



SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğİTİM
VE ARAşTIRMA HASTANESİ

GEBELİK HİPERTANSİYONU VE PREEKLAMPSİ GELİşME
RİSKİNİ VE PREEKLAMPSİ şİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE; APRI,
DNI, NLR, PLR, PDW PARAMETRELERİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. Halis Doğukan ÖZKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara/2020



SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğTİM
VE ARAşTIRMA HASTANESİ

GEBELİK HİPERTANSİYONU VE PREEKLAMPSİ GELİşME
RİSKİNİ VE PREEKLAMPSİ şİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE; APRI,
DNI, NLR, PLR, PDW PARAMETRELERİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. Halis Doğukan ÖZKAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara/2020

TEŞEKKÜR

Her konuda destek veren, ihtiyacım olduğu zaman yardım elini uzatan, bilgi ve birikimleriyle mesleki gelişimimde katkıları olan başhekimimiz sayın Prof. Dr. Yaprak Üstün’e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam, tez danışmanım, Doç. Dr. Ömer L. Tapısız’a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, tecrübelerini paylaşan tüm klinik şeflerimize, hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli ağabeylerim, Doç. Dr. Vakkas Korkmaz’a ve Op. Dr. Caner Çakır’a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda desteğini esirgemeyen, eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, başta Dr. Kevser Adar, Dr. Hüseyin Armağan ve Dr. Ceren Polat olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, hayatım boyunca hep büyük sabır ve anlayış gösteren en büyük destekçilerim annem, babam ve kardeşim... hepinize çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin bana en büyük hediyesi, her zaman yanımda olan sevgili eşim, hayat arkadaşım sevgili Merve Özkan’a teşekkür ederim.

Dr. Halis Doğukan Özkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	A
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Gestasyonel Hipertansiyon.....	5
2.1.1. Tekrarlama Riski.....	6
2.1.2. Uzun Dönem Prognoz	7
2.1.3. Perinatal Sonuçlar	7
2.2. Preeklampsi	8
2.2.1. Süperimpoze Preeklampsi.....	10
2.2.2. Şiddetli Preeklampsi.....	11
2.2.3. HELLP Sendromu	11
2.2.4. Preeklampsi İçin Risk Faktörleri.....	12
2.3. Eklampsi.....	14
2.4. Etyopatogenez.....	15
2.4.1. Plasentanın Anormal Gelişimi	15
2.4.1.1. Spiral arterlerin anormal yeniden yapılanması (remodeling): ...	16
2.4.1.2. Defektif trofoblastik diferansiasyonu:.....	16
2.4.1.3. Plasental hipoperfüzyon, hipoksi, iskemi:	16

2.4.1.4.	Defektif desidualizasyon:.....	17
2.4.2.	İmmünolojik Faktörler	17
2.4.3.	Genetik Faktörler	18
2.4.4.	Çevresel Faktörler	18
2.4.5.	İnflamasyon.....	19
2.4.6.	Anjiotensin II'ye Karşı Artmış Duyarlılık	19
2.4.7.	Kompleman Aktivasyonu.....	20
2.4.8.	Sistemik Endotelial Disfonksiyonun Klinik Bulgulardaki Rolü	20
2.4.8.1.	sFlt-1, VEGF, PlGF:	20
2.4.8.2.	Çözünür endoglin:.....	21
2.5.	Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	22
2.6.	Fetal Sonuçlar.....	23
2.7.	Tarama - Erken Dönem Belirteçler - Prediksiyon	24
2.7.1.	Araştırılan Yaklaşımlar	25
2.7.1.1.	Tarama testleri:.....	25
2.7.1.1.1.	Biyