksek tansiyon ve organ hasarının gelişimine katkıda bulunur(13,76,77). sEng, normalde endotel hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını başlatan dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 'ye bağlanan ve seviyelerini azaltan bir hücre yüzey ko-reseptörüdür(67,76). Ayrıca, damarlarda zaten var olan stres ya da vücutta azalmış sıvı hacmi gibi etkenler de bu süreci kolaylaştırarak PE gelişimine daha fazla yatkınlık yaratabilir(14).

Ayrıca edinilmiş bazı risk faktörleri (VKİ>30 ve diyabet gibi) için %3,5 risk artışı söz konusudur(14). KHT, kronik böbrek hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, gebelik öncesi diyabet, otoimmün hastalıklar, anne yaşının 35'in üzerinde olması, nulliparite, çoğul gebelikler ve yardımcı üreme teknolojileri PE ile ilişkilidir(14,45,48). PE'nin etyolojisi tam olarak bilinemesi de plasental sorunlar, endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun birleşimi dikkat çekmektedir.

2.2.3. Preeklampsi Risk Hesaplanması

Son yıllarda, PE tahmini için çeşitli biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılanlar şunlardır:

-Plasental Growth Factor (PIGF): Plasental anjiyogenezi destekleyen bir faktörün düşük olması, PE gelişimi ile ilişkilendirilmiştir(78).

-sFlt-1: Antianjiyojenik faktör olup, PE'de düzeyinin arttığı gösterilmiştir(79).

-sFlt-1/PIGF Oranı: Gebeliğin belirli dönemlerinde sFlt-1 ve plasental büyüme faktörü (PIGF) düzeylerinin ölçümünün PE risk değerlendirmesindeki avantajlarını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır(80). Endotelial fonksiyon bozukluğunun, anjiyojenik faktörlerin plasentaldan salınımıyla oluştuğu bilinmektedir(3,61). Normal gebelikte pro-anjiyojenik faktör PIGF ilk iki trimesterde artar ve gebelik sonu yaklaştıkça azalırken; antianjiyojenik faktör sFlt-1 düzeyi gebeliğin erken ve orta devrelerinde stabil kalır, gebelik sonuna kadar kararlı bir şekilde artar(81,82). PE gelişen kadınlarda normal gebeliğe oranla sFlt-1 düzeylerinin daha yüksek ve PIGF düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir(13,76). PE riski olan bir gebede, sFlt-1 yüksek, PIGF düşük ise endotel disfonksiyonu ve plasental hipoksiyi düşündürür. sFlt-1/PIGF oranı, gebelikle ilgili hipertansif bozuklukların farklı türlerinin ayırt edilmesinde de güvenilir bir parametre olabilir. Özet olarak, maternal kanda

immünolojik test yöntemi ile ölçülen PIGF ve sFlt-1 konsantrasyonlarının belirlenmesi PE'de klinik semptomlar, proteinüri ve uterin arter doppler velositometrisine ilave olarak isabetli tanı olasılığını güçlendirir.

-Ürik Asit: PE'de yükselen serbest radikal seviyeleri nedeniyle ürik asit düzeylerinde artış gözlenmektedir(83).

-Doppler Ultrasonografi Bulguları: Uteroplazental kan akımının bozulduğunu gösteren önemli bir non-invaziv yöntemdir(18).

Günümüzde, PE riskini tahmin etmek için geliştirilmiş bazı matematiksel modeller bulunmaktadır. Bunlar arasında en yaygın kullanılanlar şunlardır:

1. Fetal Medicine Foundation (FMF) Modeli: Maternal klinik faktörleri, biyokimyasal belirteçleri (PIGF, PAPP-A) ve uterin arter Doppler bulgularını birleştirerek PE riskini hesaplamaktadır. FMF modeli, 11-14. gebelik haftalarında yapılan ilk trimester taramalarında %90'a varan doğruluk oranları sunmaktadır(84).

2. NICE Kılavuzu: Maternal risk faktörlerine dayalı bir değerlendirme önerir ve özellikle aspirin profilaksisi açısından rehberlik etmektedir(30).

3. PREP Modeli (Preeclampsia Risk Evaluation in Pregnancy): Klinik, laboratuvar ve Doppler verilerini kullanarak PE riskini hesaplayan çok değişkenli bir modeldir(85).

Bu modellerin PE riskini öngörmedeki etkinliği yapılan çalışmalarda doğrulanmış olmakla birlikte, her bir modelin farklı hasta popülasyonları için farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri sunduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda PE risk hesaplanması için ACOG'in önerdiği klinik risk kriterleri kullanılmıştır(28). Yüksek risk kriterlerinden 1 tanesinin veya orta risk kriterlerinden 2 tanesinin varlığı PE açısından yüksek risk olarak kabul edilmekte ve 81-150 mg LDA, tercihen 16. GH altında (12.-16.GH) başlanıp doğuma kadar devam edilmesi önerilmektedir(27,28).

2.3. Preeklampsi Yaklaşım

PE'nin erken teşhisi, korunma ve tedavisi hem anne hem bebek sağlığı açısından son derece önemlidir, ciddi komplikasyonları önlemek amacıyla uygulanan başlıca tedaviler; tromboembolik profilaksi, heparin veya düşük moleküler ağırlıklı

heparin (LMWH) kullanımı, dolaşımın desteklenmesi, kan basıncının kontrol altına alınmasıdır (77).

PE tanımlanmasında proteinüri ve hipertansiyon ana başlıklar olmasına rağmen, sistemik bir hastalık olduğu bir gerçektir. PE ile oluşan vazokonstriksiyon ve mikrotrombüs oluşumu sonucu maternal organlara giden kan miktarı azalır ve çoklu organ disfonksiyonuna neden olur, eş zamanlı olarak, plasenta hipoperfüzyonuna sekonder olarak gelişen fetal komplikasyonlar ve büyüme kısıtlılığı meydana gelir (77). PE'nin güncel yönetim stratejileri, hastalığın tanısına, şiddetinin değerlendirilmesine, antihipertansif tedaviye ve son olarak doğum zamanlamasına karar vermeye dayanmaktadır. Doğum sırasında uygulanan tedavi yaklaşımı; eklampsi nöbetlerini önlemek amacıyla magnezyum sülfat ile nöbet profilaksisini, kan basıncını kontrol altına almak için genellikle hidralazin kullanımını ve sıvı dengesini sağlamak amacıyla uygun intravenöz sıvı tedavisini içerir (28,45).

Eğer PE şiddetliyse ve annenin veya bebeğin hayatı tehlikede ise, tek tedavi doğumun hızlandırılması ve gebeliğin doğumla sonlandırılmasıdır (28).

2.3.1. Aspirin Profilaksisinin Preeklampsiyi Önlemedeki Rolü

İlk aspirin ve PE arasındaki olası bağlantı, 1978 yılında yayımlanan bir vaka raporu tarafından önerilmiştir, ardından 1985 yılında yayımlanan ilk randomize kontrollü çalışmada, LDA'nin PE riskini azaltabileceği önerilmiştir(86). Bu hipotez, daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiş ve aspirin profilaksisinin PE önlenmesindeki etkinliği kanıtlanmıştır(5).

Aspirin, 300 mg'nin altındaki dozlarda, COX-1 enzimini geri dönüşümsüz olarak etkisiz hale getirir, PG veTXA2 üretimini baskılar ve inflamasyonu ve trombosit agregasyonunu inhibe eder(34). Bu etki, aspirinin PE'yi önlemek için kullanışlı olabileceği hipotezine yol açmıştır.

Bireysel hasta verileri meta-analizi, LDA ile PE oranlarında %10'luk bir azalma göstermiştir, ancak sonraki toplu veri meta-analizleri, aspirinin PE oranları üzerindeki doza bağlı bir etkisini ortaya koymuş ve bu etki, ilacın 16.GH'ndan önce başlatıldığı durumlarda maksimum düzeye çıkmıştır(87). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, yüksek riskli gebelerde, 150 mg Aspirinin 16.GH'dan önce başlanması ve

gece alınması durumunda, preterm PE insidansının %62 azaldığını ortaya koymuştur(5). ASPRE verilerinin ikincil analizi, neonatal yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin, özellikle PE nedeniyle 32 haftadan önce doğumlarda azalması nedeniyle, plaseboya kıyasla %68 azaldığını göstermiştir(6) Aspirinin PE'ye karşı koruyucu etkisinin tedaviye iyi uyum sağlayan kadınlarda daha belirgin olduğu düşünülmektedir.

LDA, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler sistemin aterosklerotik hastalıklarında yaygın kullanılmaktadır(7,88). LDA, PE'yi önleyebileceği düşünülen bu etkisini; trombosit agregasyonunu ve kan damarlarının daralmasını önleyerek genişlemesine ve plasentanın daha iyi beslenmesine ve işlev görmesine yardımcı olarak gerçekleştirmektedir.

Aspirin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) sınıfında yer alan ve prostaglandin G/H sentaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) üzerinde etkili farmakolojik bir ajan olarak tanımlanır. Aspirin, klinik kullanımda COX enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe eden tek NSAİİ'dir. Bu özelliği sayesinde trombositlerde TXA2 sentezini kalıcı olarak baskılayarak antitrombotik etki gösterir. Ayrıca, PGI₂ üretimini nispeten daha az etkileyerek vasküler dilatasyonu ve uteroplental kan akımını destekler(22). Aspirin'in bu özellikleri, özellikle PE önlenmesinde LDA profilaksisinin etkinliğini açıklar. Trombosit membranındaki fosfolipaz A2 enziminin aktivasyonu sonrası, araşidonik asit (AA) salınımı artar. COX-1 ve COX-2 izoenzimleri, AA'ten bilinen en güçlü vasokonstriktör ve antiagregan olan TXA2'yi sentezler. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösteren hücrelerde daha fazla oranda bulunur. Aynı zamanda PGI₂ üretimini nispeten daha az etkileyerek, vasküler dilatasyonu ve uteroplental kan akımını destekler. LDA antiagregan etki gösterirken, yüksek doz olan 300 mg ve üzerinde antiinflamatuar özelliği ortaya çıkar(22,34,88,89).

Düşük doz aspirin (LDA), 75–150 mg/gün aralığında, genellikle gebeliğin 11–16. haftalarında başlanarak 36. haftaya kadar kullanıldığında, erken başlangıçlı PE riskini anlamlı düzeyde azaltmaktadır(7,20). Aspirin'in farmakokinetiği gebelikte değişkenlik gösterebilir; oral alımdan sonra hızla emilir, karaciğerde hidrolize olur ve metabolitleriyle birlikte böbreklerden atılır(21,22). FD yanıtta bireysel farklılıklar ve AD gelişimi, özellikle yüksek riskli gebeliklerde tedavi etkinliğini

sınırlayabilmektedir. Bu nedenle aspirin tedavisi, PE'ye yönelik farmakolojik profilaksinin temel taşlarından biri olarak kabul edilmekle birlikte, tedavi yanıtının izlenmesi ve bireyselleştirilmesi güncel araştırma konusudur.

Önceki gebeliğinde PE geçiren kadınlarda PE'nin tekrarlama riski, termde yaklaşık olarak %10 civarındadır, bir kadında HELLP sendromu ve/veya eklampsi dâhil şiddetli PE gelişirse, sonraki gebeliğinde PE gelişimi riski %20 civarındadır(28). HELLP Sendromu; hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni ile seyreden ve tüm gebeliklerin yaklaşık <%1'inde, ağır PE ve eklampsili gebeliklerin %10-20'sinde görülebilen bir sendromdur(63,68). PE gebeliğin ne kadar erken döneminde ortaya çıkarsa rekürrens riski o kadar artar(28,30).

PE önlenmesinde LDA tedavisi, uluslararası kılavuzlar ve randomize kontrollü çalışmalar tarafından önerilmektedir. Tedavinin etkinliği, başlama zamanına göre değişiklik göstermekte olup, optimal zaman aralığı 11–16 GH olarak belirtilmektedir. Aspirin profilaksisine 16. gebelik haftasından önce başladığında, preeklampsi riskini azaltma oranı anlamlı derecede daha yüksektir (Rölatif risk (RR): 0,47; %95 Güven aralığı (GA): 0,34–0,65). Buna karşın, 16. GH'dan sonra başlanan aspirin tedavisinin koruyucu etkisi belirgin olarak azalmaktadır (RR: 0,81; %95 GA: 0,63–1,03). Bu veriler, aspirin profilaksisinin erken dönemde başlatılmasının, özellikle yüksek riskli gebelerde, PE gelişimini önlemede daha etkili olduğunu göstermektedir(7,28,30,31).

Mart 2018'de yayınlanan aspirin kullanımı ile ilgili bir derlemede, 16.GH sonrası 100 mg/gün aspirin kullanımının PE profilaksisinde etkisi olmadığı bildirilmektedir. Buna karşın 16.GH'ndan önce başlanan 100 mg aspirin kullanımı preterm PE riskini %70 azaltmakta olduğu belirtilmektedir(6).

ACOG 2018 komite görüşünde güncel öneri olarak, 81 mg/gün aspirin, 12-28 hafta aralığında, tercihen 36 haftaya kadar kullanılmalı denmektedir(27). Yüksek risk grubunda, 100 mg/gün ve 75-150 mg /gün aralığında da kullanımı mümkün gibi görünmektedir(90–94). LDA dozu hala önemli bir tartışmalı konudur, bununla birlikte, son meta-analiz ve FK çalışmalar, günlük 150 mg kullanımını giderek artan bir kanıtla katkıda bulunarak desteklemektedir(92,95).

PE'nin önlenmesi için LDA profilaksisi başlanan her hastada mutlak fayda gözlenmemektedir. Profilaksinin yarar sağlamadığı hastalarda ek klinik hastalık tablosu veya AD rol oynar.

2.4.Aspirin Direnci

2.4.1.Aspirin Direnci Tanımı ve Tipolojisi

AD, aspirinin standart antitrombotik dozlarında beklenen etkinliği göstermemesi durumudur ve bu durum çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir. AD'nin meydana gelmesiyle ilişkili olabilecek mekanizmalara göre başlıca 3 tip AD tanımlanmaktadır(36,37,39–41,96,97):

1. Farmakodinamik aspirin direnci (FD-AD): Aspirinin COX-1 enzimini inhibe edememesi sonucu ortaya çıkar. Bunun nedenleri arasında şunlar bulunabilir:

- Trombosit Hipereaktivitesi: Bazı bireylerde trombositler, aspirinin inhibe edemeyeceği derecede yüksek aktivite gösterebilir.
- Genetik Polimorfizmler: COX-1 genindeki varyasyonlar, aspirinin bağlanmasını ve etkisini azaltabilir.

2. Farmakokinetik aspirin direnci (FK-AD): Aspirinin emilimi, metabolizması veya biyoyararlanımı ile ilgili sorunlar bu direnç tipine yol açabilir.

- Yetersiz Emilim: Gastrointestinal sistemdeki emilim bozuklukları, aspirinin kana geçişini engelleyebilir.
- Hızlı Metabolizma: Aspirin, karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilerek etkisini göstermeden önce inaktive edilebilir.

3. Klinik AD: Aspirin tedavisi altındaki hastalarda, tedaviye rağmen, önlenmek istenen klinik durumun meydana gelmesidir. Bu durum, FD veya FK dirençten kaynaklanabilir veya aşağıdaki faktörlerle ilişkili olabilir(37,39,41):

- İlaç Etkileşimleri: Aspirin ile etkileşime giren diğer ilaçlar, aspirinin etkinliğini azaltabilir.
- Yetersiz Dozaj: Hastanın ihtiyaç duyduğu dozdan daha düşük aspirin dozları kullanılması, etkinliği azaltabilir.

Direnç Tipi:	Tanım:	Olası Nedenler:
1. Farmakodinamik (FD-AD)	Aspirin, COX-1 enzimini etkili şekilde inhibe edemez.	*Trombosit hipereaktivitesi *COX-1 geninde polimorfizm
2. Farmakokinetik (FK-AD)	Aspirin vücutta yeterli seviyeye ulaşamaz.	*Emilim bozuklukları *Hızlı karaciğer metabolizması
3. Klinik AD	Aspirin tedavisine rağmen klinik olay gelişir.	*İlaç etkileşimleri *Yetersiz doz kullanımı *FD veya FK'ye bağlı olabilir

Tablo 2: AD Tipleri

Aspirin direncinin gelişiminde inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu arasındaki patofizyolojik etkileşimler merkezi bir rol oynamaktadır. Artmış inflamatuvar yanıt, özellikle gebelikte artan sitokin salınımı IL-6 ve TNF- α hem trombosit hiperaktivitesine hem de vasküler endotel fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Endotel bariyerinin bozulması hem prokoagülan faktörlerin artışı hem de vazodilatatör faktörlerin azalmasıyla sonuçlanır. Bu durum trombositlerin hiperaktivasyonuna yol açar ve LDA'nin irreversibl COX-1 inhibisyonu yoluyla baskılamaya çalıştığı TXA2 üretiminin alternatif yollardan devam etmesine neden olabilir(34,41). Ayrıca, inflamatuvar ortamda COX-2 ekspresyonunun artması ve aspirine karşı FD yanıtın zayıflaması, aspirin direncinin moleküler temelini oluşturur. Bu üçlü etkileşim, aspirin tedavisinin FD yanıtını olumsuz etkileyerek, özellikle PE riski yüksek gebelerde profilaksinin başarısız olmasına neden olabilir. İnflamatuvar, vasküler ve hematolojik sistemlerin birlikte değerlendirilmesi, tedavi etkinliğini artıracak daha kapsamlı yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

2.4.2. Aspirin Direncinin Ölçülmesi

FD-AD ve FK-AD ölçülebilir biyobelirteçlerdir ve PE, kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlar için önemlidir. FD-AD, aspirinin COX-1 inhibisyonuna karşı beklenen trombosit agregasyonunu sağlayamaması durumudur. Bu durum, TXB2, PFA-100(Platelet Function Analyzer-100), VerifyNow ve LTA (Light Transmission Aggregometry) gibi trombosit fonksiyon testleri ile ölçülebilir. FK-AD, plazma salisilat seviyeleri ve idrarda tromboksan metabolitlerinin ölçümü ile değerlendirilebilir(19,34,37,39–41,95,97–100).

a. Tromboksan B2 (TxB2) Testi: Aspirin TXA2 üretimini inhibe eder. AD olan hastalarda TXA2 üretimi baskılanamaz ve TXA2'nin düzeyi artar. Serumda yüksek TXB2 seviyeleri, FD-AD'ni gösterir. Trombosit fonksiyonunu değerlendirir. AD testinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir.

b. (PFA-100): Tam kan kullanılarak trombosit fonksiyonlarını değerlendirir. Kanama zamanına göre daha duyarlı ve tekrarlanabilir olarak trombosit fonksiyonlarını ölçmektedir. Aspirin alan hastalarda kolajen-epinefrin kapanma zamanı uzamış olmalıdır. Kapanma süresi kısa ise FD-AD mevcuttur.

c. Trombosit Agregasyon Testleri (LTA, Çok Kanallı Optik Agregometri): Aspirinin trombosit agregasyonunu inhibe edip etmediğini ölçer. AD olan bireylerde, trombosit agregasyonu devam eder.

d. VerifyNow Aspirin Testi: Kolay uygulanabilen bir yatak başı testidir. Trombosit agregasyonunu ölçerek aspirin yanıtını değerlendirir. Aspirin Reaction Unit (ARU)> 550 olan bireylerde FD-AD olduğu kabul edilir.

FK-AD, aspirinin emilim, metabolizma veya biyoyararlanım sorunları nedeniyle düşük etki göstermesi durumudur. Bu direnç, plazma salisilat düzeylerinin ölçümüyle değerlendirilebilir.

a. Plazma Salisilat Düzeyleri Ölçümü: Aspirin gastrointestinal sistemden emilir ve salisilik aside metabolize edilir. Düşük plazma salisilat seviyeleri, FK-AD'ni düşündürür. Kötü bağırsak emilimi, hızlı metabolizma veya ilaç etkileşimleri nedeniyle olabilir.

b. İdrarda Tromboksan Metabolitleri (11-dehidro-TxB2) Ölçümü: Aspirin COX-1 üzerinden TXA2 üretimini inhibe eder. İdrardaki 11-dehidro-TXB2 seviyesi, aspirin etkisinin dolaylı bir ölçümüdür. Yüksek 11-dehidro-TxB2 seviyesi, aspirinin biyoyararlanım sorunu yaşadığını gösterebilir. Aspirinin sadece trombositler üzerindeki değil, tüm vücut üzerindeki anjiyojenik ve inflamatuvar etkilerini yansıtır.

AD'nin PE gelişimine etkisi ve bu direnci belirleyen faktörler literatürde yeterince araştırılmamıştır. Yaş, VKİ, genetik faktörler ve eşlik eden komorbiditeler gibi çeşitli parametrelerin AD üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir(24). Bu nedenle, PE profilaksisi amacıyla aspirin başlanan gebelerde dirence etki eden

faktörlerin belirlenmesi, tedavi stratejilerinin optimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

AD; standart dozlarda LDA kullanımında, %8-45 ile %10-40 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir(19,40,41). Tanı araçlarındaki değişkenlikler ve kontrollü randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle farklı şekillerde tanımlanmış bir durumdur. Ve asıl önemi tam olarak bilinmemektedir. Sözü edilen bu çalışmalarda AD, genellikle laboratuvar direnci olarak;

-Kanama zamanının yeterli uzamaması,

-12-HETE (hidroperoksieikosatetraenoik asid, bir arasıdonik asit metaboliti) yapımının azaltılamaması,

-Trombosit agregasyonunun bazal değerinin %20'sinden daha fazla azaltılamaması olarak tanımlanmaktadır(19,100,101).

2.4.3. Aspirin Direncinin Klinik Önemi

AD, aspirinin trombosit agregasyonunu inhibe etme kapasitesinin azalması veya yokluğu olarak tanımlanır. Bu durum, aspirinin beklenen farmakolojik etkilerini göstermediği klinik tablolara neden olur. AD olan bireylerde, tedavi etmesi beklenen hastalık ve durumların riski artmıştır. AD tespit edilen hastalarda, alternatif antitrombotik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekebilir. AD'nin tanınması, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve hastaların klinik sonuçlarının iyileştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

Aspirinle indüklenmiş trombosit inhibisyonunda dozaj farklılıklarının öneminin ve bunun klinik sonuçlara olan etkisi net olarak bilinmemektedir(95). Aspirin'in trombosit agregasyonunu inhibe etme etkisi, dozaj farklılıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ancak, bireyler arası FK ve FD farklılıklar nedeniyle LDA her zaman yeterli trombosit inhibisyonu sağlamayabilir. Bazı çalışmalarda, 150 mg/gün aspirin dozunun, 100 mg/gün doza kıyasla daha etkili TXA2 baskılanması sağladığı gösterilmiştir(20). Bununla birlikte, bu farmakolojik farklılıkların doğrudan preeklampsi, preterm doğum veya İUBK gibi klinik sonuçlara etkisi henüz tam olarak netleşmemiştir(87,92,94,102,103). Bu belirsizlik, aspirin direnci, hasta uyumu

ve tedavi süresi gibi çok sayıda faktörün klinik sonuçları etkilemesinden kaynaklanmaktadır.

Siklooksijenaz enzimi iki ana izoformdan oluşur: COX-1 ve COX-2. COX-1, pek çok hücrede sürekli olarak bulunan ve trombosit agregasyonu, mide mukozasının korunması ve renal kan akımı gibi fizyolojik süreçlerde görev alan yapısal bir enzimdir. COX-2 ise genellikle inaktif olup, inflamatuvar uyarılar sonucunda indüklenerek prostaglandin üretimini artıran bir enzimdir. Bu nedenle COX-1 trombosit fonksiyonlarıyla, COX-2 ise inflamasyonla ilişkilidir. Aspirin düşük dozlarda COX-1'i inhibe eder ve böylece TXA2 üretimini baskılayarak antitrombotik etki oluşturur. Trombositler nükleus içermediğinden COX-1 inhibisyonu bu hücrelerin ömrü boyunca (yaklaşık 8–10 gün) sürer. Buna karşın, selektif COX-2 inhibitörlerinin trombositler üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Aspirinin bu farmakolojik özelliği, PE gibi trombosit aktivasyonu ile ilişkili gebelik komplikasyonlarında düşük doz kullanımının temelini oluşturur(22,89,99).

Mevcut literatürde AD, genetik polimorfizmler, ilaç etkileşimleri, gebedeki comorbid durumlar, platelet aktivasyonundaki bireysel farklılıklar, tedaviye uyum eksikliği, ileri anne yaşı, obezite, diyabet gibi çoklu faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Tüm açık kanıtlara rağmen, önemli sayılabilecek oranda hastanın standart dozda aspirinden fayda görmeyebileceğine dair yayınlar artmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için etik kurul onayı Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (26.10.2023, Karar No: 146) alınmıştır. Tek merkezli bir çalışma olarak tasarlanmış, retrospektif kohort yöntemi kullanılmıştır. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne 01.07.2013 ile 01.07.2023 tarihleri arasında gebe olarak başvurmuş, takip edilmiş ve doğumu gerçekleştirilmiş 19-45 yaş arası gebeler dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 19-45 yaş aralığında, PE/E riski olan, LDA başlanmış gebeler,
- Gebelik takibi ve sonlanmasının, çalışmanın yapıldığı hastanede sonuçlandığı gebelikler.

Çalışmadan hariç tutma kriterleri,

- Ciddi fetal anomali saptanan gebelikler,
- Gebelik öncesinde aspirin tedavisine başlamış olanlar,
- Aspirin alerjisi veya duyarlılığı bulunan hastalar,
- Von Willebrand hastalığı gibi koagülopati öyküsü olan bireyler,
- Peptik ülser tanısı olanlar veya uzun süreli NSAİİ kullananlar,
- Preeklampsi profilaksisi dışında aspirin endikasyonu olan hastalar (örneğin; kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı),
- Aktif heparin tedavisi alan bireyler,
- Kanama bozukluğu öyküsü olanlar,
- Restorasyon veya pandemi dönemine bağlı eksik tıbbi kaydı bulunan vakalar,
- Çalışmanın dahil edilme kriterlerine uymayan olgular.

Tüm gebelerin dosyalarının bir bölümü basit rastgele seçim yöntemiyle belirlenerek, matbu ve elektronik ortamda taranmıştır. Hastanenin 2013-2019 yılları arasında gerçekleştirilen restorasyon ve renovasyon nedeniyle hastanenin kapasitesinin düşürülmesi, kabul edilen hasta sayısında azalmaya yol açmış, 2013-2016 yılları için sadece acil doğum ve dış merkezlerden yönlendirilen komplike doğumların hastaneye kabul edilmesi ve görece yüksek PE yüzdesine sebep olmuştur. Ayrıca pandeminin başladığı 2020 ve 2021 yılları hasta sayısı ve PE açısından bir dalgalanmaya sebep olduğu görülmektedir. Hastanın demografik bilgilerinin yer aldığı hemşire formlarının bu tarihten sonra elektronik ortama kaydedilmesi süreci başlamıştır. Muhtemelen hastayla temastan kaçınmanın yol açtığı bu süreç geçiş aşaması olarak bazı dosyalama eksikliklerine de sebep olmuştur. Tüm bu nedenlerle çalışmamızda matbu dosyaları Ocak 2018 ile Mayıs 2023 tarihleri arasındaki doğum dosyaları taranarak yapılmıştır. Arşiv görevlisinin rastgele seçimle verdiği doğum dosyalarının taraması bitirildikten sonra aynı dosya numaraları elektronik ortam kayıtlarından tekrar taranmıştır. PE riski taşıyan hastalar, ACOG uygulama kılavuzunda tanımlanan yüksek risk kriterlerinden birini veya birden fazla orta risk kriterini karşıladığında değerlendirilmiştir(28).

A. Yüksek risk kriterleri:

1. PE öyküsü
2. KHT
3. DM tip 1 ve 2
4. Otoimmün hastalıklar
5. Çoğul gebelik
6. Kronik böbrek hastalığı

B. Orta risk kriterleri:

1. Obezite, VKİ = 30 veya daha yüksek olan gebeler,
2. Kronik böbrek hastalığı,
3. Ailede PE öyküsü (özellikle anne veya kız kardeş),

4. 35 ve üzeri yaş,
5. Sosyoekonomik düzey düşüklüğü,
6. Kötü obstetrik öykü.

Hastalar öncelikle, PE profilaksisi kriterlerini karşılayan 2 gruba ayrılmıştır: LDA profilaksisi almasına rağmen PE ile sonlanan ve sonlanmayanlar. PE ile sonlanan grup, alt gruplara ayrılarak incelenmiştir: PE risk faktörlerinin varlığı ve AD arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığı istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir.

ICD-10 sınıflandırma sistemine göre gebeliğe bağlı HT kodlarına (O10–O16) sahip gebelik vakaları çalışmaya dâhil edilmiştir(104,105).

- O10 – Gebelikten önce mevcut olan HT’un gebelik, doğum veya lohusalığı komplike etmesi,
- O10.0 – Esansiyel (primer) HT,
- O10.1 – Sekonder HT,
- O10.2 – Renal hastalıkla ilişkili HT,
- O10.3 – Kardiyovasküler hastalıkla ilişkili HT,
- O10.4 – Endokrin hastalıklarla ilişkili HT,
- O10.9 – Belirtilmemiş pre-gestasyonel HT,
- O11 – PE ile birlikte olan pre-gestasyonel HT,
- O11 – PE’nin eklendiği kronik HT,
- O12 – Gebelikte HT olmaksızın ödem ve proteinüri,
- O12.0 – Gebelikte ödem,
- O12.1 – Gebelikte proteinüri,
- O12.2 – Ödem ve proteinüri bir arada (HT’suz),
- O13 – Proteinürisi olmayan GHT,

- O13 – Hafif-orta derecede GHT (proteinürisiz),
- O14 – PE,
- O14.0 – Hafif PE,
- O14.1 – Şiddetli PE,
- O14.2 – HELLP sendromu,
- O14.9 – Belirtilmemiş PE,
- O15 – Eklampsi (nöbetle seyreden PE formu),
- O15.0 – Gebelikte eklampsi,
- O15.1 – Doğum sırasında eklampsi,
- O15.2 – Lohusalıkta eklampsi,
- O15.9 – Zamanı belirtilmemiş eklampsi,
- O16 – Belirtilmemiş maternal HT,
- O16.1 – Tanımlanamayan veya sınıflandırılmayan HT,
- O16.2 – Belirtilmemiş maternal HT, birinci trimesterde,
- O16.3 – Belirtilmemiş maternal HT, ikinci trimesterde,
- O16.4 – Belirtilmemiş maternal HT, üçüncü trimesterde,
- O16.5 – Belirtilmemiş maternal HT, doğumu komplike eden,
- O16.9 – Belirtilmemiş maternal HT, trimester belirtilmemiş.

Gebelik sonu VKİ'nin 30 ve üzeri olması, obezite olarak kabul edilir. Gebelik sonundaki VKİ'ne göre obezite değerlendirilmesi yapılmıştır.

Diyabet hastalığı, klinik olarak 4 kategoride değerlendirilir(106):

1. Tip1 DM (insülin bağımlı, çocuklukta başlayan).

2. Tip2 DM (insülin bağımlı olmayan, yetişkin çağda başlayan).

3- Diğer spesifik Diyabet tipleri (genetik, ilaç, kimyasal).

4- Gestasyonel Diyabet Mellitus (GDM)

Gebelikle birlikte görülen diyabetin yaklaşık %90'ını GDM oluşturmaktadır, bu nedenle taradığımız hasta dosyalarında, özellikle TİP 1, Tip 2 olarak belirtilmediği sürece DM tanı kaydı tespit edilen tüm gebelerde GDM olarak kayda geçirilmiştir.

AD, genellikle laboratuvar veya klinik olarak sınıflandırılmıştır(37)(97,99). Laboratuvar AD, genellikle trombosit inhibisyon terapilerine rağmen trombosit aktivitesinin devam etmesi olarak ölçülür(40,107). AD, COX-1 ve COX-2 genlerinin ve tromboksan sentazın polimorfizmleri aracılığıyla biyokimyasal ve genetik seviyede meydana gelir. Klinik AD, tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır; önlenmek istenen olayın, aspirin tedavisine rağmen meydana gelmesidir(40,96). Çalışmamızda klinik direnç tanımı kullanılmıştır.

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda istatistik analizleri için Jamovi yazılımı (Versiyon 2.3) ve R programlama dili (Versiyon 4.4.1) kullanılmıştır; tanımlayıcı ve çıkarımsal (hipotez testleri ve regresyon analizi) istatistiksel yöntemlerden yararlanılmıştır. Yapılan istatistiksel testlerde anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak atanmıştır.

Tanımlayıcı istatistik analizinde, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sürekli değişkenler için normal dağılıma uyanlarda ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda medyan, minimum, maksimum ve 1. ve 3. persantiller veri metrikleri olarak kullanılmıştır. Tanımlayıcı verilerin görselleştirilmesi için de kategorik veriler için çubuk grafiği, sürekli normal dağılmayan veriler için kutu bilyik grafiği kullanılmıştır.

Klinik olarak araştırılan açıklayıcı değişkenin, cevap değişkeni kategorileri arasındaki farkı araştırmak için Hipotez testleri kullanılmıştır. Hipotez testleri 2 ayrı grupta gerçekleştirilmiştir:

1. AD için belirlenen açıklayıcı değişkenler, ayrı ayrı Hipotez testleri ile değerlendirilmiştir.

2. Gebelikte PE için belirlenen açıklayıcı değişkenler, ayrı ayrı hipotez testleri ile değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenler için Ki-Kare Analizi yapılmıştır ve beklenen hücre örneklem sayılarına göre Süreklilik Düzeltmesi uygulanmıştır veya Fisher Exact Test kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için parametrik test varsayımlarını karşılayan değişkenlerde Student-T Test kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarını karşılamayan değişkenler de Mann Whitney U test kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarının kontrol edilmesinde, verilerin normallik dağılımı ve varyans homojenliği test edilmiştir. Normallik dağılımını test etmek için Shapiro Wilk Test varyans homojenliği test etmek için ise Levene Testi kullanılmıştır.

Cevap değişkeninin açıklayıcı değişkenlerle açıklayabilmek ve bu açıklanabilirliğin seviyesini ölçmek için regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. AD ve gebelikte PE için 2 ayrı Binominal Lojistik Regresyon uygulaması yapılmıştır. Binominal Lojistik regresyon uygulamalarına başlamadan önce veri kaybına önlemek için eksik verilere, 2 ayrı uygulamada ayrı ayrı olacak şekilde veri imputasyonu uygulanmıştır. K-En Yakın Komşu (KNN) yöntemiyle Veri imputasyonu uygulanmıştır. K=5 olarak alınmış, uzaklık ölçümü olarak GOWER uzaklığı (gower distance) kullanılmıştır. İki ayrı Binominal Lojistik Regresyon uygulamasında, model uyum ölçüsü olarak 4 ayrı metrik incelenmiştir. Her model için sapma (deviance), Akaike Bilgi Kriteri (AIC), McFadden'in R²'si ve Cox & Snell R²'si rapor edilmiştir. Ayrıca modelin boş modelden daha iyi bir uyum sağlayıp sağlamadığını göstermek için olabilirlik oran testi yapılmıştır. Her bir açıklayıcı değişken için Model Katsayıları, Standart Hataları, Z-Değerleri, P-Değerleri, Odds Oranları ve Odds Oranlarının %90 Güven Aralıkları belirtilmiştir. Binominal lojistik regresyon varsayımı olan çoklu doğrusal bağlantı (multicollinearity) kontrolü için VIF (Varyans Şişirme Faktörü) ve Tolerans testleri uygulanmıştır.

İki ayrı binominal lojistik regresyon uygulamasının model tahmin performans başarısını ölçmek için Alıcı İşletim karakteristiği eğrisinin altındaki alan (AUROC) değerleri hesaplanmıştır. Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) Eğrisi ile de görselleştirilmiştir. Binominal lojistik regresyon denklemi ile hesaplanan olasılık değerinin farklı eşik değerleri (response variable cut-off) için ROC Eğrisi Eşik Değerleri Grafiği gösterilmiştir. Bu grafikteki özgüllük ve duyarlılığın kesiştiği nokta için doğruluk (accuracy), özgüllük (specificity) ve duyarlılık (sensitivity) model tahmin performans metrikleri de hesaplanmıştır. Belirlenen eşik değeri (cut-off) için tahmin edilen değer ve gözlemlenen değer sınıflandırma tablosu oluşturulmuştur.

4.BULGULAR

PE/Eklampsi oluşumu riski yüksek gebelerde başlanan LDA profilaksisine direnci belirleyen faktörlerin araştırılması amacıyla Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivinde toplam 2107 adet doğum dosyası, matbu ve elektronik ortam olmak üzere ayrı ayrı taranmıştır. 2018 ile 2023 yıllarını kapsayan araştırmaya toplamda 1895 gebe dâhil edilmiştir. 212 dosya şu nedenlerle hariç tutulmuştur:

- Doğum sonu ciddi fetal anomali varlığı (16 gebe)
- Kalp kapak hastalığı (11 gebe)
- Kanama hastalığı (15 gebe)
- Heparin kullanımı (107 gebe)
- Adölesan gebelik (14-18 yaş aralığındaki 43 adölesan gebe)
- Çok ileri yaş gebelik (çok ileri yaşa sahip, 46-55 yaş aralığındaki 8 gebe)
- NSAİİ kullanımı (9 gebe)
- Aspirin ve NSAİİ allerjisi (3 gebe)

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş ve doğumu gerçekleştirilmiş gebelerin, çalışan doktorlarıyla yapılan anket çalışmasında ve birebir görüşmelerde, kısa bir değerlendirmeye, hamilelikleri süresince aspirin kullanım oranlarının yaklaşık olarak %5 civarında olduğu saptanmıştır.

Gebelerin yaş ortalaması $29,38 \pm 5,99$ yıl olup, gebelik haftası ortalaması $37,47 \pm 3,36$ GH olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların %39'u (745) PE açısından yüksek risk grubunda yer almıştır. Toplamda 349 PE, 163 aspirin kullanımı, 82 AD (LDA profilaksisi alan gebelerin %50'sinde tedaviye yanıtızsızlık) tespit edilmiştir.

Tablo 3'de çalışmamıza dâhil edilen 1895 gebenin, gebelikte hipertansif hastalıkla ilişkili tanı konmuş gebe sayısı, doğum sonu özelliklerine göre PE, HELLP, Eklampsi gelişim sayıları ve aspirin kullanım, AD sayıları yıllara göre dağılımı

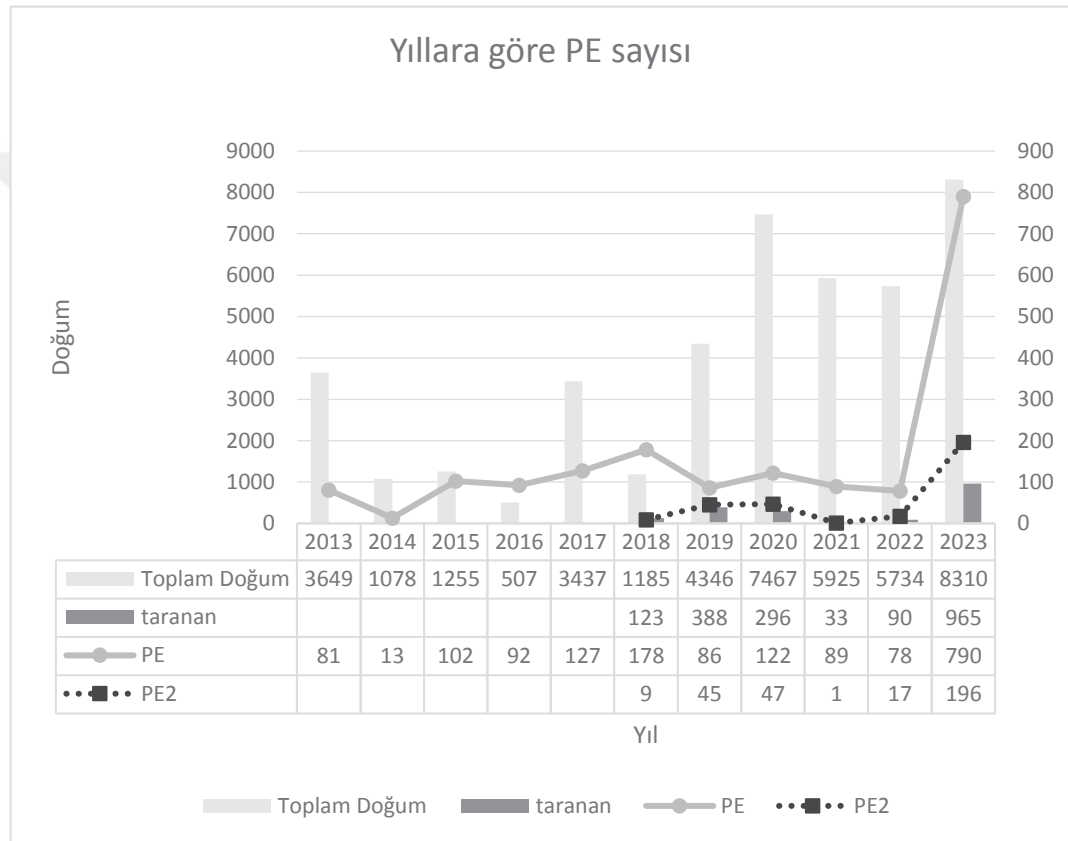
karşılaştırılmıştır. Ayrıca toplam doğum hastası, toplam hipertansif hastalık tanısı almış gebe sayısı, ve doğumda PE ve E gelişen toplam gebe sayısı birarada gösterilmiştir. Özellikle 2023 yılına ait HELLP ve Eklampsi sayılarında tutarsızlık matbu dosyalardan birebir alınan verilerin, arşive servislerden gelen dosyaların elektronik ortama henüz aktarılmamış olmasından kaynaklanmaktadır.

Yıl	Gebe sayısı	PE	HELLP	SPE	A	AD	T*	O10-O16*	tPE*	E*
Taranamayanlar										
2013							3649	382	81	1
2014							1078	42	13	1
2015							1255	322	102	3
2016							507	438	92	2
2017							3437	767	127	5
Dahil edilenler										
2018	123	10	1		2	1	1185	728	178	3
2019	388	50	1	2	23	12	4346	708	86	6
2020	296	51	1		16	7	7467	759	122	2
2021	33	2			3	0	5925	631	89	3
2022	90	20			11	6	5734	950	78	1
2023	965	216	9	12	108	56	8310	963	790	4
Toplam	1895	349	12	8	163	82	42893	6690	1758	31

Tablo 3: Tarama verilerinin yıllara göre dağılımı (PE: Preeklampsi, A: Aspirin, AD: Aspirin Direnci, T: Toplam doğum hastası, tPE: Toplam Preeklampsi, E: Eklampsi, O10-O16: ICD-10 kodlarına göre hasta sayılarını göstermektedir(104,105). *Hastanenin elektronik arşiv ortamından alınan sayılar.

Bu 10 yıllık süreçte yıllara göre bakıldığında doğum ve PE sayısı dalgalanma göstermekle beraber 2018 itibariyle artmaktadır. Şekil 2’de, yıllık toplam doğum ve PE sayıları ile matbu arşivden rastgele seçilerek taranmış doğum dosyaları ve tespit edilen PE sayılarının karşılaştırılması yapılmıştır. Yıllar içinde doğum sayılarında genel bir artış eğilimi görülmektedir. 2013’te yaklaşık 3649 olan doğum sayısı, 2023’te 8310’a yükselmiştir. Bu, hastanenin hasta kapasitesinin arttığını veya bölgedeki doğum oranlarının yükseldiğini gösterebilir. PE sayıları 2013’ten itibaren dalgalı bir seyir izlemiş, bazı yıllarda düşüşler yaşanırken bazı yıllarda yükselmiştir. 2014-2018 yılları arasında diğer yıllara göre daha az doğum sayısı ve PE oranı artışı dikkat çekmektedir.

2013-2022 arasında genellikle 50'nin altında kalan taranan doğum dosyalarındaki PE vakaları, 2023'te kayda değer bir yükseliş göstermiştir. Bu durum, PE'nin daha şiddetli formlarının daha sık teşhis edildiğini veya hastalığın genel sıklığında bir artış yaşandığını gösterebilir. 2023 yılında PE ve tPE sayılarındaki keskin artış dikkat çekicidir. Bunun nedenleri arasında, daha fazla hastanın taranması ve daha iyi tanı koyulması, bölgesel veya çevresel faktörlerde değişiklikler (beslenme, sosyoekonomik durum, sağlık hizmetlerine erişim), gebeliklerde HT ve PE risk faktörlerinin artması olabilir.

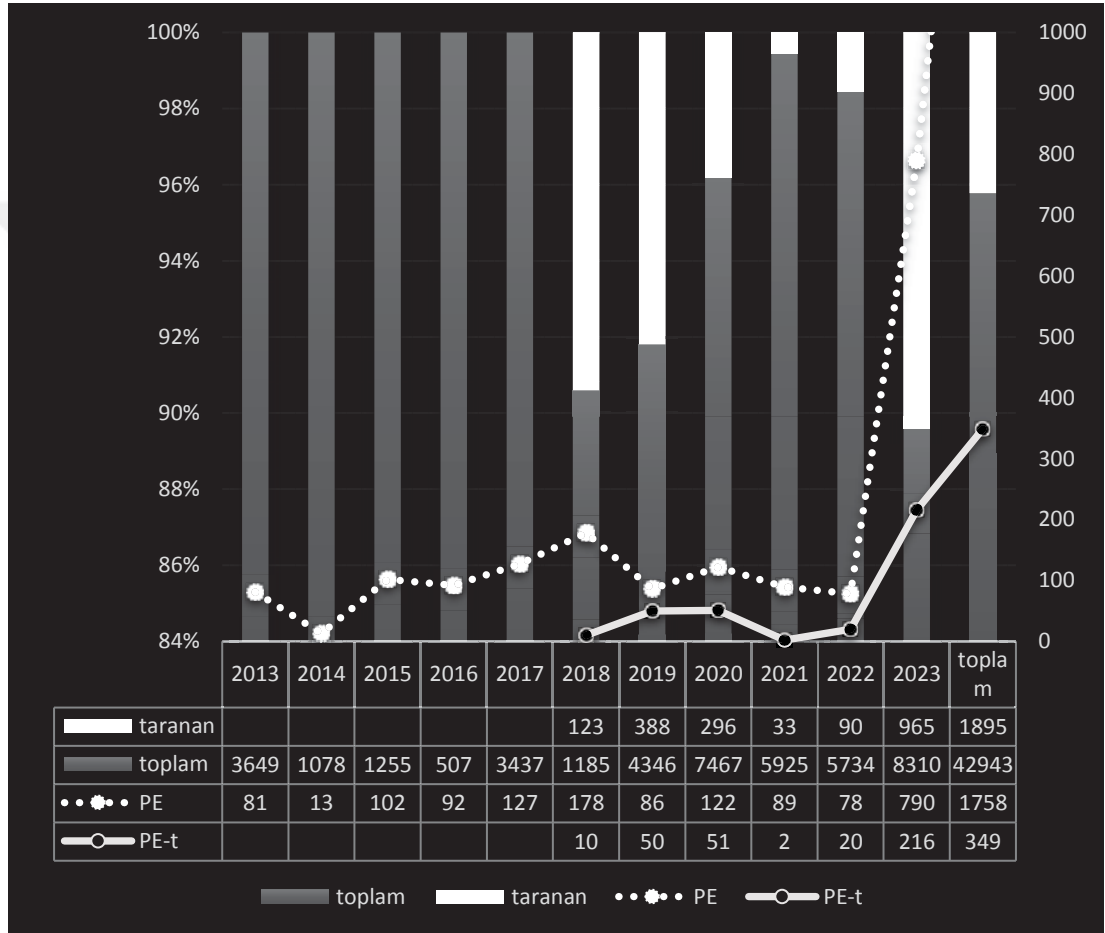


Şekil 2: Toplam doğum, taranan doğum dosyası ve PE yıllara göre karşılaştırılması

2023 yılında ise hem toplam doğum sayısında hem de PE tanısı konulan gebelerde dikkat çekici bir artış var. Bu durum, klinikte PE'ye yönelik farkındalığın artmasıyla açıklanabilir. 2023 yılında belirgin bir vaka artışı gözlemlendiğinden, o yıl spesifik bir dış faktörün (restorasyon ve pandemi bitişi) etkili olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Şekil 3'te, 2013–2023 yılları arasında toplam doğum sayıları, bu doğumlardan taranan olgular, PE tanısı alan toplam olgular ve tarananlar içinde saptanan PE olguları hem sayısal hem de oransal olarak gösterilmektedir. Şekilde ayrıca PE olgularının

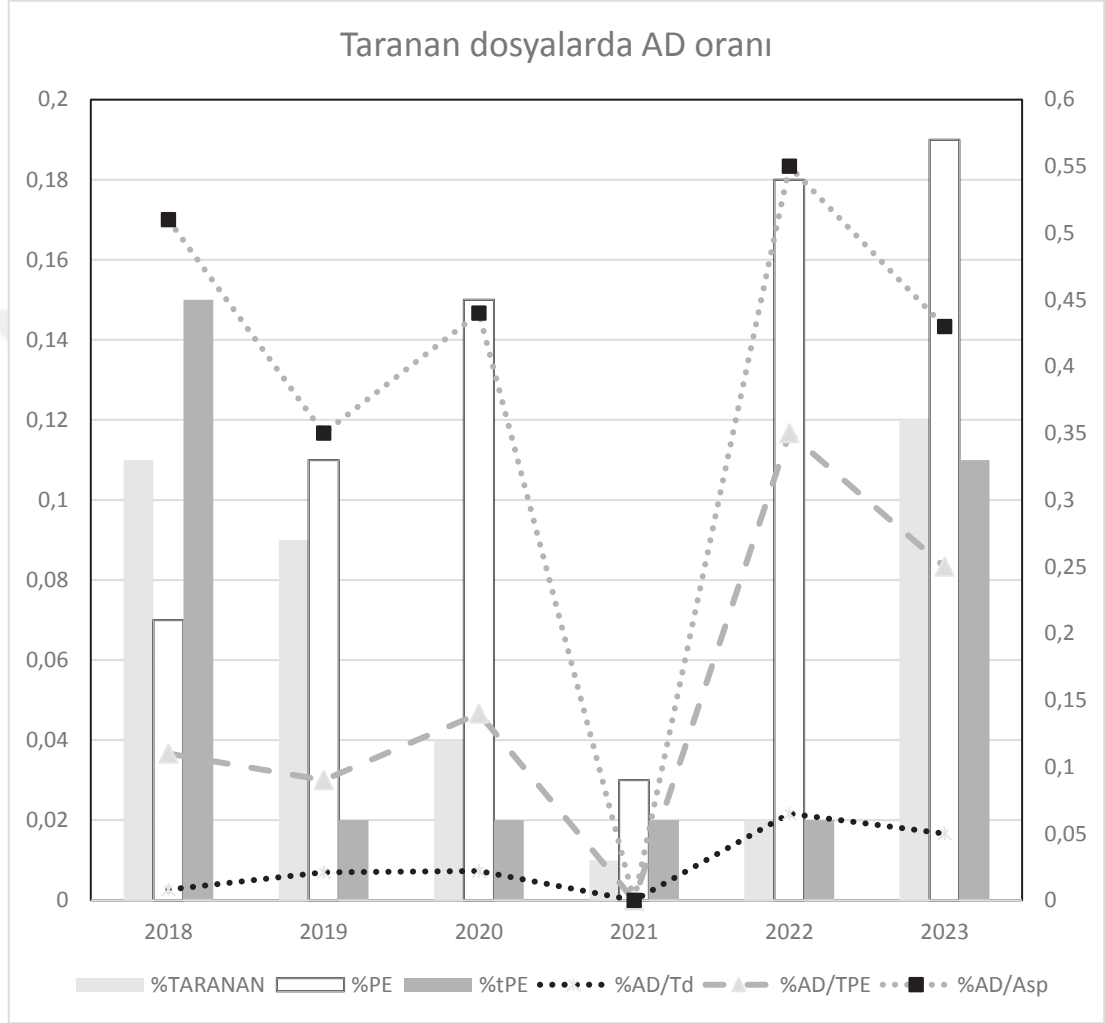
toplam doğum içindeki oranının 2023 yılında artış eğilimine geçtiği görülmektedir. Bu durum, klinikte PE yönelik farkındalık ve tanı oranlarının yükseldiğine işaret etmektedir. Aynı zamanda taranan olgular içindeki tPE oranı da 2023 yılında en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Sonuç olarak, 2023 yılı itibarıyla hem tarama hem de PE tanı oranlarında kayda değer bir artış meydana gelmiştir. Bu da tarama yapılan dosyalardan elde edilen verilerin, genel popülasyondan elde edilen verilerle tutarlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 3: Taranan/ Toplam doğum yüzdesi ve PE sayısı (PE-t: Taranan hasta dosyalarında tespit edilen PE vaka sayısı, toplam: Toplam doğum sayıları, taranan: Rastlantısal yöntemle seçilmiş ve verileri taranmış doğum dosyası sayısı, PE: PE tanısı almış toplam vaka sayısı)

Şekil 4'de, 2018-2023 yılları arasında taranan hasta dosyalarında AD oranlarını ve PE ilişkisini göstermektedir. PE oranları, 2021'de gerilese de yıllar içinde artış eğilimindedir. AD/Td Oranı (AD'nin Toplam Doğumlara Oranı, Siyah Noktalı Çizgi), yıllar içinde küçük dalgalanmalarla artış göstermektedir 2021'de en düşük seviyeye gerilemiş, ancak 2023'te tekrar artış eğilimine girmiştir.

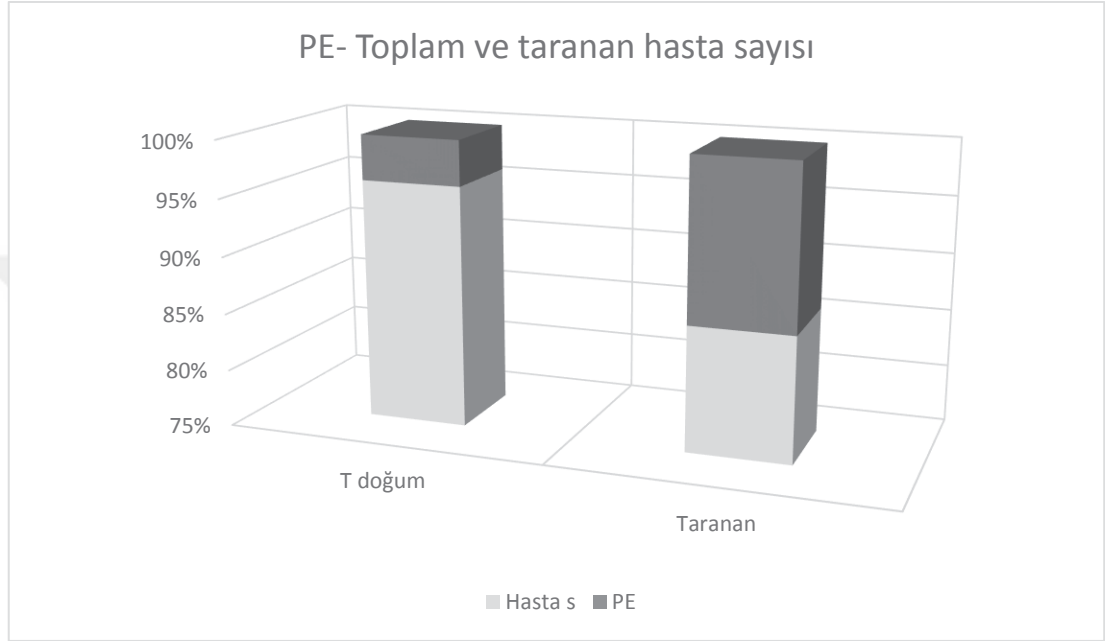
AD/TPE Oranı (AD'nin Toplam PE Vakalarına Oranı, Gri Kesikli Çizgi)
2018'de en yüksek seviyede olup 2019 ve 2020'de azalmıştır. 2021 yılında dip noktaya ulaştıktan sonra 2022'de tekrar zirveye çıkmış, 2023'te ise düşüşe geçmiştir. Bu durum, PE sayısındaki artıştan ve/veya aspirin tedavisinin yaygınlaşması veya hasta uyumunun artmasından kaynaklanıyor olabilir.



Şekil 4: AD oranının toplam doğum ve PE ile karşılaştırılması. (Taranan: Rastgele yöntemle seçilerek taranmış doğum dosyaları yüzdesi, PE: Taranmış dosyalarda tespit edilen yıllara göre PE tanısı almış dosya yüzdesi, tPE: Yıllara göre tanı almış toplam PE vaka yüzdesi, AD/Td: Toplam doğumda AD yüzdesi, AD/tPE: Toplam PE vakasında AD yüzdesi, AD/Asp: Aspirin kullanımında AD yüzdesi)

AD/Aspirin Oranı (%AD/Asp, siyah kareli noktali Çizgi): Aspirin kullanan hastalarda AD'nin oranını göstermektedir. 2018'de en yüksek seviyede olup 2019-2021 arasında azalmış, 2022'de tekrar zirveye ulaşmıştır. 2023'te bu oran bir miktar düşmüştür, ancak halen 2019 seviyesinin üzerindedir. AD'deki bu artış, hasta uyumu iyileşen aspirin kullanımının artmasından kaynaklanıyor olabilir.

2023 yılında hem taranan hasta oranı hem PE oranı hem de AD/Td ve AD/TPE oranları artış göstermektedir. Bu durumun birkaç nedeni olabilir: Daha fazla hasta taranmış ve AD daha sık saptanmış olabilir. PE oranlarında gerçek bir artış yaşanmış veya aspirin kullanımına rağmen bazı hastalarda yeterli koruyuculuk sağlanamıyor veya AD'nin klinik önemine daha fazla vurgu yapılması nedeniyle tanı oranı artmış olabilir.



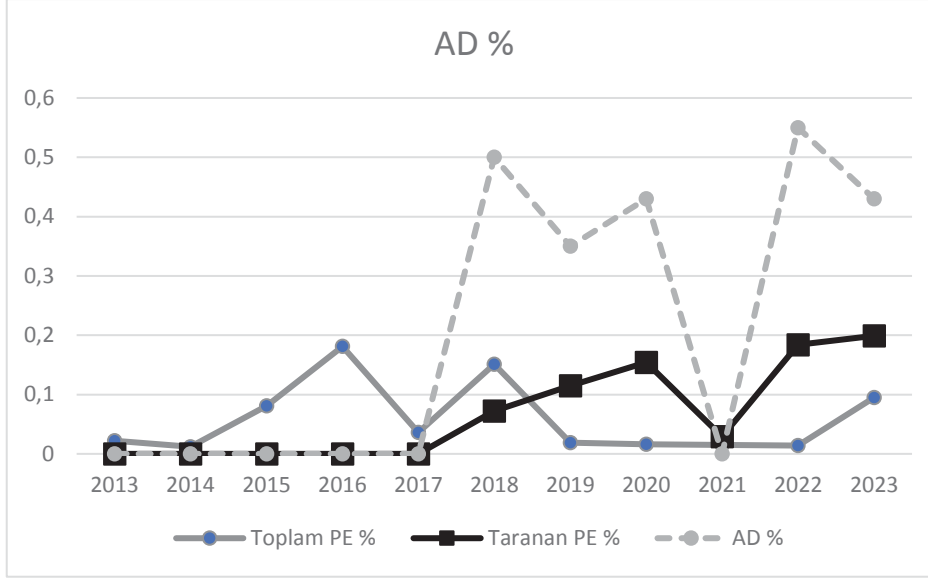
Şekil 5: Toplam Doğum-PE ve Taranan doğum- PE oranları

2013-2023 yılları için dizayn edilen Şekil 5'te, hastanede doğum yapmış gebelerin toplam sayısı 42943, PE sayısı 1758 (%4,09) olduğu gösterilmektedir. 2018-2023 yıllarını kapsayan doğum dosyalarında rastgele yöntemle taranan ve çalışmaya dâhil edilen doğum sayısı 1895, bu dosyalarda tespit edilen PE sayısı 349'dur (%18,41). Özellikle yüksek riskli hasta grubu için 3. Basamak sevk merkezi olan çalışma merkezinde yapılan yenilenme ve arşiv düzenlenmesi nedeniyle kayıtların tam olarak elektronik ortama aktarılmamış olması ve komplikasyon gelişmiş hastaların servislerde daha uzun süre yatış yapılması ve çeşitli nedenlerle dosyaların sisteme henüz girilmemiş olması, PE vakalarının genel popülasyonda daha az rastlandığına dair bir görüntü vermektedir. Ayrıca PE insidansının bölgesel ve dönemsel faktörlere bağlı olarak değişebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Elazığ'da 24 Ocak 2020'de meydana gelen deprem ve 1 Nisan 2020'de Türkiye genelinde yayılan COVID-19 salgınının ardından yapılan bir çalışmada, PE ve ilişkili hastalıkların prevalansının %4,8'den %7,5'e yükseldiği bildirilmiştir(108).

	Toplam Hasta	O10-O16	PE	Eklampsi
2013	3649	42 (%1,15)	13 (%0,35)	1 (%0,03)
2014	1078	322 (%29,87)	102 (%9,46)	3 (%0,02)
2015	1255	438 (%34,90)	92 (%7,33)	2 (%0,02)
2016	767	507 (%66,10)	127 (%16,55)	5 (%0,65)
2017	3437	728 (%21,18)	178 (%5,17)	3 (%0,09)
2018	1185	708 (%59,74)	86 (%7,25)	6 (%0,51)
2019	7467	759 (%10,16)	122 (%1,63)	2 (%0,03)
2020	5925	631 (%10,65)	89 (%1,50)	3 (%0,05)
2021	5734	950 (%16,57)	78 (%1,36)	1 (%0,02)
2022	8310	963 (%11,59)	790 (%9,51)	4 (%0,05)
2023	42893	6690 (%15,60)	1758(%4,10)	31 (%0,07)

Tablo 4: Yıllara göre toplam hasta ve PE, Eklampsi ve O10-O16 tanıli gebe yüzdeleri (O10-O16: Gebelikte hipertansif hastalıklar ICD 10 tanı kodları)

Tablo 4’de dikkat çeken noktalardan biri 2016’da O10-O16 oranı %66,10 gibi çok yüksek bir seviyeye ulaşmış olması ve toplam doğum sayısının oldukça düşük (767) olması; nispeten daha yüksek riskli gebeliklerin hastaneye başvurmuş olabileceğini, hastanenin riskli gebeliklerin yönetiminde uzmanlaşarak daha çok PE vakasını kabul etmiş olabileceğini düşündürmektedir. 2015 yılında PE yüzdesi %7,33 iken 2016’da %16,55’e yükselmesi, bu dönemde, hasta profilindeki değişiklikler neden olmuş olabilir. 2022 yılında PE oranında (%9,5) ve O10-O16 oranında (%11,6) yüksek bir artış vardır. 2023’te toplam doğum sayısında çok büyük bir artış vardır (42.893 doğum). Bu durum 2023’te yüksek riskli gebeliklerin oranının genel doğumlar içerisindeki payının azaldığını gösterebilir. PE tanısı konma kriterlerinde yapılan değişiklikler, bazı yıllarda vaka sayısını artırmış olabilir. 2020-2022 yıllarında artan PE oranları, COVID-19 pandemisinin sağlığa etkilerini yansıtıyor olabilir. Bu veriler, Türkiye’de PE sıklığını değerlendirirken hastaneler açısından değişkenlerin ve sağlık sistemindeki dalgalanmaların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.



Şekil 6: 2018-2023 yılları arasında AD ile toplam ve taranan PE oranlarının karşılaştırılması

Şekil 6’da yıllara göre tespit edilen AD oranları gösterilmektedir. AD 2018 ve 2022 yıllarında belirgin artış göstermektedir. Hasta sayısındaki artış ve daha fazla tarama yapılması nedeniyle AD vakalarının tespit edilme oranı da yükselmiş olabilir. 2021’deki belirgin düşüş dikkat çekicidir. Taranan PE yüzdesi ile AD yüzdesi arasında 2018 ve 2022 yıllarında benzer yükselişler görülmektedir.

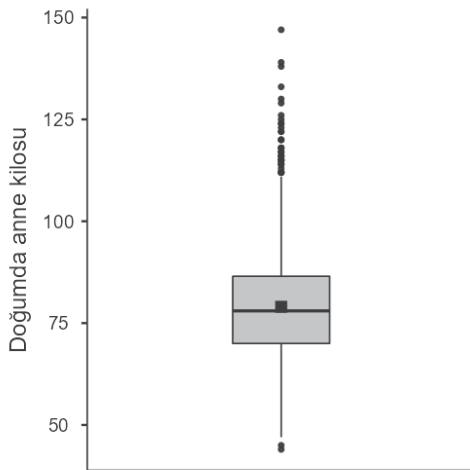
		Min	%25 (Q1)	Medyan	%75 (Q3)	Max	p
Vücut kitle indeksi	Tüm hastalar	19,4	26,81	29,76	33,28	42,97	0,404
	AD var	21,97	27,93	32,59	36,48	48,61	
	AD yok	21,60	27,45	30,44	33,85	42,97	
Doğumda anne kilosu	Tüm hastalar	45	69	78	87	114	0,106
	AD var	58	72	82,5	94,75	126	
	AD yok	53	71,5	79	87	110	
Anne yaşı	Tüm hastalar	19	24	29	34	45	0,211
	AD var	20	27	33	37	43	
	AD yok	21	27	30	36	45	
Doğum haftası	Tüm hastalar	19	26	32	38	43	0,447
	AD var	24	32	36	38	41	
	AD yok	32	36	38	39	41	

Tablo 5: AD ile ilişkili sayısal sürekli değişken faktörler.

Çalışmanın yapıldığı genel popülasyon ile AD’nin olduğu ve olmadığı gruplarda; VKİ, doğumda anne kilosu, doğumda anne yaşı ve doğum haftası değerlerinin karşılaştırılması. Burada tanımlanan hiçbir parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Verileri taranmış 1895 gebenin Medyan VKİ değeri 29.76 olup, bireylerin çoğunun fazla kilolu veya obez olduğunu düşündürmektedir. Q3 değeri 33.28 olduğundan, VKİ'si 30'un üzerinde olan bireylerin oranı yüksektir. Alt sınır sağlıklı kilo aralığında, ancak üst sınır aşırı obeziteyi gösteriyor: maksimum değer (42.97) ciddi obeziteye işaret etmektedir. Bu durum, çalışmadaki bireyler arasında VKİ açısından geniş bir dağılım olduğunu göstermektedir. AD+ ve AD- grupları arasındaki $p=0,404$ bulunmuştur; AD olan ve olmayan bireyler arasında VKİ açısından anlamlı bir fark yoktur. Bu, çalışmadaki gebelerin önemli bir kısmının fazla kilolu veya obez olduğunu göstermektedir. VKİ'nin 3. çeyrek değeri 33.28 (obezite sınırında), doğum kilosunun 3. çeyrek değeri 87 kg'dır. Bu durum, VKİ'si yüksek olan gebelerin doğum kilosunun da yüksek olduğunu ve obezitenin yaygın olduğunu desteklemektedir. Obez gebeler, PE riski açısından yüksek risk grubundadır. Gebelik sırasında aşırı kilo alımı, GDM, HT ve PE ile ilişkilendirilebilir.

Bu bulgular, çalışmada değerlendirilen VKİ, doğumda anne kilosu, anne yaşı ve doğum haftası gibi sayısal sürekli değişkenlerin, AD gelişimiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediğini ortaya koymaktadır ($p>0,05$). Bununla birlikte, doğum kilosu ve VKİ değerlerinin AD grubunda görece daha yüksek seyretmesi, bu değişkenlerin aspirin yanıtı üzerinde potansiyel etkileri olabileceğini düşündürmektedir.



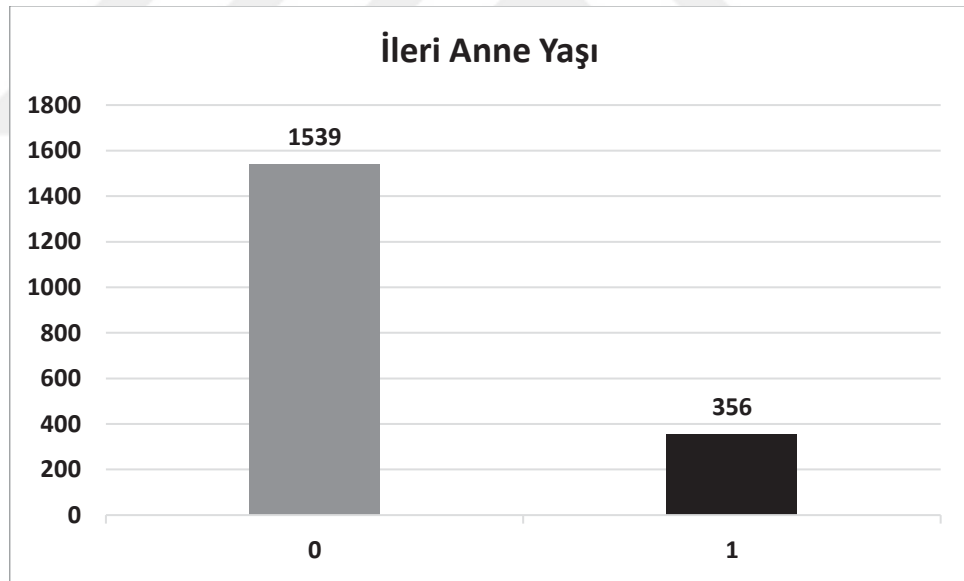
Şekil 7: Doğumda anne kilosunun kutu-bıyık grafiği ile dağılımı

Şekil 7'de, doğumda anne kilosunun dağılımını gösteren kutu-bıyık grafiğine göre, annelerin ortanca doğum kilosu yaklaşık 75 kg olarak saptanmıştır. Kilonun %50'si yaklaşık 68–85 kg aralığında toplanmıştır. Ayrıca, 100 kg üzerindeki değerler

aykırı (uç) değer olarak belirlenmiştir. Bu durum, çalışmaya dahil edilen bazı annelerin doğumda yüksek kiloya sahip olduğunu göstermektedir.

PE, AD ve gebelik komplikasyonları açısından anne yaşı önemli bir değişken olabilir. Çalışmadaki gebelerin yaş ortanca değeri 29'dur. Bu değer, genel popülasyonun çoğunun 25-34 yaş aralığında olduğunu düşündürmektedir. En ileri yaşta doğum yapan anne 45 yaşındadır. İleri yaş gebelikleri, PE, gestasyonel diyabet ve AD açısından önemli bir risk faktörüdür. Çalışmadaki annelerin yaş dağılımı, çoğunlukla 24-34 yaş arasında yoğunlaşmaktadır, ancak hem genç yaş (<24) hem de ileri yaş (>34) gebeliklerinin belirli oranlarda varlığı dikkat çekicidir.

Şekil 8, çalışmadaki annelerin ileri yaş gebelik durumu (≥ 35 yaş) açısından dağılımını göstermektedir. Çalışmadaki gebelerin yaklaşık %18,8'i ileri yaş grubundadır. Bu oran, gebelik sürecinde PE yüksek risk grubunda olan bireylerin de önemli bir sayıda olduğunu göstermektedir. İleri yaş gebelik, PE ve AD açısından yüksek risk grubuna girmektedir.



Şekil 8: İleri Anne Yaşı Dağılımı

		Hasta sayısı	AD var	AD yok	p	OR
A: İleri Anne Yaşı	Var	356	27	21	0,328	1,40
	Yok	1539	55	60		
B: İlk Gebelik	Var	673	16	13	0,564	1,27
	Yok	1222	66	68		
C: Çoğul Gebelik	Tekiz	1841	79	73	0,128	2,89
	İkiz	54	3	8		
D: Abortus Öyküsü	Var	485	32	41	0,311	0,407
	Yok	1410	50	40		
E: PE öyküsü	Var	90	29	22	0,311	1,47
	Yok	1805	53	59		
F: GHT	Var	312	65	12	<0,001	22,90
	Yok	1583	17	69		
G: GDM	Var	318	20	25	0,385	0,72
	Yok	1577	62	56		
H: KHT	Var	42	12	1	0,002	13,70
	Yok	1853	70	80		
I: Obezite	Var	921	53	46	0,404	1,31
	Yok	898	29	33		
J: Sigara	Var	209	7	11	0,329	0,59
	Yok	1661	75	70		
K: İUBK	Var	331	37	13	<0,001	4,40
	Yok	1557	44	68		
L: İUBK Öyküsü	Var	273	29	26	0,741	1,16
	Yok	1622	53	55		
M: IVF Gebelik	Var	35	1	0	0,999	-
	Yok	1860	81	81		
N: Kategori D İlaç	Var	28	4	4	0,999	0,99
	Yok	1867	78	77		
O: Otoimmün Hastalık	Var	348	21	27	0,306	0,69
	Yok	1547	61	54		
P: Kr. Böbrek Hastalığı	Var	9	1	0	0,999	-
	Yok	1886	81	81		
R: Anemi	Var	333	15	24	0,130	0,53
	Yok	1562	67	57		
S: Hipotiroidi	Var	196	8	7	0,998	1,14
	Yok	1698	74	74		
T: Diğer Hastalıklar	Var	280	19	16	0,733	1,23
	Yok	1615	6353	65		
U: Ailede HT/dm öyküsü	Var	90	29	22	0,311	1,50
	Yok	1805	53	59		
V: Proteinüri	Var		72	34	<0,001	9,95
	Yok		10	47		

Tablo 6: AD ile ilişkili kategorik değişken faktörler

A İleri anne yaşına sahip gebelerin, AD gösterme olasılığının, ileri anne yaşına sahip olmayana gebelere göre, %40 daha fazla olduğunu gösterir (OR= 1,40). Ancak İleri Anne Yaşı olan bireylerde AD riski biraz daha yüksek görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=.0,328).

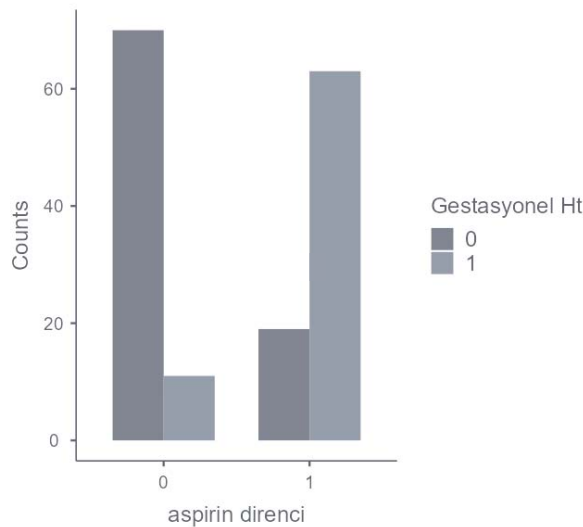
B Bu sonuç, nullipar gebelerin AD geliştirme olasılığının, nullipar olmayan bireylere kıyasla yaklaşık %27 daha fazla olduğunu gösterir (OR= 1,27). Ancak ilk gebeliğin AD ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır (p= 0,564).

C İkiz gebelik yaşayan bireylerin AD geliştirme olasılığının, tekiz gebelik yaşayan bireylere kıyasla yaklaşık 2,9 kat daha fazla olduğunu gösterir (OR= 2,89). Çoğul gebelik ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p= 0,128).

D Abortus öyküsü ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p= 0,311).

E PE öyküsü olan bireylerin AD pozitif olma olasılığı, olmayanlara göre 1,47 kat daha fazladır. Ancak bu istatistik açıdan anlamlı bir ilişki değildir.

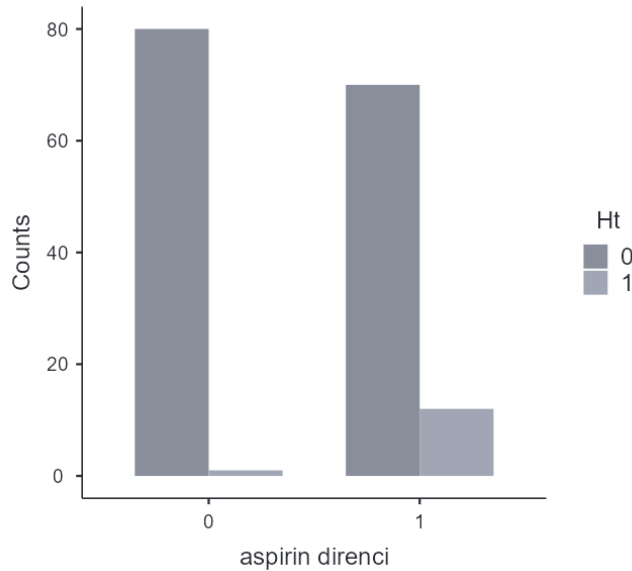
F GHT olan bireylerin AD olasılığı, olmayanlara göre yaklaşık 22 kat daha fazladır. Bu oldukça yüksek bir risk oranı olup, güçlü bir ilişkiyi göstermektedir. GHT ile AD arasında istatistiksel olarak çok güçlü bir ilişki vardır (p<0,001). GHT olan ve olmayan gebelerde AD gelişim riski arasındaki fark 0,638'dir ve bu iki risk oranı arasındaki fark %95 güven aralığında en az 0,52, en fazla 0,755'tir. Güven aralığı dar olduğu için sonuçlar güvenilirdir diyebiliriz. Bu sonuçlar, gestasyonel HT'un AD için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 9: GHT olan ve olmayan gebelerde AD

G Bu tabloya göre GDM ve AD arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. GDM, vasküler disfonksiyon ve inflamasyonu tetikleyerek AD gelişimini etkileyebilir. Ayrıca GDM ve obezite verilerini birlikte göz önüne aldığımızda, her birinin PE riskini arttıran önemli faktörler olmalarına rağmen, hiçbirinin AD üzerinde risk artırıcı direkt bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Obezite doğrudan metabolik sendrom ile ilişkilidir ve GDM riskini artırabilir. Ancak, bu çalışmada bu değişkenlerden hiçbiri tek başına AD riskini anlamlı şekilde artırmamıştır.

H KHT’u olan gebeler, AD geliştirme açısından, olmayanlara göre yaklaşık 13,7 kat daha fazla risk altındadır. KHT’u olan bireylerde AD gelişme riski anlamlı derecede yüksektir ve bu ilişki istatistiksel olarak güçlüdür ($p= 0,0024$).



Şekil 10: Kronik HT hastası olan ve olmayan gebelerde AD

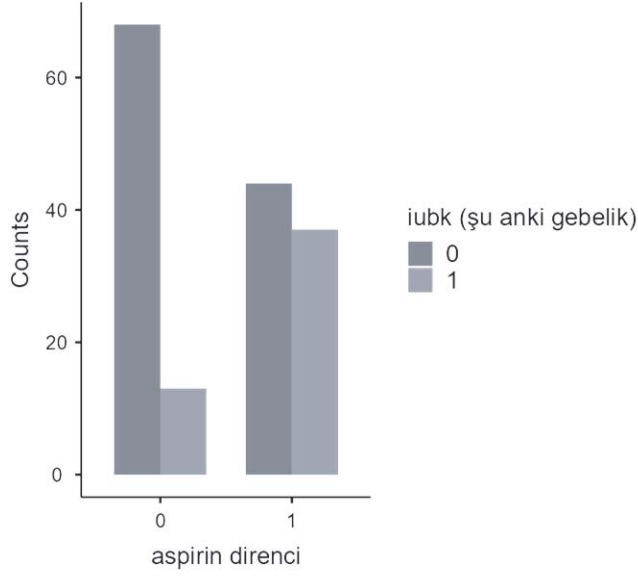
I Obez gebelerde AD görülme sıklığı biraz daha yüksek, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. OR= 1.31 olup, zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir. $p= 0,404$ olduğu için, bu farklılığın tesadüfi olma olasılığı yüksektir. Obezite ile AD arasında bu tabloya göre anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

J Sigara içen ve içmeyenler arasında AD gelişimi açısından anlamlı bir fark gözlenmemektedir (OR= 0,59). OR değeri 1'den küçük olsa da (sigara içen bireylerde AD gelişme riski, içmeyenlere göre biraz daha düşük gibi görünüyor), $p= 0,329$ olduğu için bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

K OR= 4,40 bulunmuştur. İUBK olan bireylerin AD riski, olmayanlara göre yaklaşık 4,4 daha yüksektir. Ayrıca p değerinin çok düşük olması ($p<0,001$), bu ilişkinin rastlantısal olma olasılığının düşük olduğunu gösterir. İUBK ile AD arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu, İUBK'nin AD gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

L İUBK öyküsü olan gebelerde AD görülme sıklığı biraz daha yüksek, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. OR= 1,16 olup, İUBK öyküsü ile AD arasında güçlü bir ilişki olmadığını göstermektedir. Ve $p= 0,741$ olduğu için, bu farklılığın tesadüfi olma olasılığı yüksektir. İUBK mevcut olduğunda AD gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır ve bu ilişki güçlüdür. Ancak, geçmişte İUBK öyküsü olan gebelerde AD gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmamaktadır. Bu, İUBK'nin o anki gebelikte AD gelişimiyle güçlü bir bağlantısı olduğunu, ancak önceki gebeliklerde İUBK öyküsünün mevcut gebelikte AD riskini anlamlı derecede artırmadığını göstermektedir. Şu anki gebelikte İUBK varsa, AD riski belirgin şekilde artmaktadır. Sadece İUBK öyküsü olan gebelerde ise AD riski önemli ölçüde artmamaktadır. Bu nedenle, İUBK varlığı AD açısından daha büyük bir risk faktörüdür.

İUBK olan ve olmayan gebeler arasında AD açısından %34,7'lik bir fark vardır. Güven aralığı (CI= 0,196 – 0,499) dar olduğu için sonuçlar güvenilirdir. İUBK olan gebelerde AD anlamlı derecede daha yüksektir (%74 vs. %39,3). Ki-kare testi ve Fisher's exact testi, bu ilişkinin istatistiksel olarak çok güçlü olduğunu göstermektedir ($p<0,001$). İki grup arasındaki %34,7'lik fark büyük bir etki büyüklüğüne işaret etmektedir. İUBK, AD için güçlü bir risk faktörü olabilir.



Şekil 11: İUBK olan-olmayan gebelerde AD gelişimi

İUBK olan bireylerde AD'nin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, Şekil 11 görsel olarak desteklemektedir.

M İVF gebeliklerde AD sıklığı çok düşük görünmekle beraber, örneklem sayısı çok az olduğundan ve İVF gebeliği olan grupta AD gelişmemiş vaka bulunmadığından istatistiksel olarak güvenilir bir çıkarım yapmak mümkün olmamaktadır. Bu veriye dayanarak, İVF gebeliğin AD riskini artırdığı veya azalttığı söylenemez. Örneklem büyüklüğünün artırılması gereklidir.

N OR= 0,99 ve p= 1,000 olarak hesaplanmıştır. Bu verilere dayanarak, kategori D ilaç kullanımının AD riski üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı söylenemez. İstatistiksel olarak tamamen anlamsız bir ilişki söz konusudur.

O Otoimmün hastalığı olan gebelerde AD gelişme riski, olmayanlara göre %31 daha düşük bulunmuştur (OR= 0,69). OR değeri 1'den küçük olduğu için, otoimmün hastalıkların AD riskini azaltabileceği düşünülebilir, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0,306).

P KBH olan gebelerin sayısı çok az olduğu için bu analiz istatistiksel olarak güvenilir değildir. OR'nin sonsuz çıkması ve p-değerinin 1.0 olması, sonuçların anlamsız olduğunu göstermektedir. Daha büyük bir örneklem ile analiz yapılmadıkça, KBH'nin AD üzerindeki etkisi hakkında kesin bir yorum yapmak mümkün değildir.

R Anemi olan bireylerde AD biraz daha düşük gibi görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. OR= 0,53 değeri, anemi olan bireylerde AD'nin daha düşük olabileceğini düşündürse de $p= 0,130$ olduğu için bu sonucun tesadüfi olma olasılığı yüksektir. Bu veriye dayanarak, aneminin AD üzerinde koruyucu veya artırıcı bir etkisi olduğu kesin olarak söylenemez.

S OR= 1,14 olarak bulunmuştur. Hipotiroidisi olan bireylerin AD pozitif olma olasılığı, olmayanlara göre %14 daha fazla çıksa da bu fark çok küçük olduğu için klinik olarak anlamlı olmayabilir. p değeri 0,05'ten büyük olduğu için ($p= 1,0$), hipotiroidi ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

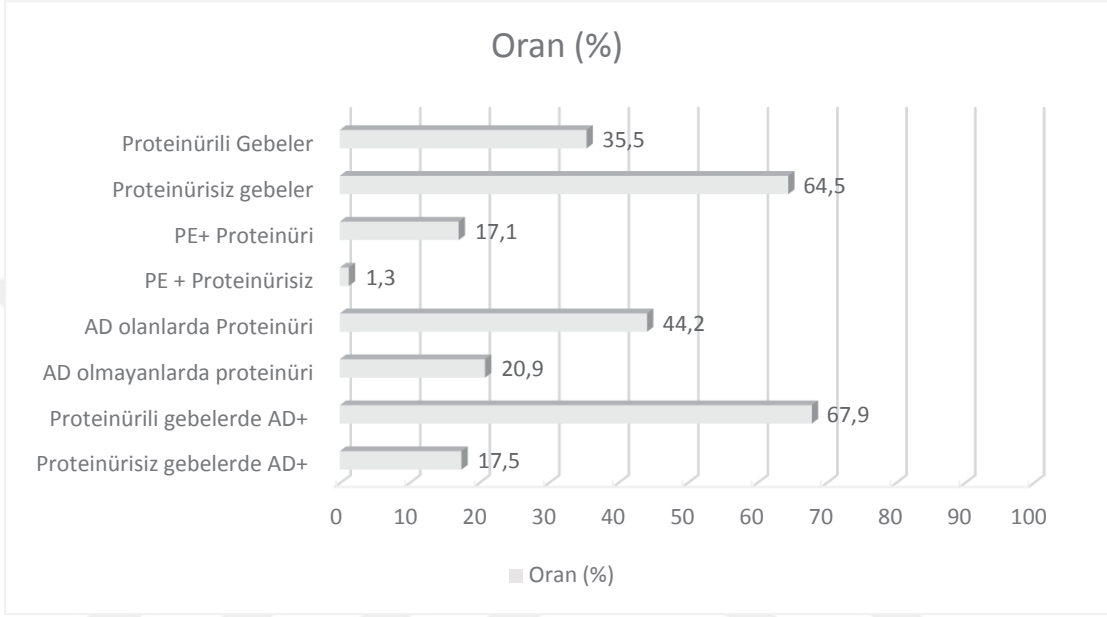
T Diğer hastalıkları olan bireylerde AD biraz daha sık görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. OR= 1.23 olup, hastalığı olan bireylerin AD riskinde küçük bir artış olsa da bu farkın rastlantısal olma olasılığı yüksektir. $p= 0,733$ olması, bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterir.

U Anne ve/veya kızkardeş HT ve/veya DM tanısı olanlarda AD gelişme olasılığı, olmayanlara göre %50 daha fazla gibi görünmektedir (OR=1,50). Ancak bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p= 0,267$). Güven aralığının geniş olması (0,80 – 2,80), örneklem büyüklüğünün artırılması gerektiğini göstermektedir.

V Bu verilere göre, proteinüri olan preeklampitik gebelerde olmayanlara göre AD görülme riski yaklaşık 10 kat fazladır (OR= 9,95). İstatistiksel olarak bu ilişki anlamlıdır ($p<0,001$). Bu güçlü ilişki, AD'nin vasküler endotel disfonksiyonunu artırarak glomerüler geçirgenliği bozabileceğini ve bunun sonucunda proteinüri gelişimini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar PE tanısı proteinüri olmaksızın da konulabilse, klinik pratikte proteinüri PE tanımının klasik ve yaygın bir bileşenidir. Bu bağlamda, aspirin direncinin daha çok proteinürik PE formlarıyla ilişkili olması, AD'nin daha ağır seyreden, renal tutulumun ön planda olduğu PE alt tipleriyle bağlantılı olabileceğine işaret etmektedir. Bu durum, AD'nin PE fenotipini etkileyebilecek potansiyel bir belirleyici olduğunu ve bazı hastalarda standart LDA tedavisinin yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Tablo 7 AD olan ve olmayan gebelerde proteinüri olan ve olmayan vakaların sayı ve toplam vaka içindeki yüzdelerini göstermektedir.

Proteinüri Durumu	Aspirin Direnci	Vaka Sayısı	Toplam İçindeki Oran	Kümülatif oran
Proteinüri yok	Yok	47	%28,8	%28,8
	Var	10	%6,1	%35,0
Proteinüri var	Yok	34	%20,9	%55,8
	Var	72	%44,2	%100,0

Tablo 7: AD – Proteinüri ilişkisi

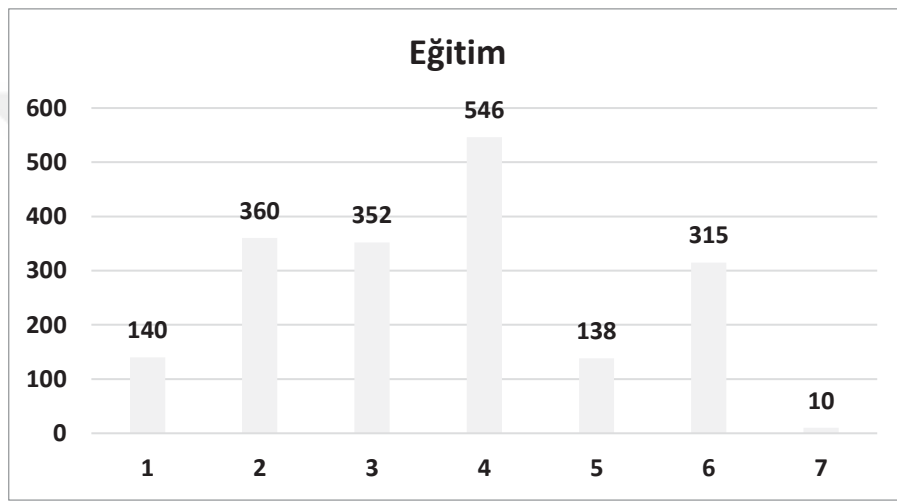


Şekil 12: Proteinüri, PE ve Aspirin Direnci Durumuna Göre Gebe Olguların Yüzdelerik Dağılımı

Şekil 12’te, proteinüri varlığı ve AD ilişkili alt grupların oranları yatay çubuk grafik ile gösterilmiştir.

- Proteinürisiz gebeler %64,5, proteinürlü gebeler %35,5 oranındadır.
- PE ile birlikte proteinüri görülme oranı %17,1, proteinürisiz PE oranı ise yalnızca %1,3 olarak saptanmıştır.
- AD olanlarda proteinüri %44,2 iken, AD olmayanlarda %20,9’dur.
- Proteinürlü gebelerde AD %67,9 gibi yüksek bir oranda görülürken, proteinürisiz gebelerde bu oran %17,5’tir.

Annenin eğitim durumu değerlendirildiğinde (Şekil 13), eğitim düzeyi en yüksek olan grup, önlisans mezunlarıdır (546 kişi). Bu, çalışmaya katılan annelerin büyük bir kısmının meslek yüksekokulu veya 2 yıllık üniversite eğitimi almış olduğunu göstermektedir. İlkokul ve ortaokul mezunlarının sayısı dikkate değerdir. 140 ilkokul ve 360 ortaokul mezunu bulunması, çalışmadaki annelerin bir kısmının düşük eğitim seviyesine sahip olduğunu göstermektedir. Lise mezunlarının sayısı da oldukça yüksektir (352 kişi). Lise mezunları, genellikle sağlık okuryazarlığı açısından orta seviyede kabul edilir. Eğitim seviyesinin düşük olması, PE riski ve aspirin tedavisine uyum açısından önemli bir faktör olabilir.



Şekil 13: Annenin eğitim durumu (0: Eğitim yok, 1: İlkokul, 2: Ortaokul, 3: Lise, 4: Önlisans 5: Lisans 6: Yüksek Lisans 7: Doktora).

37. GH öncesi gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak tanımlanır. Dünya genelinde preterm doğum oranı yaklaşık %11'dir. Preterm doğan bebeklerin büyük çoğunluğu (%84) 32–36. GH arasında, %10'u 28–32. GH arasında, %5'i ise 28. GH'ndan önce doğmaktadır(109).

Doğum haftası	Tüm hastalar	PE gelişimi	P	Aspirin kullanımı	AD	p
GH<28	52	%36,54	p<0,01	%17,31	%11,54	0,144
28<GH<32	79	%48,71		%22,78	%15,19	
32<GH <34	72	%41,67		%16,67	%10,53	
34<GH<37	231	%27,70		%12,11	%6,96	
37<GH<42	1458	%13,58		%5,63	%2,01	

Tablo 8: Doğum haftasına göre tespit edilen hasta sayıları ve aspirin kullanımı, PE gelişme ve AD parametrelerine göre hasta oranları

Doğum haftalarına göre hasta dağılımı ve ilgili klinik parametrelerin incelendiği bu tabloda, GH azaldıkça PE ve AD oranlarının arttığı gözlemlenmektedir.

- PE gelişimi, <28 hafta grubunda %36,5 iken, bu oran 37–42 hafta grubunda %13,6'ya düşmüştür.
- Benzer şekilde, aspirin kullanımı erken gebelik haftalarında (%17,3) daha yüksekken, term gebeliklerde %5,6'ya gerilemiştir.
- AD oranı da en erken doğum yapan grupta (%11,5) daha yüksek iken, geç gebeliklerde (%2,01) en düşük seviyededir.

Doğum haftalarına göre bebekler;

- <28 GH çok erken preterm,
- 28-32 GH: erken preterm,
- 32-34 GH: preterm,
- 34-37 gestasyonel hafta (GH): geç preterm,
- 37-42 GH: term,
- >42 GH: postterm (postmatürite) bebekler olarak tanımlanırlar(110).

İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasındaki farklılık için $p= 0,144$ olup, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Ancak klinik olarak erken doğum yapan gebelerde PE, aspirin kullanımı ve AD oranlarının daha yüksek seyretmesi, bu parametrelerin erken gebelikte daha dikkatle izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak, klinik olarak incelendiğinde AD'nin preterm doğum insidansını artırabileceği gözlemlenmektedir.

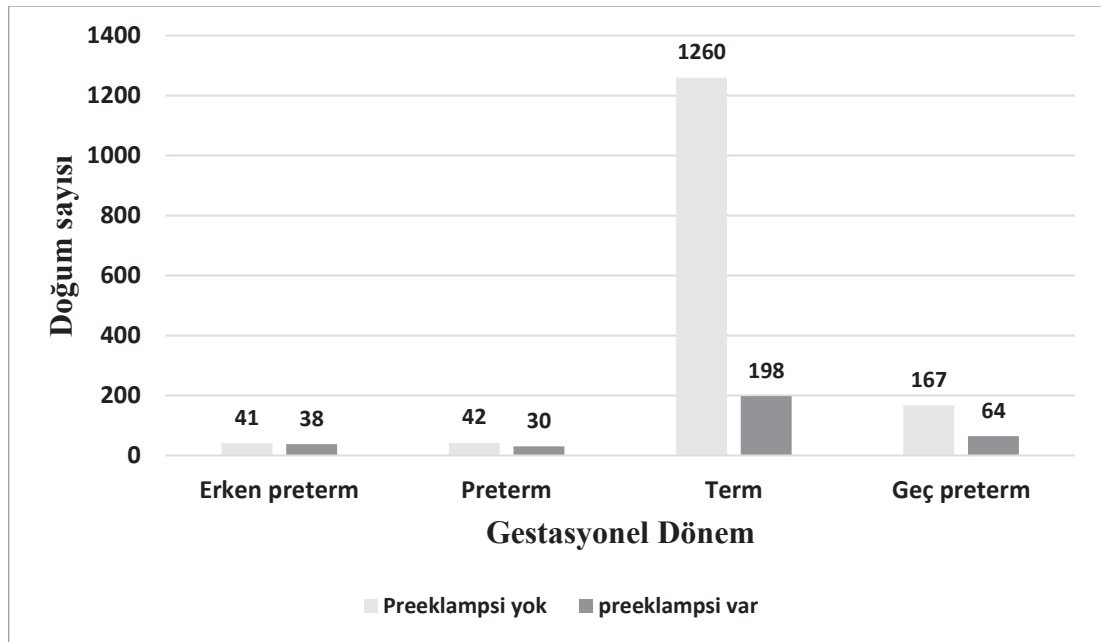
Doğum haftasına göre PE oranları Tablo 8'de karşılaştırıldığında, erken preterm doğumlarda PE vakaları oldukça yüksektir (48,71). Geç preterm doğumlarda PE oranı %27,7'dir. En düşük PE oranı, term gebeliklerde (%13,6) görülmektedir. Doğum haftası ile PE gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). PE, gebelik haftası azaldıkça daha sık görülmektedir. Özellikle erken preterm ve geç preterm doğumlarda PE oranlarının yüksek olması, hastalığın erken doğumla güçlü bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir.

Preterm doğum yapan gebelerde PE, aspirin kullanımı ve AD varlığı Tablo 9’de incelenmiştir. Toplam 435 preterm doğumun yer aldığı grupta, %34,7’inde PE geliştiği, bu durumun preterm doğumla PE arasında güçlü bir klinik ilişkiyi işaret ettiği görülmektedir. Preterm doğum yapan hastaların yalnızca %16,1’inde aspirin kullanıldığı, bu oranın PE insidansına kıyasla düşük kaldığı dikkat çekmektedir. Ayrıca, preterm doğum yapanların %9,9’unda AD tespit edilmiştir.

Veri Grubu	Hasta sayısı	Oran (%)
Toplam preterm doğum	435	22,9
Preterm doğum + PE	151	34,7
Preterm doğum + aspirin kullanımı	70	16,1
Preterm doğum + AD	43	9,9

Tablo 9: Preterm Doğumlarda, PE, AD ve Aspirin Kullanımı İlişkisi

Hasta sayısı gebelik haftası arttıkça artış göstermektedir (Şekil 14). PE gelişen hasta sayısı da GH arttıkça artmakta, ancak GH 37-42 döneminde en yüksek seviyeye ulaşmasına rağmen toplam hasta sayısına oranla görece azalmaktadır. (GH<28’de %36,5, GH 37-42’de %11,5). Aspirin kullanım oranları GH ile birlikte artış eğilimindedir. AD ise aspirin kullanan hastalar arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir. Erken gebelik haftalarında PE gelişme oranı daha yüksekken, 37. GH’sonra PE gelişme ve AD oranı da azalma eğilimindedir.



Şekil 14: Gebelik sonlanmasının gestasyonel döneme göre tanımlandığı gebelerde PE gelişen hasta sayısı

Çok erken preterm doğum oranı dikkate değerdir. 26.GH ve altındaki haftalardaki doğumlardaki oran, gebelik komplikasyonlarının şiddetli seyredediğini göstermektedir. PE ve İUBK gibi durumlar, erken doğum kararının alınmasına neden olabilir.

Çalışmadaki gebelerin yaklaşık %35,5'i ilk gebeliklerini yaşamaktadır. İlk gebeliklerin PE açısından daha yüksek riskli olduğu bilinmektedir. Primigravid anneler, gebeliğe bağlı HT ve PE açısından daha risklidir. Çünkü maternal vasküler adaptasyon ilk gebelikte tam olarak gelişmemiş olabilir. Taranan popülasyonda multipar anneler daha fazla sayıdadır (%64,5).

İkiz gebelikler; PE, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve aspirin kullanımı ile yakından ilişkili bir faktördür. Çalışmadaki gebelerin yalnızca %2,85'i çoğul gebeliktir. Çoğul gebeliklerde PE riski, tekil gebeliklere kıyasla 2-3 kat daha fazladır.

Çalışmadaki gebelerin %25,6'sının (yaklaşık dördte biri) en az bir düşük öyküsü bulunmaktadır. Bu oran, genel popülasyondaki düşük oranlarıyla uyumludur (ortalama %10-25 arasında değişebilir). Önceki gebeliklerinde düşük yaşayan anneler, PE açısından daha yüksek risk taşıyor olabilir.

AD'nin öngörülmesinde etkili faktörleri belirlemek için binomial lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Model, tüm risk faktörlerinin AD gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirerek, AD'ni öngörmede en başarılı faktörlerin; HT, İUBK, PE öyküsü ve doğumda anne kilosu olduğunu belirledi. Modelin uyumluluğu Akaike Bilgi Kriteri (AIC), McFadden R² ve Cox & Snell R² gibi ölçümler kullanılarak değerlendirildi.

Model	Sapma	AIC	R ² (McF)	R ² (C&S)	(χ^2)	(df)	p
Model 1	214	218	0,052	0,069	11,6	1	<0,001
Model 2	199	205	0,119	0,152	26,9	2	<0,001
Model 3	196	204	0,133	0,168	30,0	3	<0,001
Model 4	190	200	0,158	0,197	35,7	4	<0,001

Tablo 10: Lojistik regresyon analizinde test edilen 4 farklı model (Sapma: Deviance, McF: McFadden, C&S: Cox & Snell, (χ^2): Ki-kare, df: Serbestlik Derecesi)

AD'nin öngörülmesinde etkili faktörleri belirlemek amacıyla dört farklı binomial lojistik regresyon modeli oluşturulmuş ve bu modellerin karşılaştırmalı değerlendirmesi yapılmıştır (Tablo 10).

- Model 1: HT değişkeni içerirken,
- Model 2: HT+İUBK
- Model 3: HT+İUBK+PE Öyküsü
- Model 4: HT+İUBK+PE öyküsü + doğumda anne kilosu içermektedir.

Model 1, yalnızca temel değişkeni içeren başlangıç modeli olup, McFadden R² değeri 0,052 ve Cox & Snell R² değeri 0,069 olarak hesaplanmıştır. Modelin açıklayıcılığı sınırlı olmakla birlikte, model genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2= 11,6$; $df= 1$; $p<0,001$).

Model 2’de İUBK değişkenin dahil edilmesiyle modelin açıklayıcılığında anlamlı bir artış gözlenmiş, McFadden R² değeri 0,119’ye, Cox & Snell R² değeri ise 0,152’e yükselmiştir. Modelin anlamlılık düzeyi yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2= 26,9$; $df= 2$; $p<0,001$).

Model 3’te PE Öyküsü faktörünün eklenmesiyle McFadden R² 0,133’ye, Cox & Snell R² ise 0,1680’e ulaşmıştır. Modele katkı sağlayan bu değişkenin eklenmesiyle birlikte sapma (deviance) değeri azalmış (196) ve AIC değeri 204 olmuştur. Bu model de istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2= 30,0$; $df= 3$; $p<0,001$).

PE öyküsü ile AD gelişimi arasındaki ilişki tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,311$, OR= 1,47). PE öyküsü olan bireylerin AD geliştirme olasılığı PE öyküsü olmayanlara göre %47 daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bununla birlikte, PE öyküsünün de dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, modelin genel uyumu oldukça güçlü bulunmuştur ($\chi^2= 35,7$; $df= 4$; $p<0,001$). Model 4, çalışmadaki en iyi uyum gösteren model olarak değerlendirilmiştir. Bu modelde PE öyküsü, diğer değişkenlerin etkileri kontrol edildiğinde anlamlı hale gelmiş ve AD açısından bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Bu durum, PE öyküsünün AD üzerindeki etkisinin tek başına değil, diğer klinik değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıktığını ve potansiyel olarak örtük etkiler barındırabileceğini düşündürmektedir.

Model 4, en fazla değişkeni içeren model olup en yüksek açıklayıcılık düzeyine ulaşılmıştır (McFadden R²= 0,158; Cox & Snell R²= 0,197). Bu modelde sapma değeri en düşük (190), AIC değeri ise 200 olarak saptanmıştır. Model, anlamlı düzeyde daha iyi uyum göstermektedir ($\chi^2= 35,7$; df= 4; p<0,001).

Tek değişkenli analizlerde doğumda anne kilosu ile AD gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak çok değişkenli lojistik regresyon modelinde bu değişkenin istatistiksel olarak anlamlı bulunması, diğer değişkenlerle olan etkileşimleri ve örtük ilişkileri kontrol ettikten sonra ortaya çıkan bağımsız etkisini yansıtmaktadır. Bu durum, doğumda anne kilosunun tek başına AD'ni öngörmeye yeterli olmadığı ancak diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde önemli bir katkı sağladığını göstermektedir. Özellikle regresyon modellerinde, bazı değişkenler yalnızca diğer değişkenlerin etkileri kontrol edildiğinde anlam kazanabilir. Bu etki, istatistiksel olarak "baskılayıcı etki (suppressor effect)" ya da "karıştırıcı(confounding) faktörlerin kontrolü sonrası açığa çıkan ilişki" olarak da adlandırılabilir. Dolayısıyla, doğumda anne kilosunun çok değişkenli analizde anlamlı bulunması, bu değişkenin AD üzerinde dolaylı veya diğer faktörlerden bağımsız bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, modele adım adım yeni değişkenlerin eklenmesi modelin açıklayıcılığını artırmış ve tüm modellerin genel olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Model 4, en yüksek açıklayıcılık oranlarına ve en düşük sapma/AIC değerlerine sahip olması nedeniyle en güçlü model olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar, Model 4'ün AD'ni tahmin etmede en iyi uyumu sağladığını göstermektedir. Bu nedenle Ht, İUBK, PE öyküsü ve doğumda anne kilosunu içeren Model 4, analiz için esas alınmıştır.

Değişken	Tahmini Katsayı	Z	P	OR	Alt GA (%90)	Üst GA (%90)
HT	2,326	2,16	0,031	10,237	1,737	60,329
İUBK	1,761	4,19	<0,001	5,817	2,915	11,609
PE Öyküsü	0,664	1,73	0,084	1,942	1,032	3,658
Doğumda Anne Kilosu	0,031	2,33	0,020	1,032	1,010	1,054

Tablo 11: AD gelişimi için en önemli risk faktörleri: HT, İUBK ve doğumda anne kilosu olduğu görülmektedir. (Tahmini Katsayı: Regresyon katsayısı, Z: Z istatistiği, Alt GA: Alt Güven aralığı, Üst GA: Üst Güven aralığı)

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, AD gelişiminde en güçlü öngörücüler HT, İUBK ve doğumda anne kilosu olarak belirlenmiştir. Hipertansiyon varlığı, AD gelişme riskini yaklaşık 10 kat artırmaktadır (OR= 10,237; p= 0,031), İUBK yüksekliği ise riski yaklaşık 5,8 kat artırmaktadır (OR= 5,817; p<0,001). Doğumda anne kilosundaki her 1 kg artış ise AD riskini %3 oranında artırmaktadır (OR= 1,032; p= 0,020).

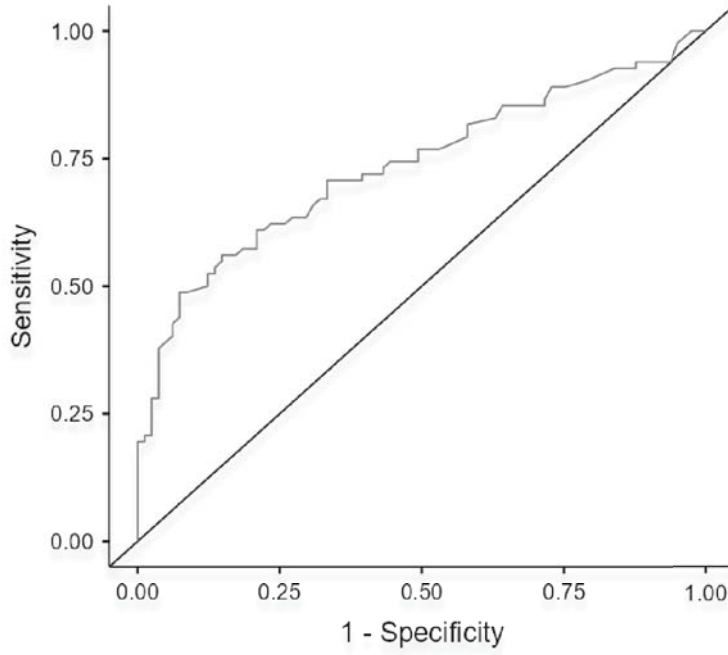
PE öyküsü olan bireylerde AD gelişme olasılığı, PE öyküsü olmayanlara göre yaklaşık 1,94 kat daha yüksektir (OR= 1,942). Bu ilişkinin p değeri anlamlılık sınırında olup (p= 0,084), %90 güven aralığı 1,032–3,658 olarak bulunmuştur. PE öyküsü, istatistiksel olarak tam anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da alt güven sınırının 1'in üzerinde olması ve regresyon modelinde etkili bir değişken olarak yer alması, PE öyküsünün AD için potansiyel bir bağımsız risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Modelin tahmin performansı, Eğri altı alan, doğruluk, duyarlılık ve özgüllük gibi istatistiksel ölçümler ile değerlendirilmiştir (Tablo 12).

Ölçüm	Değer
AUC (Eğri Altı Alan)	0,738 (%73,8)
Doğruluk (Accuracy)	0,675 (%67,5)
Duyarlılık (Sensitivity)	0,671 (%67,1)
Özgüllük (Specificity)	0,679 (%67,9)

Tablo 12: AD'ni öngörme modelinin tahmin gücü

Modelin AD öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde, eğri altında kalan alan (AUC) 0,738 olarak hesaplanmıştır (Şekil 15). ROC bir olasılık eğrisidir ve AUC, ROC eğrisinin altında kalan alanı ifade eder ve 0 ile 1 arasında değer alır ve 1'e ne kadar yakınsa model de bir o kadar başarılıdır. Bu değer, modelin ayırt edici gücünün iyi düzeyde olduğunu göstermektedir. AUC'nin 0,7–0,8 aralığında olması, modelin AD'li bireyleri AD'siz bireylerden istatistiksel olarak anlamlı bir doğrulukla ayırt edebildiğini göstermektedir. Modelin genel doğruluk oranı %67,5, duyarlılığı %67,1, özgüllüğü ise %67,9 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, modelin hem AD tanısı koymada hem de AD dışlama açısından dengeli bir performans gösterdiğini ortaya koymaktadır.



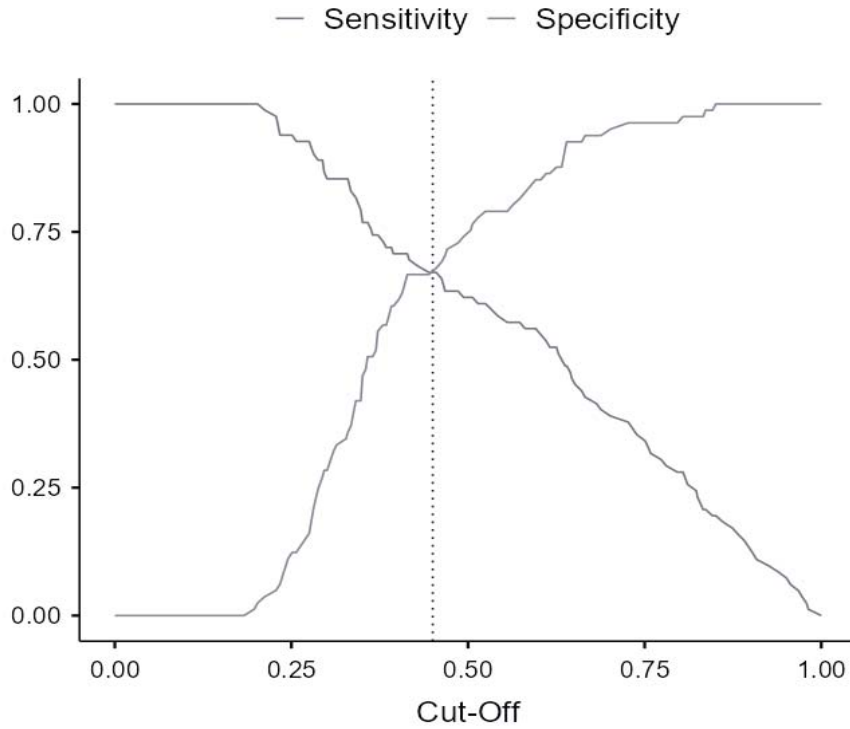
Şekil 15: AD Lojistik Regresyon Modeli AUC ROC eğrisi (ROC Eğrisi: Receiver Operating Characteristic Curve, AUC: Area Under the Curve)

Sonuç olarak, oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modeli, AD'nin öngörülmesinde orta-yüksek düzeyde bir tanı performansı sergilemekte olup, klinik karar destek süreçlerinde potansiyel olarak kullanılabilir niteliktedir.

Bu grafik (Şekil 16), AD veya PE tahmini gibi klinik sınıflandırma problemlerinde en iyi cut-off noktasını belirlemek için kullanılmaktadır. Cut-off= 0,5 civarında duyarlılık ve özgüllük dengelenmektedir, ancak hangi cut-off'un seçileceği, klinik önceliklere bağlı olarak değişebilir. Kesim noktası grafiği, lojistik regresyon p değerinin farklı kesim noktası değerleri için duyarlılık ve özgüllüğün nasıl değiştiğini gösterir. Farklı kesim noktalarında p değerinin duyarlılık ve özgüllük arasındaki dengeyi değerlendirmemize yardımcı olur.

Şekil 16 incelendiğinde, duyarlılık ve özgüllük eğrilerinin kesiştiği nokta, bu iki ölçüm arasında bir denge önerir. Bu örnekte, 0,45'lik kesim noktası, 0,671'lik bir duyarlılık ve 0,679'luk bir özgüllük ile iyi bir denge sağlar. Düşük cut-off kullanıldığında, daha fazla hasta AD açısından riskli kabul edilir. Duyarlılık yüksek olduğu için AD olan hastaları kaçırma olasılığı düşüktür. Ancak yanlış pozitifler artacağı için gereksiz tedaviler uygulanabilir. Yüksek cut-off kullanıldığında, özgüllük

artar, ancak duyarlılık azalır. Yanlış negatif oranı yükselebilir, yani AD olan bazı hastalar gözden kaçabilir. Optimal cut-off (~0,5), duyarlılık ve özgüllüğün dengede olduğu cut-off noktası klinik yönetimde en uygun seçim olabilir. Bu değer, AD riskini belirlerken yanlış negatif ve yanlış pozitifleri dengelemek açısından en iyi nokta olarak düşünülebilir. AD tahmin edilirken cut-off değeri klinik risklere göre ayarlanmalıdır.



Şekil 16: Cut-Off (Kesim Noktası) Grafiği

Bu çalışma kapsamında yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi, AD gelişimi üzerinde etkili olabilecek çeşitli klinik ve demografik değişkenlerin birlikte değerlendirilmesini sağlamış ve modelin tahmin gücünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. HT, İUBK, PE öyküsü ve doğumda anne kilosu gibi değişkenlerin modele katkısı hem bireysel hem de birlikte değerlendirildiğinde AD riskinin öngörülmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca modelin tanınabilirliğinin ROC eğrisi, AUC, duyarlılık ve özgüllük gibi ölçütlerle desteklenmiş olması, bulguların klinik anlamlılığını artırmaktadır.

5.TARTIŞMA

Aspirin, PE'nin önlenmesinde güncel olarak etkinliği kanıtlanmış tek farmakolojik yaklaşımdır. Aspirin profilaksisi alınmasına rağmen PE gelişen gebeler ile aspirin profilaksisi alıp PE gelişmemiş gebeler; demografik, maternal, perinatal, fetal ve doğuma ait sonlanım özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma ile aspirin direnci (AD) gelişimi ile ilişkili olabilecek risk faktörlerinin tanımlanması ve AD'nin öngörülebilirliğinin sağlanması hipotez olarak ortaya konmuştur.

Çalışmamızda yüksek risk grubundaki gebelerde LDA tedavisinin PE oluşumunu önlemedeki etkisini engelleyen AD faktörleri incelenmiştir. Çalışma grubumuzdaki 1895 gebenin, 349'unda (%18,4) doğumda PE vakası saptanmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü hastanenin, yüksek riskli ve kötü obstetrik öyküsü olan gebeler için 3. basamak sevk merkezi olması, PE oranlarının genel popülasyondan yüksek bulunmasına katkı sağlamış olabilir.

Bu gebelerin 163'ünün aspirin kullanımına ilişkin kayıtlara erişilmiş olup, bu gebelerden 82'sinde AD saptanmıştır. Bu bulgu, aspirin tedavisinin her bireyde beklenen profilaktik etkiyi sağlayamadığını ve bireysel farklılıklar nedeniyle AD gelişiminin göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda AD %50 olarak saptanmıştır ve bu oran uluslararası literatür bulgularıyla paralellik göstermektedir. Bulgular arasındaki farklılıklar; aspirin dozu, uygulama zamanlaması, hasta uyumu, genetik polimorfizmler, ilaç etkileşimleri ve veri toplama yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir (39,100,107,111,112).

Bu çalışma retrospektif verilerin analiziyle gerçekleştirildiğinden bazı kısıtlılıkları da içermektedir. Özellikle aspirin kullanımına dair hasta uyumu, başlama zamanı, tedavi süresi ve doz bilgileri birçok dosyada yeterli düzeyde kaydedilmemiştir. Bulguların klinik olarak yorumlanmasında bu kısıtlılıklar dikkate

alınmalı ve ileriye dönük prospektif çalışmalarla hasta takibinin daha standardize edilmesi sağlanmalıdır.

Çalışmanın yapıldığı zaman aralığında, aynı hastanede sistem arşivine kaydedilmiş toplam 42893 doğum, 1758 PE (%4,1) ve 31 Eklampsi (%0,07) olarak saptanmıştır. Hastane bilgi sistemi, elektronik ortam kayıtları, servislerde depolanan dosyaların elektronik ortama geçirilmesi peyderpey devam ettiği ve her gün geçmişe yönelik yeni kayıtlar eklenebildiği için, gerçek toplam sayılar, elektronik ortamdan alındığı günden farklılık içerebilir. Ancak bu fark, basit rastgele yöntemle dosyalar seçildiği için istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmayabilir. Çünkü verilerin incelenmesi sonrasında, genel popülasyonda gözlemlenen hipertansif gebelik ve PE yaygınlığı ve ilişkili durumlar, uluslararası literatür bulgularıyla paralellik göstermektedir. Bu durum, literatürde pandemi sonrası dönemde hipertansif gebelik komplikasyonlarında artış gözlemlendiğini bildiren çalışmalarla da paralellik göstermektedir (113).

İleri anne yaşı PE için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda 35 yaş ve üzeri gebelerde PE riski 1,2 kat, 40 yaş ve üzerindekilerde ise 1,5 kat artmaktadır (28). Çalışmamızda gebelerin yaş ortalaması $30,32 \pm 6,43$ olarak saptanmıştır. PE gelişen gebelerde yaş ortalaması $29,44 \pm 5,91$; AD gelişenlerde ise $29,43 \pm 5,91$ olarak belirlenmiştir. İleri anne yaşına sahip gebelerin yaş ortalaması ise $38,52 \pm 2,17$ olarak hesaplanmıştır. Toplam 356 gebe (%18,79) ileri anne yaşı grubuna dahil olup, bunlardan 91'i (%25,57) doğumda PE geçirmiştir. Bu gebelerin 48'inin aspirin kullandığı ve 27'sinde (%56,3) AD geliştiği belirlenmiştir.

İleri yaşta aspirin kullanım oranı %13,48; PE gelişen ileri yaş grubunda aspirin kullanım oranı %52,75; AD oranı ise %56,3 olarak hesaplanmıştır. Buna karşın, ileri anne yaşında olmayan gruptaki AD oranı %47,8'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,327$). Bu sonuç, ileri yaşın PE için anlamlı bir risk faktörü olmakla birlikte, AD gelişimi açısından bağımsız bir belirleyici olmadığını göstermektedir. Ancak ileri yaş grubundaki yüksek PE ve AD oranları, bu hastaların daha dikkatli izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

PE için en sık rastlanan predispozan faktör ilk gebelik olarak görülmektedir. Çalışmamızdaki parite ortalaması= $1,04 \pm 1,28$ ve gravida ortalaması= $2,40 \pm 1,53$

olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 1895 gebenin 673'ü (%35,51) nullipar gebe iken, doğumda PE geçirmiş gebelerde nulliparite oranı %38,40 tır. Bu grupta AD oranı ise %55,2'dir. İlk gebelik, PE için yüksek risk faktörü olmakla beraber, AD'ni etkileyen bir faktör olarak istatistiksel açıdan anlamlılık göstermemektedir. İncelemesi yapılan hasta grubumuzda gravida ortalaması 2,40+/-1,53 olarak saptanmıştır. Ve bu grupta AD %49,3 olarak hesaplanmıştır. Ve ilk gebelik olan ve olmayanların AD açısından kıyaslandıklarında istatistiksel bir fark görülmemiştir (p= 0,709).

Gebelikte obezite, doğum anında VKİ'nin 30 ve üzeri olması durumudur ve gebede PE ve GDM gelişimi için bir risk faktörüdür(114). Sağlıklı yetişkin kadınlar için gebelik süresince normal ağırlık kazanımı 10-14kg (ayda1-1,5kg) arasındadır(115). Gebelik sonunda obezitenin tanımlanmasında gebelik öncesi VKİ daha belirleyicidir. Eğitim düzeyi, tıbbi yardım ve bakıma ulaşılabilirlik, planlanmamış gebeliğin planlanmış gebelikten çok daha sık oluşması ve benzeri nedenlerle gebelerin doğum öncesi takip bilgilerine genellikle ulaşılammaktadır. Ancak gebelik sonundaki VKİ, annenin toplam kilo alımıyla da ilişkili olabilir ve doğrudan gebelik sonunda obezite sınırı olarak değerlendirilir. Gebelik sürecinde alınan kiloların normal sınırlar içinde olup olmadığı da değerlendirilmelidir. Çalışmamıza dâhil edilen VKİ >30 olan gebelerde AD %53,5 olup, VKİ<30 olan gebelere göre (%46,8) istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı hastanenin kötü obstetrik öyküsü olan, PE öyküsü olan gebeler için bir sevk merkezi olması olabilir. Bir diğer neden ise, günümüzde 20-39 yaş grubu kadınlarda obezite görülme oranı %20-35 olup, doğurganlık çağındaki kadınlarda morbid obezite görülme oranlarında giderek artış gözlenmesi sayılabilir(116).

Obezite, inflamatuvar süreçleri tetikleyerek AD'ni artırabilir. Aspirin FK ve FD çoklu mekanizmalarla etkileyerek tedaviye yanıtınlığa neden olabilmektedir. Artmış vücut yağ oranı ve total vücut su hacmi, ilacın dağılım hacmini genişleterek plazma konsantrasyonlarını seyreltebilir. Ayrıca, obez bireylerde gastrointestinal absorpsiyon hızı değişebilir ve bu da biyoyararlanımı azaltabilir. Karaciğerdeki sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesindeki artış ise aspirinin presistemik metabolizmasını hızlandırarak sistemik etkisini azaltabilir. Bununla birlikte, obezitede artan inflamatuvar sitokinler (ör. TNF- α , IL-6), trombosit aktivasyonunu artırarak COX-1 inhibisyonuna olan duyarlılığı azaltabilir. Bu fizyopatolojik ve FK değişkenlikler,

yüksek VKİ olan gebelerde standart doz aspirin profilaksisinin yetersiz kalmasına ve aspirin direncinin daha sık gözlenmesine neden olabilir. Bu bağlamda, obez gebelerde daha yüksek aspirin dozlarının veya alternatif antitrombotik stratejilerin değerlendirilmesi gerektiği literatürde de vurgulanmaktadır (34,99).

PE ve sigara arasındaki ilişki ise şaşırtıcı niteliktedir. Diğer risk faktörlerinin aksine sigara içiminin PE riskini azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur. 48 ayrı çalışmadan oluşan sistematik derlemede sigara içmenin PE riskini azalttığı tespit edilmiştir(117). Bu sistematik derlemeye dâhil edilmiş kohort çalışmalarda 10 adet/gün sigaradan daha az içen kadınlarda RR= 0,67, 10adet/gün sigaradan daha fazla içen kadınlarda RR= 0,77 olarak hesaplanmıştır. Sigaranın plasental faktörler arasında anjiyojenik ve antianjiyojenik ilişkiyi etkileyerek koruyucu etki göstermesi ile açıklanabilir(118). Çalışmamızda benzer şekilde sigara içenlerde PE gelişimi %1,7 ile çalışma grubunun ortalamasından (%18,4) çok daha düşük düzeydedir. Ve literatür ile uyumsuz bir bulgu olmasının yanısıra, istatistiksel açıdan da anlamlıdır ($p<0,001$). Ancak, sigara içenlerde PE gelişim riskinin azalmasının, AD oranına bir miktar yansımaya rağmen, AD ile sigara arasında anlamlı bir ilişki çıkmamıştır ($p= 0,437$). Bu çalışma popülasyonumuzdaki sigara içen ve aspirin kullanan gebe sayısının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha büyük örneklem grubunda anlamlı istatistiksel sonuca ulaşılabilir. Çalışma grubumuzda sigara içenlerde AD görülme %38,9 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen gebelerde %11,02 sigara kullanımı bildirilmiştir. Ancak gebelerin sigara kullanım bilgilerini paylaşmama eğiliminde olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu oranın daha yüksek çıkma olasılığı mevcuttur. Sigaranın anne sağlığı ve fetal gelişim üzerindeki olumsuz etkilerinin göz önüne alınması ile sigara kullanımının herhangi bir şekilde önerilmesi mümkün değildir.

Hangi gebelerde AD geliştiğini göstermek amacıyla, ASPRE çalışmasının sekonder analizi yapılarak, ortak risk faktörlerini incelenen çalışmalarda, KHT hastalarında AD tespit edilmiştir(118). Çalışma grubumuzda KHT hastası gebe %2,3 olarak saptanmıştır. Ve bu grupta AD %92,3 oranıyla istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,004$). KHT hastası gebelerde halihazırda ilaç tedavisi almaları sebebiyle aspirin kullanımı ve tedavi uyumu iyi olmasına rağmen PE gelişimi ve AD için ciddi anlamda yüksek riske sahiptirler.

GHT ise gebeliğin 20.GH'ndan itibaren ortaya çıkan ve doğum sonrası 12.GH'na dek devam edebilen gebelik komplikasyonudur. KHT dan bir diğer farkı, organ disfonksiyonu veya proteinüri ile ilişkili olmayan bir HT formu olmasıdır(48). PE için risk faktörü olması nedeniyle dikkatle takip edilmesi gereklidir. Çalışmamızda genel popülasyonda hipertansif bozukluklar içinde ICD -10 sistemine göre O10-O16 kodlu 6690 vaka tespit edilmiştir. Yüksek risk grubundaki gebelerde GHT'nun PE'ye dönüşme riski daha fazla olup, bu bulgu güncel literatür ile uyumludur. Çalışma grubumuzda tüm gebelerin %16,5'i bu tanıyı gebelik takiplerinde almıştır. GHT tanısı almış gebelerde AD %85,1 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). GHT tanısı olmayan gebelerde AD %21,3'tür. Bu iki oran arasındaki farklılık (%63,8), %95 güven aralığında, 0,52-0,75 dir. Bulgularımız, bir gebe KHT hastası olmasa bile, GHT tanısı varsa, hem PE gelişim riskinin hem de AD riskinin anlamlı olarak artacağını işaret etmektedir. Çalışmamızın verilerine göre LDA alan gebelerde, AD'nin mevcut olması, GHT'nun PE'ye ilerlemesinde belirleyici bir unsur olabilir. Mevcut literatürde LDA'in GHT gelişimini önleyebileceği, ancak AD varlığında bu etkinin sınırlı olduğu bildirilmektedir(87).

GHT'un, gebelikte endotel disfonksiyonu, anjiyotensin duyarlılığı ve oksidatif stres gibi mekanizmalar üzerinden PE riskini arttırabileceği yayınlarda gösterilmiştir(2). Roberge ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı meta-analizde LDA profilaksisinin erken dönem gebelikte başladığında PE ve GHT riskini azalttığı bildirilmiştir(87). Ancak AD olan hastalarda trombosit aktivasyonunun yeterli baskılanamaması sonucu GHT gelişme riski artmaktadır. GHT gelişiminde obezite, genetik yatkınlık, plasental yetersizlik ve oksidatif stres ve immünolojik faktörler gibi birçok mekanizma rol oynar(114). Bu nedenle obezitenin günümüzde artması dolaylı olarak GHT yatkınlığına neden olabilecektir. Bu da PE gelişim riskinin ve AD'nin artmasına neden olabilecektir.

GDM, genellikle 24.GH'dan sonra plasenta hormonlarının insülin direncini arttırmasına bağlı olarak gelişir(119). GDM olan kadınlar, postpartum dönemde glukoz metabolizması düzelse de GDM tekrarlama olasılığı %50'dir; ayrıca ileride Tip 2 DM riski %70-80'e kadar artmaktadır(106). Hamileliğinde GDM tanısı almış kadınlar, doğum sonrasında diyabeti düzelse bile dikkatle takip edilmelidir. GDM tanılı gebelerde PE ve erken doğum riskleri yüksektir. Diyabetin eşlik ettiği gebelerde

PE görülme sıklığı 2-4 kat arttığı bildirilmiştir(119). ACOG gebelerde DM varlığını PE için yüksek risk faktörü olarak işaret etmekte ve LDA profilaksisi önermektedir. Dosyaları taranan 1895 hastadan 318'i (%16,8) GDM tanısı almıştır. Bu gebelerden 81'inde (%4,3) PE gelişmiştir. Bu oranların çalışmamızda daha düşük olması, hasta grubumuzun özellikleri, tanı kriterlerindeki farklılıklar veya aspirin profilaksisinin etkisi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda GDM olan gebelerde AD oranının %44,4, GDM'siz gebelerde ise %52,5 olduğu tespit edilmiştir. GDM hastalarında AD'nin daha düşük oranda görülmesi literatür ile uyumsuz bir bulgu olup, bunun olası nedenleri şunlar olabilir:

- GDM'lilerin yakından izlenmesi ve tedaviye daha iyi uyum göstermesi
- Fizyolojik farklılıkların aspirin metabolizmasına etkisi
- Numune büyüklüğünün sınırlı olması (n:45)

Bu sonuçlar, GDM'li hastalarda AD'nin yaygın olduğu hipotezini doğrulamasa da insülin direncinin aspirin yanıtını nasıl etkilediğini daha ayrıntılı incelemek için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. İnsülin, normalde antitrombotik bir etkiye sahipken, insülin direnci olan bireylerde trombosit aktivasyonu daha yüksektir; GDM'de insülin direncinin artması, trombosit agregasyonunu artırarak aspirin etkisini azaltabilir(119). GDM'de interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α gibi inflamatuvar medyatörlerin artışı, aspirin metabolizmasını etkileyerek trombosit kaynaklı COX-1 inhibisyonunu azaltabilir, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiş olan bu durum, trombosit aktivasyonunu artırarak AD'ne yol açabilir; ayrıca, artan inflamasyonun aspirin metabolizmasını ve COX-1 inhibisyonunu etkileyebileceği öne sürülmektedir(106).

1895 gebenin 35'inde İVF yöntemi kullanılmıştır (%1,8). Yardımcı üreme yöntemleri kullanan merkezlerin çoğunluğu, risk faktörlerinden bağımsız, gebeliğin erken döneminde LDA profilaksisine başlamaktadır. Bu hasta grubunda PE gelişimi aspirin tedavisine rağmen daha yüksektir. Tıbbi literatürde İVF gebeliklerde PE riski yaklaşık 2 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir(120). İVF sırasında kullanılan kontrollü ovaryan stimülasyon protokollerinin plasental gelişimi etkileyerek trofoblast invazyonunu bozabileceği ve uteroplasental dolaşımı olumsuz etkileyebileceği hipoteziyle açıklanmaktadır(121). İVF gebeliklerde plasental kusurlar daha sık

görülmekte ve PE gelişimine zemin hazırlamaktadır. Çalışmamızda İVF ile gebe kalan 35 kadının %14,3'ünde PE gelişmesi bu yüksek riski doğrulamaktadır. Bu oran genel çalışma grubu PE insidansı ile benzerdir. İVF gebeliklerinde aspirin kullanımı, PE riskini azaltmak amacıyla önerilmektedir. Özellikle donör oosit kullanımı, primer infertilite veya embriyo transferi yapılan gebeliklerde aspirin profilaksisinin etkili olabileceği bildirilmektedir(87). AD, trombosit COX-1 inhibisyonunun yetersiz olması veya alternatif pıhtılaşma yollarının devreye girmesi ile açıklanabilir. İVF gebeliklerinde hormonal stimülasyonun vasküler fonksiyonları etkileyerek aspirin yanıtını değiştirebileceği öne sürülmektedir(122).

Aspirin'in over kan akımını artırdığı ve bu etkinin PGG2 inhibisyonu üzerinden TXA2 düzeylerini azaltarak trombosit kaynaklı vazokonstriksiyonun baskılanması yoluyla gerçekleştiğini belirten literatürde bazı önemli çalışmalar bulunmaktadır(123). Kan akışındaki böyle bir iyileşme oosit kalitesini iyileştirerek daha yüksek implantasyon, gebelik ve canlı doğum oranlarına yol açabilir. Ek olarak, östrojen seviyelerinin yüksek olması, aspirin metabolizmasını modüle edebilir ve trombosit agregasyonunun devam etmesine neden olabilir. Ancak çalışmamızda İVF ile gebe kalan 35 kadından sadece 1'inde aspirin kullanımına dair kayıt bulunmuş ve bu hastada AD tespit edilmiştir.

Arşiv taraması yaptığımız 1895 gebeliğin 52'si (%2,7) ikiz, 2 tanesi (%0,01) üçüz gebeliktir. PE, tekiz gebeliklerde %18,3 (336/1841), ikiz gebeliklerde %25,0 (13/52) ve üçüz gebeliklerde %0 olarak bulunmuştur. İkiz gebeliklerde PE oranının %25'e yükselmesi, literatürde ikiz gebeliklerde PE riskinin tekiz gebeliklere göre 2-3 kat daha yüksek olduğu yönündeki çalışmalarla uyumludur. Tekiz gebeliklerde AD= %51,9 (79/152), ikiz gebeliklerde AD= %27,3 (3/11), genel AD= %50,3 (82/163) olarak hesaplanmıştır. İkiz gebeliklerde AD'nin beklenenden düşük olduğu görülmektedir (p= 0,114). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. İkiz gebeliklerde AD'nin daha düşük olması beklenmeyen bir bulgudur. Bu durumun nedenleri arasında hasta sayısının düşük olması, farklı biyolojik mekanizmalar veya FK faktörler olabilir. İkiz gebeliklerde aspirin etkinliği daha fazla olabilir, ancak bu hipotezi test etmek için daha büyük hasta gruplarıyla prospektif çalışmalar yapılmalıdır. Tekiz gebeliklerde AD daha yüksek olduğu için, bu grupta aspirin dozajının artırılması veya farklı antiplatelet ajanların eklenmesi değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda çoğul gebeliklerde PE riskinin yüksek olduğu doğrulanmış ancak AD ile çoğul gebelikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İleri anne yaşı, nulliparite, çoğul gebelik, sigara kullanımı, otoimmün hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, anemi, hipotiroidi ve kategori D ilaç kullanımı AD ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($p > 0,05$). İleri anne yaşı, obezite ve PE öyküsü gibi faktörler ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da AD oranlarını bir miktar artırdığı gözlemlenmiştir. Obezite ve GDM, PE için bilinen risk faktörleri olmasına rağmen, çalışmamızda AD ile doğrudan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yardımcı üreme yöntemleriyle elde edilen gebelikler PE açısından yüksek risk taşımakla birlikte, düşük örneklem nedeniyle AD ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

Aspirin anjiyogenez faktörlerini artırarak damar oluşumunu indüklemesinin yanısıra, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkileri sayesinde plasental gelişim üzerinde etkilidir. Böylelikle plasentayla tam bir ilişki içinde bulunan fetüsün gelişimi üzerinde ciddi bir rol oynaması beklenen bir sonuçtur. Ancak aspirinin fetal büyüme kısıtlılığını önlemesi hakkında literatürde birbirine zıt çalışmalar bulunmaktadır. PE risk faktörleri olmayan kadınlarda, yalnızca İUBK önlenmesi amacıyla LDA kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. 16.GH'ndan önce başlanan 100 mg aspirinin İUBK'nı azalttığı gösterilmiştir(103,124). Oysa ASPRE çalışmasında aspirin ile plasebo kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamıştır(26). Diğer bir çalışmada ise aspirinin İUBK üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu tespit edilmiştir(124). Aspirin profilaksisi alan ve AD gelişen grupta İUBK anlamlı bir azalma olmamıştır. Bu sonuçlar, aspirinin İUBK'nı doğrudan etkilemediğini, PE insidansını azaltarak İUBK'nı azaltabileceğini işaret etmektedir. Bu da ASPRE çalışmasıyla uyumlu bir sonuçtur. PE gelişimi olduysa, erken ya da geç başlangıçlı bir uteroplasental yetmezlik olacağı ve fetüsün gelişimi üzerinde etkili olabileceği öngörülmektedir. Gebelikte İUBK, plasental disfonksiyon ve endotel hasarı ile karakterize PE ile güçlü bir ilişki içerisindedir.

Çalışmamızda 1895 gebelikten 331'inde (%17,5) İUBK olduğu tespit edilmiş ve bu gebelerin %42'sinde (139/331) PE gelişmiştir. Buna karşılık, İUBK olmayan gebelerde PE oranı %13,4 (209/1569) olarak bulunmuştur. Bu bulgular, literatürde bildirilen İUBK'nin PE riskini artırdığı yönündeki çalışmalarla tutarlıdır. Bu fark,

İUBK'nin PE için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. İUBK olan gebelerde trombosit aktivitesi artmıştır ve aspirin metabolizmasına karşı direnç gelişebilir. Bu durum, aspirin tedavisinin PE önlemede yetersiz kalmasına neden olabilir. İUBK olan gebelerde AD oranı %74,0 iken, İUBK olmayan gebelerde bu oran %39,3 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p<0,05$), İUBK'nin AD ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

İUBK ve AD Arasındaki Olası Mekanizmalar:

1.Plasental Disfonksiyon ve Aspirin Metabolizması: İUBK olan gebelerde aspirin metabolizması farklı olabilir ve COX-1 inhibisyonu yeterli düzeyde sağlanamayabilir. Bu durum, aspirin tedavisinin PE önleyici etkisini zayıflatabilir.

2.Trombosit Aktivasyonu ve AD: İUBK olan gebelerde trombosit agregasyonu ve aktivasyonu daha yüksektir, bu da aspirin etkisini azaltabilir.

3.İnflamasyon ve Aspirin Metabolizması: İnflamasyonun artması, aspirin etkisini modüle edebilir ve aspirinin antitrombotik etkisini sınırlandırabilir.

İUBK olan gebelerde PE riski yüksek olduğundan, aspirin profilaksisinin erken başlanması önemlidir. İUBK gebeliklerinde PE riski ve AD oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunda aspirin tedavisinin daha dikkatli izlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olduğu göz önüne alınarak, kayıtlardan elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak, bu önceden tanımlanmış risk etkenleri kullanılıp PE riski hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalar bu risk faktörlerine sahip kadınlarda PE gelişiminin 3 kat arttığını göstermiştir; örneğin, VKİ >35 kg/m² olan kadınlarda bu risk yaklaşık 3 kat daha fazladır(125). Klinik risk faktörlerine göre hesapladığımız PE riski yüksek olan 1555 gebe (%82,1) çalışmanın yapıldığı merkezin kötü obstetrik öykülü gebeler için 3.basamak bir sevk hastanesi olmasından kaynaklanmaktadır. PE riski yüksek olmayan 340 gebeden sadece 1'inin doğumda PE olması (%0,1) risk faktörlerinin bu hesaplamada oldukça etkin olduğunu ve bu risk faktörlerinin olmadığı durumlarda PE gelişiminin olmayacağını işaret etmektedir. Öte yandan PE riski yüksek hesaplanan 1555 gebenin 348'inde (%18,4) PE gelişmiş ve bu oran genel

popülasyonla benzer orandadır. Ayrıca AD yönünden iki grup karşılaştırıldığında belirgin bir fark görülmemektedir.

Yapılan çalışmalara göre, bir önceki gebelikte PE geçiren kadınlarda, tekrarlayan PE riski ortalama %15-50 arasındadır. Önceki PE'nin erken veya geç başlangıçlı olmasıyla bu risk yüzdesi değişir(126):

- Erken başlangıçlı PE (<34 hafta) tanısı almış gebelerde tekrarlama riski daha yüksektir (%25-50).
- Geç başlangıçlı PE (≥34 hafta) olanlarda bu risk genellikle daha düşüktür (%10-20).

Özellikle erken başlangıçlı aspirin kullanımı, PE riskini önemli ölçüde azaltabilmektedir. ASPRE çalışmasında, 11-14. gebelik haftaları arasında başlanarak 36. haftaya kadar günde 150 mg aspirin alan kadınlarda, plasebo grubuna kıyasla preterm PE oranında anlamlı bir azalma (%1,6'ya karşı %4,3) gözlenmiştir(5).

Mevcut literatürde AD ile PE gelişimi arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle, AD tanısı konmuş gebelerde PE gelişim oranlarına dair net ve genellenebilir veriler elde etmek güçtür. AD'nin varlığında, trombositlerde TXA2 üretiminin yeterince baskılanamaması, trombosit agregasyonunun devam etmesine ve dolayısıyla uteroplasental perfüzyonun optimal düzeyde sağlanamamasına neden olmaktadır. Bu fizyopatolojik mekanizma, aspirin profilaksisine rağmen bazı hastalarda PE'nin gelişmesini açıklayabilir. Dolayısıyla, AD'nin gebelikteki klinik yansımalarının daha iyi anlaşılabilmesi için aspirin yanıtını değerlendiren tanısal araçların geliştirilmesi, AD'nin öngörülebilir olması ve risk temelli tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesi önemlidir.

1895 Gebenin %4,7 (90) önceden geçirilmiş PE mevcuttur. Ve PE öyküsü olan gebelerin 50'si (%2,6) bir sonraki gebeliklerinde de PE gelişmiş, 29'unda (%17,8) AD tespit edilmiştir. PE öyküsü olan kadınlarda AD oranı (%56,9) daha yüksek görünse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0,259). AD ile PE öyküsü arasındaki bu ilişki, daha geniş hasta grupları üzerinde çalışılarak doğrulanmalıdır.

PE diyagnozunda önemli bir faktör olan proteinüri, gebelikte böbrek fonksiyonlarının etkilenmesini ve endotel disfonksiyonunu yansıtır ve maternal damarsal anormalliklerin ve plasental dolaşım bozulmasının bir sonucudur(61). Bu çalışmada sunulan veriler, proteinüri, AD ve PE arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaktadır. Proteinüri, gebelerin %35,5'inde saptanırken, %64,5'inde gözlenmemiştir. Çalışma popülasyonundaki bu yüksek oran, proteinürinin önemini altını çizmektedir. Özellikle yüksek PE riskli gebelerde düzenli idrar analizi yapılması, erken tanı ve yönetimi için önemlidir. Proteinürisi olmayan gebelerin %1,3'ünde doğumda PE gelişmiştir. Proteinürisi olan gebelerde ise bu oran %17,1'e çıkmıştır. Bu bulgu, proteinüri varlığı ile PE gelişimi arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir.

AD olmayan gebelerde proteinüri oranı %20,9, AD olan gebelerde ise %44,2'dir. AD olan gebelerde proteinüri oranının yaklaşık iki kat daha fazla olması, AD'nin vasküler endotel fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek proteinüri gelişimini artırabileceğini düşündürmektedir. Proteinürisi olmayan gebelerin ise %82,5'inde AD saptanmazken, %17,5'inde AD mevcuttur. Proteinürisi olan gebelerin ise %67,9'unda AD tespit edilmiştir. Bu dağılım, AD ile proteinüri varlığı arasında belirgin bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. AD olan gebelerde TXA2 baskılanmasının yetersiz olması nedeniyle trombosit agregasyonunun devam ettiği ve vasküler endotel disfonksiyonunun sürdüğü bilinmektedir. Bu durum, glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulmasına ve proteinüri gelişimine katkıda bulunabilir. LDA, COX-1 inhibisyonu yoluyla TXA2 üretimini azaltır ve antitrombotik etki sağlar. Ancak AD varlığında TXA2 baskılanması yetersiz kalmakta, bu da trombosit agregasyonunun sürmesine ve endotel yüzeyinde proinflamatuvar ve vazokonstriktif ortamın devam etmesine yol açmaktadır. Süregelen bu endotel disfonksiyonu, glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliğini bozarak proteinüri gelişimini tetikleyebilir. Nitekim, PE tanısında önemli bir parametre olan proteinüri, aspirin direncinin hem hemodinamik hem de inflamatuvar sonuçlarının dolaylı bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, özellikle PE öyküsü olan gebelerde aspirin yanıtı fonksiyonel testlerle değerlendirilmeli, proteinüri gelişimi aspirin etkinliği açısından ikincil bir belirteç olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, özellikle PE öyküsü olan kadınlarda aspirin yanıtının değerlendirilmesi, bireyselleştirilmiş tedavi

yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Plasental iskeminin neden olduğu endotel disfonksiyonunun proteinüriyi arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur(79).

PE tanısında proteinüri kriter olarak kabul edildiğinden, PE gelişen gebelerde proteinüri varlığı beklenen bir durumdur. PE ve proteinüri arasındaki yüksek korelasyon nedeniyle, proteinüri ile AD arasında doğrudan bir ilişki kurmak yanıltıcı olabilir. Çok değişkenli regresyon analizinde PE varlığı kontrol edildiğinde, proteinüri ile AD arasındaki istatistiksel anlamlılık kaybolmuştur.

435 preterm doğum (%22,9) tespit edilmiştir. Bu grupta 151 PE, 70 aspirin kullanımı, 43 AD tespit edilmiştir. Preterm doğum gerçekleşen 435 gebenin 151'inde (%34,7) PE tespit edilmiştir. Bu oran, tüm çalışma popülasyonundaki genel PE oranına göre oldukça yüksektir. Preterm doğum ile PE arasındaki güçlü ilişki, PE'nin erken doğum riskini artıran majör faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. 435 preterm doğumun 70'inde (%16,1) aspirin kullanımı olduğu belirlenmiştir. Bu oran, aspirin kullanımının preterm doğumu önleyici etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir(127). Ancak, AD olan hastalar ile karşılaştırıldığında etkinliği daha net anlaşılacaktır. Aspirin kullanan gebelerde preterm doğum oranı halen önemli seviyede seyretmektedir. Bu durum, aspirin dozunun yetersiz kalabileceğini veya bazı gebelerin tedaviye yanıt vermediğini düşündürmektedir. PE, erken doğumun en başlıca sebeplerinden biridir(127). Hamileliğin 16.haftasından önce başlanan aspirin tedavisi erken doğum sonuçlarından biri olan prematürite ve dolayısıyla İUBK riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir(94). AD durumunda TXA2 baskılanması yetersiz kaldığı için trombosit aktivitesi artar, endotel yüzeyinde vazokonstriktif ve inflamatuvar bir ortam gelişir ve bu da uteroplental perfüzyonu bozarak plasental yetmezlik temelli preterm doğum riskini artırabilir.

Çalışmamızda, AD saptanan gebelerde preterm doğum oranı %9,9 olarak bulunmuş, bu oran aspirin kullanan genel gruptaki %16,1'lik preterm doğum oranı ile karşılaştırıldığında dikkat çekici bulunmuştur. Bu bulgu, AD varlığının aspirin profilaksisinin preterm doğumu önleyici etkisini sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Mevcut literatürde de AD'nin aspirin tedavisine suboptimal yanıtla ilişkili olduğu ve bu durumun erken doğum dahil olmak üzere advers obstetrik sonuçların sıklığını artırabileceği bildirilmiştir(39).

Çalışmamızda AD %50 olarak saptanmıştır. Elde edilen veriler, yüksek riskli gebelerde PE oranının genel popülasyona oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu ve LDA tedavisinin önleyici etkisinin, AD nedeniyle önemli derecede sınırlanabileceğini işaret etmektedir. Literatürde aspirin profilaksisinin etkinliğini arttırmaya yönelik başlıca öneriler olarak, hastaların farmakogenetik profillerinin belirlenmesi, platelet fonksiyon testlerinin yapılması ve gebe tedavi uyumunun özenle takip edilmesi yer almaktadır(19,34,128). Bu nedenler yapılması planlanan prospektif çalışmalar, ileri moleküler düzeyde planlanmalı, çok merkezli çalışmalar yapılmalı ve hangi alt gruplarda aspirin tedavisinin etkisiz olduğu belirlenmelidir. Böylece alternatif PE önlenme tedavisi, doz ayarlaması, ek antitrombotik tedaviler geliştirilmesi gerçekleştirilebilir.

Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, hasta uyumu tam olarak kontrol edilememiştir. Ayrıca farklı yıllarda veri kaydetme ve toplama yöntemlerindeki değişiklikler, sonuçların yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken noktalardır.

Çalışmayı tasarlarken AD'nin öngörülebilir olabileceği üzerine hipotez kurulmuştur. AD, LDA tedavisinin PE ve diğer gebelik komplikasyonlarını önlemedeki etkinliğini azaltabilen önemli bir faktördür. Bu nedenle, AD'ni tahmin etmeye yönelik faktörlerin belirlenmesi, gebelik yönetiminde bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Yapılan lojistik regresyon analizinde; AD için en önemli risk faktörleri olarak,

1. Hipertansiyon,
2. İntrauterin büyüme kısıtlılığı,
3. Doğumda anne kilosu olarak saptanmıştır.

PE öyküsü olan gebelerde AD riski, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, yüksek hesaplanmıştır. Daha büyük ölçekli çalışmalarda bu ilişkinin netleştirilmesi gereklidir.

Bu çalışmada dört farklı model test edilmiş olup, Model 4, AD'ni tahmin etmede en yüksek uyumu sağlamıştır. Modelin genel istatistiksel uygunluğu incelendiğinde:

- a. Boş modele kıyasla, anlamlı bir iyileşme gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,001$).
- b. McFadden $R^2 = 0,158$ ve Cox&Snell $R^2 = 0,197$ değerleri, modelin AD'ni tahmin etme gücünün makul düzeyde olduğunu göstermektedir.
- c. AIC ve sapma değerleri açısından Model 4 en iyi uyumu sağlamıştır.
- d. Modelimiz, AD Tahmininde, 67,5 doğruluk oranı ile AD'ni makul bir doğrulukla tahmin etmektedir.

Modelin prediktif gücünü artırmak için biyobelirteçler (örn. TXB2 düzeyi gibi) eklenmelidir. Bu bulgular, AD gelişimini tahmin etmek için kullanılan değişkenlerin modele önemli katkı sağladığını ve klinik uygulamada AD riski yüksek olan gebeleri belirlemede yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada hipertansiyon tanısı almış gebelerde aspirin AD gelişme olasılığının, normotansif gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (OR= 10,2; $p = 0,031$). Bu bulgu, hipertansiyonun aspirin yanıtı üzerindeki olumsuz etkisini ortaya koymakta ve AD'nin yüksek riskli maternal gruplarda daha sık görüldüğünü desteklemektedir. Söz konusu ilişki, hipertansiyonda yaygın olarak gözlenen vasküler endotel disfonksiyonu ve artmış trombosit aktivitesi ile açıklanabilir. Hipertansif gebelerde endotel kaynaklı PGI2 sentezinin azalması, TXA2 lehine dengenin bozulmasına yol açarak, aspirin ile sağlanması hedeflenen antiagregan etkinin yetersiz kalmasına neden olabilir(21,22).

Ayrıca, hipertansiyonun kronik inflamasyon, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarındaki değişikliklerle ilişkili olması, aspirin farmakodinamisini doğrudan etkileyebilecek fizyopatolojik zemin oluşturur. Aspirinin irreversible COX-1 inhibisyonu yoluyla TXA2 üretimini baskılaması beklenirken, hipertansif ortamda COX-2 ekspresyonunun artışı ve alternatif yolların aktive olması, bu baskılamanın yeterince sağlanamamasına neden olabilir(21,22).

İUBK tanısı alan gebelerde AD olasılığı, İUBK bulunmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde artmıştır (OR= 5,82; $p < 0,001$). Bu ilişki, İUBK'nin eşlik ettiği fizyopatolojik süreçlerin, antitrombotik etkiyi sınırlayabileceğini düşündürmektedir. İUBK, genellikle plasental perfüzyonun bozulduğu, vasküler endotel disfonksiyonunun ön planda olduğu bir klinik tablodur(94). Aspirinin etki

mekanizması olan TXA2 baskılanması, bozulmuş vasküler endotelde yeterince sağlanamayabilir. Plasental yetersizlikle ilişkili olan bu durumlarda, trombosit hiperaktivitesi, inflamasyon ve oksidatif stres gibi mekanizmaların aspirin farmakodinamisini olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Dolayısıyla, HT VE İUBK olan gebelerde LDA profilaksisinin etkisiz kalabileceği göz önünde bulundurulmalı; bu hasta grubunda aspirin yanıtının biyobelirteçlerle değerlendirilmesi ve gerektiğinde doz optimizasyonu veya alternatif antiplatelet stratejiler üzerinde durulması önerilmektedir.

Doğumda anne kilosu ve AD arasındaki güçlü ilişki, yüksek maternal kilonun inflamasyon, trombosit aktivasyonu ve vasküler disfonksiyon üzerindeki olumsuz etkileri ile açıklanabilir. Doğumda yüksek maternal kilo, özellikle metabolik disfonksiyon, insülin direnci, kronik inflamasyon ve oksidatif stres gibi mekanizmalar üzerinden gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur(114). Bu mekanizmalar, AD gelişimiyle ilişkili olabilecek fizyopatolojik süreçleri tetikleyebilir.

Doğumda anne kilosu ile AD arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalar sınırlı olmakla birlikte, bazı çalışmalar bu konuda önemli bulgular ortaya koymuştur. Örneğin, yakın tarihli bir çalışma, aspirin direncinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini inceleyerek, AD olan gebelerde IL-2 düzeylerinin düşük olduğunu ve LDA profilaksisinin etkinliğini etkileyebileceğini öne sürmektedir(19).

Bu gebelerde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinin artışı, aterosjenik potansiyeli ve endotel disfonksiyonunu tetikleyerek plasental vasküler yapılarda ateros gelişimini kolaylaştırabilir ve PE riskini artırabilir. Buna ek olarak, leptin, TNF- α , IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki artış ile birlikte adiponektin düzeylerinde azalma ve glukoz-lipit dengesizlikleri, plasental iskemiye bağlı vasküler disfonksiyonun proinflamatuvar ve antianjiyojenik süreçlerini şiddetlendirmektedir. PE'nin temel patofizyolojik mekanizması olarak kabul edilen plasental iskemik hasar, maternal dolaşıma salınan çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ve TNF- α gibi mediyatörler aracılığıyla sistemik endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır(114).

Bu patofizyolojik arka plan göz önüne alındığında, doğumda yüksek anne kilosu olan gebelerde artmış inflamasyon ve endotel hasarı, aspirin gibi antiplatelet ajanlara verilen yanıtı olumsuz etkileyebilir ve AD gelişme riskini artırabilir.

Doğumda anne kilosu ile aspirin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, VKİ üzerinden hesaplanan obezitenin anlamlı bulunmaması, bu iki değişkenin analizde farklı yapıda ele alınmasından kaynaklanabilir. VKİ genellikle kategorik bir değişken olup (obez/obez değil) bilgiyi sınırlı yansıtırken; doğumda anne kilosu, gebelik süresince alınan kiloları da kapsayan sürekli bir değişkendir. Sürekli değişkenler daha fazla varyasyon sunduğundan, istatistiksel olarak ilişki saptama olasılığı daha yüksektir. Ayrıca doğum kilosu, aspirin direnciyle ilişkili gebelik sürecine ait fizyolojik değişimleri daha iyi yansıtabilir.

Çalışmamızda, doğumda anne kilosu ile AD gelişimi arasında tek değişkenli analizlerde anlamlı bir ilişki saptanmamışken, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu değişkenin istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesi dikkat çekicidir. Bu durum, doğum kilosunun etkisinin diğer değişkenlerin varlığında daha belirgin hale geldiğini ve potansiyel olarak bu değişkenlerle etkileşim veya örtüşme gösterdiğini düşündürmektedir. Regresyon analizlerinde bazı değişkenlerin, özellikle diğer güçlü belirleyicilerin etkileri kontrol altına alındığında, bağımsız katkılarının daha net ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bu bağlamda, doğumda anne kilosunun çok değişkenli modelde anlamlı hale gelmesi, tek başına yetersiz olsa da diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde AD açısından önemli bir belirleyici olabileceğini göstermektedir.

Ayrıca bu bulgu, çalışmamızın tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerin birbirini tamamlayıcı rolünü ortaya koyduğunu da göstermektedir. Klinik araştırmalarda, bir değişkenin etkisini yalnızca bivariate analizlere dayanarak değerlendirmek yanıltıcı olabilir; çünkü bazı etkiler yalnızca karmaşık ilişkiler içinde anlam kazanır. Bu nedenle, çok değişkenli analizlerin önemi bir kez daha vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda, PE öyküsünün AD gelişimi üzerindeki etkisi incelenmiş ve çok değişkenli analizlerde PE öyküsünün AD için bağımsız bir risk faktörü olabileceği gözlemlenmiştir. Literatürde, PE geçirmiş kadınların uzun vadede kardiyovasküler

hastalıklar açısından artmış risk taşıdığı iyi bilinmektedir(61). PE'nin patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar, aspirin metabolizmasını etkileyerek AD gelişimine katkıda bulunabilir.

Ayrıca, PE öyküsü olan kadınlarda trombosit agregasyonunun arttığı ve bu durumun aspirin tedavisine yanıtı azaltabileceği bildirilmiştir(39). Bu bulgular, çalışmamızda PE öyküsünün AD ile ilişkili bulunmasını desteklemektedir. Ancak, mevcut literatürde PE öyküsü ile AD arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışmalar sınırlıdır ve daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, PE öyküsü olan kadınların aspirin tedavisine yanıtlarının yakından izlenmesi ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi önemlidir.

AD tahmini için geliştirilen lojistik regresyon modeli, klinik uygulamada AD riski taşıyan gebeleri belirlemede yardımcı olabilir. AD olan gebelerde alternatif antitrombotik tedaviler veya aspirin doz artırımı (örn. 150 mg/gün) gibi stratejiler değerlendirilmelidir. Trombosit fonksiyon testleri ile AD belirlenerek bireyselleştirilmiş tedavi planları yapılmalıdır.

Lojistik regresyon modeli, AD riskini tahmin etmede orta düzeyde performans sergilemekte olup, klinik pratikte AD riski taşıyan gebeleri belirlemede faydalı olabilir. Ancak, modelin tahmin gücünü artırmak için biyobelirteçlerin eklenmesi ve geniş hasta gruplarında doğrulanması gereklidir. Bireyselleştirilmiş aspirin tedavisi ve ek antitrombotik yaklaşımlar, AD gelişme riski taşıyan gebelerde daha iyi gebelik sonuçları elde edilmesine katkı sağlayabilir. PE için yüksek riskli hastaların belirlenmesi kadar, LDA'ye verilen yanıtın değerlendirilmesi de önemlidir. AD'nin PE risk tahminine entegrasyonu, risk gruplarının daha iyi belirlenmesine ve bireyselleştirilmiş aspirin dozlarının uygulanmasına yardımcı olabilir. Maternal risk faktörleri, biyokimyasal belirteçler ve Doppler ultrasonografi bulgularını birleştiren risk hesaplama modelleri, yüksek riskli gebelerin erken dönemde tanımlanmasında daha isabetli katkı sunabilir.

Sonuç olarak, düşük doz aspirin profilaksisine rağmen PE gelişen gebelerde AD'nin, yalnızca bireysel tedavi uyumuyla değil; genetik, fizyopatolojik ve FD faktörlerle de şekillendiği görülmektedir. Aspirin direncinin, özellikle hipertansif bozukluklar, İUBK ve artmış maternal vücut ağırlığı gibi durumlarla ilişkili olarak

daha yüksek oranda görülmesi, bu hasta alt gruplarında standart profilaktik yaklaşımın yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, aspirin yanıtını öngörebilen biyobelirteç temelli yaklaşımların, farmakogenetik analizlerin ve trombosit fonksiyon testlerinin kullanımı, risk bazlı ve bireyselleştirilmiş farmakoterapi stratejilerinin geliştirilmesinde temel rol oynayacaktır. AD olan gebelerde LDA yerine alternatif doz protokolleri veya ek antiplatelet tedaviler araştırılmalıdır. AD tanısı koymak için farmakogenetik testler ve trombosit fonksiyon testleri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aspirin direncine ilişkin bu bulgular, mevcut PE önleme protokollerinin yeniden değerlendirilmesi ve klinik pratiğe entegre edilecek yeni algoritmaların oluşturulması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu kapsamda, aspirin direncinin saptandığı vakalarda; izlem algoritmasına düzenli laboratuvar değerlendirmeleri, klinik risk puanları ve aspirin yanıtına yönelik farmakogenetik analizlerin entegre edilmesi, tedavinin etkinliğini artırabilir ve preeklampsi gelişimini önlemede yeni bir paradigma oluşturabilir. Bu perspektif doğrultusunda yürütülecek prospektif, çok merkezli ve moleküler düzeyde yapılandırılmış araştırmalar, bireyselleştirilmiş farmakoterapötik yaklaşımların geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır.

6.SONUÇLAR

Biz bu çalışmaya 3 sorunun cevabını aramak için başladık. Elde ettiğimiz verilerin değerlendirilmesi sonrasında ulaştığımız cevaplar şunlardır:

1.Aspirin direncini belirleyen temel faktörler nelerdir?

Bu çalışmada yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, AD gelişimini öngören en güçlü faktörler arasında:

- ✓ KHT,
- ✓ İUBK ve,
- ✓ doğumda anne kilosu öne çıkmaktadır.

Özellikle KHT varlığının AD riskini yaklaşık 10 kat artırdığı (OR=10,2), İUBK'nin ise yaklaşık 6 kat artırdığı (OR=5,8) gösterilmiştir. Doğumda anne kilosundaki her 1 kg'lık artış, AD riskini %3 oranında artırmaktadır. PE öyküsü, tek değişkenli analizde anlamlı bulunmamakla birlikte, çok değişkenli modelde AD için bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Ayrıca proteinüri varlığı da AD ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuş (OR≈10), bu da AD'nin proteinürik PE fenotipiyle daha sık ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, AD'nin multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğunu ve yalnızca bir değişkene indirgenemeyeceğini göstermektedir.

Bu faktörler, vasküler endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve trofoblast invazyon bozukluğu gibi PE'nin altta yatan patofizyolojileriyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle, aspirin tedavisine yanıtızsızlık gelişimi, bu patofizyolojik süreçlerin baskın olduğu hasta gruplarında daha sık görülmektedir.

2. Hangi Hastalar Aspirin Profilaksisinden Daha Az Fayda Görmektedir?

- ✓ KHT ve GHT tanısı olanlar
- ✓ İUBK gelişen gebeler
- ✓ Yüksek doğum kilosuna sahip anneler (obeziteyle ilişkili)
- ✓ Proteinürisi olan preeklampatik gebeler

- ✓ PE öyküsü bulunanlar (özellikle çok değişkenli analizde)

Bu gruplarda LDA profilaksisi yetersiz kalmakta, trombosit aktivasyonu ve vasküler disfonksiyon devam edebilmektedir. Bu durum, AD'nin özellikle erken başlayan, ağır seyirli ve proteinürik PE formları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, preterm doğum yapanlarda da AD oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. IVF gebelik, çoğul gebelik ve ileri anne yaşı gibi durumlarda da aspirin etkinliğinde azalma eğilimi gözlemlenmiş, ancak bu ilişkiler istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu bulgular, erken gebelik komplikasyonlarının aspirin yanıtını etkileyebileceğini göstermektedir.

3. Aspirin Direncini Azaltmaya Yönelik Olası Stratejiler Nelerdir?

Her ne kadar bu stratejiler henüz klinik pratiğe tam olarak entegre edilmemiş olsa da AD'ni azaltmaya yönelik literatürde önerilen ve bu çalışmada destek bulan bazı stratejiler aşağıda sıralanmıştır:

- ✓ Aspirin tedavisine daha erken gebelik haftalarında başlanması (tercihen 12. GH öncesi, hatta trofoblast invazyonunun yaklaşık 8. GH itibarıyla başlaması, bu süreçte spiral arterlerin remodeling ile düşük dirençli, yüksek akımlı hale getirilmesi gerektiğinden, aspirinin antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerinden yararlanmak için 8.GH'ndan itibaren başlanmasının koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi, buna yönelik çalışmalar yapılması), Geç başlanırsa, remodeling süreci tamamlanmış olabileceğinden fayda azalabilir.
- ✓ VKİ yüksek gebelerde doz optimizasyonu; 81 mg yerine 100–150 mg,
- ✓ Aspirin yanıt testlerinin uygulanması (ör. serum TXB₂ ölçümü, platelet reaktivite testleri),
- ✓ Komorbiditelerin (obezite, hipertansiyon, diyabet, İUBK) aktif yönetimi,
- ✓ Aspirin ile kombine antitrombotik stratejilerin (örn. heparin, L-arginin, clopidogrel) araştırılması,
- ✓ Aspirin tedavisine uyumun artırılması (ilaç saatlerinin düzenlenmesi, hasta eğitimi).

Bireyselleştirilmiş farmakoterapötik stratejilere ve bütüncül yaklaşıma olan ihtiyaç dikkat çekicidir. Aspirin yanıtının bireysel düzeyde değerlendirilmesinde, farmakogenetik profillemenin yanı sıra trombosit fonksiyon testleri ile doğrudan FD etkinin izlenmesi önem taşımaktadır. Ayrıca TXB2, sFlt-1, IL-6 ve TNF- α gibi biyobelirteçlerin düzenli takibi ile inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve tromboksan aracılıklı patofizyolojik süreçler hakkında bilgi edinilmesi mümkün olabilmektedir. AD'nin öngörülebilirliğini artırmaya yönelik risk modellemeleri; özellikle hipertansiyon, İUBK ve maternal obezite gibi faktörleri dikkate alan yapılarla desteklenmelidir. Bu hasta gruplarında standardize LDA profilaksisi yerine aspirin direncinin tanısına yönelik biyobelirteç temelli testler geliştirilmesi, risk skorlamalarının bireyselleştirilmesi ve farmakodinamik izlem önerilmelidir. AD tanısının gebelik yönetimine entegrasyonu, PE'nin daha etkin önlenmesini sağlayacak ve perinatal sonuçları iyileştirecektir.

7.KAYNAKÇA

1. Pascual ZN, Langaker MD. Physiology, Pregnancy. 2025.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. The Lancet [Internet]. 2005 Feb;365(9461):785–99. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605179872>
3. Miller D, Motomura K, Galaz J, Gershater M, Lee ED, Romero R, et al. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. J Leukoc Biol. 2022 Jan 1;111(1):237–60.
4. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra P V. Preeclampsia: Pathophysiology and management. Vol. 50, Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
5. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017 Oct 1;50(4):492–5.
6. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Machuca M, de Alvarado M, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. Am J Obstet Gynecol. 2018 Jun 1;218(6):612.e1-612.e6.
7. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. Vol. 226, American Journal of Obstetrics and Gynecology. Elsevier Inc.; 2022. p. S1108–19.
8. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). Vol. 94, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2024.
9. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (<scp>FIGO</scp>) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019 May 20;145(S1):1–33.
10. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. The BMJ. 2019;366.
11. Ayoubi. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag. 2011 Jul;467.
12. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Vol. 15, Nature Reviews Nephrology. Nature Publishing Group; 2019. p. 275–89.
13. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 Mar;24(2):131–8.

14. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
15. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Vol. 13, *Pregnancy Hypertension*. Elsevier B.V.; 2018. p. 291–310.
16. Chesley LC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 1985 Mar;65(3):423–5.
17. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1260–5.
18. Bar J, Hod M, Pardo J, Fisch B, Rabinerson D, Kaplan B, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;9(4):262–5.
19. Hernandez F, Chavez H, Goemans SL, Kirakosyan Y, Luevano CD, Canfield D, et al. Aspirin resistance in pregnancy is associated with reduced interleukin-2 (IL-2) concentrations in maternal serum: Implications for aspirin prophylaxis for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2024 Sep 1;37.
20. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):613–22.
21. Katzung BG. The Eicosanoids, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. In: *Basic & Clinical Pharmacology* [Internet]. 2012. p. 313–647. Available from: <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>
22. Laurence L. B. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic and Antiplatelet Drugs -Inflammation, Immunomodulation and Hematopoiesis. In: *Goodman-Gillman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 12th ed. Universal Free E Book Store; 2017. p. 849–1005. Available from: <http://url-s.gq/paypal>
23. Patrono C, Ciabattini G, Pinca E, Pugliese F, Castrucci G, De Salvo A, et al. Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. *Thromb Res*. 1980 Feb 1;17(3–4):317–27.
24. Gonzalez-Brown VM, Ma’ayeh M, Kniss DA, Cackovic M, Landon MB, Rood KM. Low-dose aspirin increases 15-epi-lipoxins A4 in pregnancies at high-risk for developing preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Dec 1;26:75–8.
25. Brownfoot F, Rolnik DL. Prevention of preeclampsia. Vol. 93, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2024.
26. Rolnik DL, Syngelaki A, O’Gorman N, Wright D, Nicolaidis KH, Poon LC. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effects of aspirin on maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and placental growth factor trajectories in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Sep 1;231(3):342.e1-342.e9.
27. ACOG. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jul;132(1):e44–52.

28. ACOG Practice Bulletin. Gestational Hypertension and Preeclampsia Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260. *Obstetrics & Gynecology.* 2020 Jun;135(6):e237–60.
29. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019 Sep 9;15119.
30. NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
31. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Vol. 13, *Pregnancy Hypertension.* Elsevier B.V.; 2018. p. 291–310.
32. Tabacco S, Ambrosii S, Polsinelli V, Fantasia I, D'Alfonso A, Ludovisi M, et al. Pre-Eclampsia: From Etiology and Molecular Mechanisms to Clinical Tools—A Review of the Literature. Vol. 45, *Current Issues in Molecular Biology.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. p. 6202–15.
33. Çamli L, Kahramani H, Şenyurt H, Bostanci A. LOW DOSE ASPIRIN PROPHYLAXIS IN PREECLAMPSIA. 1994.
34. Boelig RC, Kaushal G, Rochani A, McKenzie SE, Kraft WK. Aspirin pharmacokinetics and pharmacodynamics through gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Sep 1;231(3):344.e1-344.e16.
35. Ates E., et al. Low Dose Aspirin in the Preeclampsia. *Turkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik.* 2000;
36. Yılmaz et al. Aspirin Resistance Reviews. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi.* 2004;59–62.
37. Blinc A. Aspirin resistance - clinically meaningful or a laboratory artefact. *E Journal of Cardiology Practice.* 2005;3.
38. Aspirin Direnci *AnatolJCardiol_4_1_59_62.*
39. Navaratnam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? *BJOG.* 2016 Aug 1;123(9):1481–7.
40. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets.* 2002 Jan 7;13(1):37–40.
41. Howard PA. Aspirin Resistance. *Annals of Pharmacotherapy.* 2002 Oct 1;36(10):1620–4.
42. Gyselaers W. Hemodynamic pathways of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb 1;226(2):S988–1005.
43. Newman C, Petruzzi V, Ramirez PT, Hobday C. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Vol. 20, *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal.* Houston Methodist DeBakey Heart and Vascular Center; 2024. p. 4–12.
44. Bajpai D, Popa C, Verma P, Dumanski S, Shah S. Evaluation and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Kidney360.* 2023 Oct 1;4(10):1512–25.

45. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. Vol. 22, Current Hypertension Reports. Springer; 2020.
46. Broughton Pipkin F, Roberts J. Hypertension in pregnancy. *J Hum Hypertens*. 2000 Oct 1;14(10–11):705–24.
47. Fields JC, Graham HL, Brandt JS, Bodenlos K, Ananth C V. Risk of postpartum readmission for depression in relation to ischaemic placental disease: a population-based study. *EClinicalMedicine*. 2023 Jun;60:102011.
48. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. 2020.
49. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct 1;187(4):1013–8.
50. Simon E, Caille A, Perrotin F, Giraudeau B. Mixing Nulliparous and Multiparous Women in Randomised Controlled Trials of Preeclampsia Prevention Is Debatable: Evidence from a Systematic Review. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6).
51. Miranda ML, Edwards SE, Myers ER. Adverse birth outcomes among nulliparous vs. multiparous women. *Public Health Rep*. 2011;126(6):797–805.
52. Deen ME, Ruurda LGC, Wang J, Dekker GA. Risk factors for preeclampsia in multiparous women: Primipaternity versus the birth interval hypothesis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2006 Jan 26;19(2):79–84.
53. C B-Lynch ECDÇEYYDSBECBLÇS, Keith LG, Lalonde AB, Karoshi M. DOĞUM SONU KANAMA. 2010.
54. Kametas NA, Nzelu D, Nicolaidis KH. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. S1182–95.
55. Beech A, Mangos G. Management of hypertension in pregnancy. *Aust Prescr*. 2021 Oct 1;44(5):148–52.
56. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in Pregnancy and Women of Childbearing Age. *Am J Med*. 2009 Oct;122(10):890–5.
57. KARAHAN HT, KARAHAN E, TANOĞLU A. Gestasyonel hipertansiyon ve güncel tedavi yaklaşımları. *Journal of Medicine and Palliative Care*. 2022 Jun 28;3(2):122–7.
58. Bayram F., et al. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. 6th ed. TEMD, editor. TEMD; 2022. 119–127 p. Available from: www.temd.org.tr
59. Andrikopoulou M, Purisch SE, Handal-Orefice R, Gyamfi-Bannerman C. Low-dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct 1;219(4):399.e1-399.e6.
60. Lee NMW, Chaemsaitong P, Poon LC. Prediction of preeclampsia in asymptomatic women. Vol. 92, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2024.

61. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 76, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1690–702.
62. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. Vol. 33, *Seminars in Perinatology*. 2009. p. 130–7.
63. Gupte S, Wagh G. Preeclampsia-eclampsia. Vol. 64, *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. Federation of Obstetric and Gynecological Societies of India; 2014. p. 4–13.
64. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. S1237–53.
65. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. S786–803.
66. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. S844–66.
67. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Vol. 15, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 275–89.
68. Botero JP, McIntosh JJ. Labor and delivery: DIC, HELLP, preeclampsia. *Hematology*. 2023 Dec 8;2023(1):737–44.
69. Guedes-Martins L. Superimposed Preeclampsia. In: *Hypertension: from basic research to clinical practice*. Springer, Cham; 2016. p. 409–17.
70. Kametas NA, Nzelu D, Nicolaidis KH. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. S1182–95.
71. TÜRKİYE ANNE ÖLÜMLERİ RAPORU. 2015.
72. Sencan I., et al. Demographic Characteristics Of Turkish National Maternal Deaths In 2014. *Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2016;13:45–7.
73. Di Girolamo R, Alameddine S, Khalil A, Santilli F, Rizzo G, Maruotti GM, et al. Clinical practice guidelines on the use of aspirin in pregnancy: Systematic review. Vol. 282, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2023. p. 64–71.
74. Wang Y, Ni S, Liu F, Guo L, Han C. Causal relationships between immune cells, inflammatory factors, and preeclampsia: A two-step, two-sample mendelian randomization study. *J Reprod Immunol*. 2025 Mar 1;168.
75. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H, Daoud A. Recent advances in myeloid-derived suppressor cell biology. Vol. 15, *Frontiers of Medicine*. Higher Education Press Limited Company; 2021. p. 232–51.
76. Pankiewicz K, Szczerba E, Maciejewski T, Fijałkowska A. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Menopausal Review*. 2019;18(2):99–109.

77. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Oct 1;56(5):593–8.
78. Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia. *Hypertension.* 2020 Apr;75(4):918–26.
79. 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 1;111(5):649–58.
80. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Dec 18;14(1):324.
81. Gladstone RA, Ahmed S, Huszti E, McLaughlin K, Snelgrove JW, Taher J, et al. Midpregnancy Placental Growth Factor Screening and Early Preterm Birth. *JAMA Netw Open.* 2024 Nov 14;7(11):e2444454.
82. Béranger N, Tsatsaris V, Coppo P, Veyradier A, Joly BS. High sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Pregnancy-Onset Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hypertension.* 2023 Sep;80(9).
83. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta.* 2008 Mar;29(SUPPL.):67–72.
84. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2019 May 20;145(S1):1–33.
85. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul;213(1):62.e1-62.e10.
86. Beaufils M, Donsimoni R, Uzan S, Colau JC. PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA BY EARLY ANTIPLATELET THERAPY. *The Lancet.* 1985 Apr;325(8433):840–2.
87. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Mar 1;218(3):287-293.e1.
88. Emeto TI, Sandru F, Sepúlveda-Martínez A, Ren Y, Zhao Y, Yang X, et al. Application of low dose aspirin in pre-eclampsia. 2023.
89. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000 Mar 14;101(10):1206–18.
90. Roman A, Boelig R, Berghella V. 81 mg aspirin: a dosing dilemma response. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Apr 1;224(4):414–5.

91. Jones Pullins ME, Boggess KA, Jones Pullins MEM. Aspirin dose for preeclampsia prophylaxis: an argument for 162-mg dosing. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2025;7:101564. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j>.
92. Ghesquiere L, Guerby P, Marchant I, Kumar N, Zare M, Foisy MA, et al. Comparing aspirin 75 to 81 mg vs 150 to 162 mg for prevention of preterm preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Jul;5(7):101000.
93. Amro FH, Blackwell SC, Pedroza C, Backley S, Bitar G, Daye N, et al. Aspirin 162 mg versus 81 mg for Preeclampsia Prophylaxis in High-risk Obese Individuals: A Comparative Effectiveness Open Label Randomized Trial (ASPREGO). *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Jul;
94. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2017. p. 110-120.e6.
95. Shanmugalingam R, Wang X, Münch G, Fulcher I, Lee G, Chau K, et al. A pharmacokinetic assessment of optimal dosing, preparation, and chronotherapy of aspirin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Sep;221(3):255.e1-255.e9.
96. Abaci O, Kilickesmez KO. Aspirin resistance: Where are we now? *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*. 2013 Apr 11;
97. Snoep JD. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13;167(15):1593.
98. Mirabito Colafella KM, Neuman RI, Visser W, Danser AHJ, Versmissen J. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? Vol. 127, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 132–41.
99. Visagie JL, Aruwajoye GS, van der Sluis R. Pharmacokinetics of aspirin: evaluating shortcomings in the literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024 Aug 2;20(8):727–40.
100. Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: A 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation*. 2006 Jun;113(25):2888–96.
101. bij de Weg JM, Abheiden CNH, Fuijkschot WW, Harmsze AM, de Boer MA, Thijs A, et al. Resistance of aspirin during and after pregnancy: A longitudinal cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Jan 1;19:25–30.
102. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012 Apr;31(3):141–6.
103. Roberge S, Odibo AO, Bujold E. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Clin Lab Med*. 2016 Jun 1;36(2):319–29.

104. WHO. ICD-10 Kodları - Türkiye Sağlık Bakanlığı. 2016th ed. WHO, editor. Sağlık Bakanlığı; 2016. 103–103 p.
105. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 2016.
106. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. DM ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu [Internet]. 16th ed. Ankara: TEMD; 2024. 239–254 p. Available from: www.bayt.com.tr
107. Sane DC, Mckee SA, Malinin AI, Serebruany VL. Frequency of Aspirin Resistance in Patients With Congestive Heart Failure Treated With Antecedent Aspirin. *Am J Cardiol.* 2002 Oct 15;90:893–5.
108. Koç Ö, Şenocak A, Çim B, Kavak S. Deprem ve COVID-19 Salgınının Neden Olduğu Maternal Stresin Pre/eklampsia Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2024 Aug 31;(23):708–21.
109. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet.* 2012 Jun;379(9832):2162–72.
110. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet.* 2012 Jun 9;379(9832):2162–72.
111. Navaratnam K, Alfirevic A, Jorgensen A, Alfirevic Z. Aspirin non-responsiveness in pregnant women at high-risk of pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2018 Feb 1;221:144–50.
112. Caron N, Rivard GÉ, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, et al. Low-dose ASA Response Using the PFA-100 in Women With High-risk Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2009 Nov 1;31(11):1022–7.
113. Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, et al. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Jan;5(1):100760.
114. Brewster C, Lim CC, Mahmood T. Obesity and preeclampsia. *Handbook of Obesity in Obstetrics and Gynecology.* 2023 Jan 1;323–30.
115. Samur G. Obezite ve Gebelik [Internet]. 2nd ed. Ankara; 2012. 7–11 p. Available from: www.reklamkurdu.org
116. Emmerich SD, Fryar CD, Stierman B, Ogden CL. Obesity and Severe Obesity Prevalence in Adults: United States, August 2021-August 2023. *NCHS Data Brief.* 2024 Sep;(508).
117. Committee Opinion No. 471: Smoking Cessation During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2010 Nov;116(5):1241–4.

118. Shen L, Martinez-Portilla RJ, Rolnik DL, Poon LC. ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2021 Oct 6;58(4):546–52.
119. Hornová M, Šimják P, Anderlová K. Preeclampsia and diabetes mellitus. *Ceska Gynecol*. 2023 Dec 20;88(6):467–71.
120. 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;89:50–7.
121. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1374–9.
122. Gizzo S, Capuzzo D, Zicchina C, Di Gangi S, Coronella ML, Andrisani A, et al. Could empirical low-dose-aspirin administration during IVF cycle affect both the oocytes and embryos quality via COX 1-2 activity inhibition? *J Assist Reprod Genet*. 2014 Mar;31(3):261–8.
123. Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril*. 1999 May;71(5):825–9.
124. Stubert J, Hinz B, Berger R. The Role of Acetylsalicylic Acid in the Prevention of Pre-Eclampsia, Fetal Growth Restriction, and Preterm Birth. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Sep 15;120(37):617–26.
125. Lisa M. Bodnar. Prepregnancy Body Mass Index and the Occurrence of Severe Hypertensive Disorders of Pregnancy VKİ yüksek gebelerde PE risk x3. *Epidemiology*. 2007;234–9.
126. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2003 Jul;102(1):181–92.
127. Baradwan S, Tawfiq A, Hakeem GF, Alkaff A, Hafedh B, Faden Y, et al. The effects of low-dose aspirin on preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Feb 19;309(5):1775–86.
128. Vinogradov R, Boag C, Murphy P, McGeeney D, Kunadian V, Robson SC. Aspirin non-response in pregnant women at increased risk of pre-eclampsia (Aspirin direncini dozun arttırılmasını önermiş ve hasta uyumuna özellikle dikkat çekmiş bağlamış). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Nov 1;254:292–7.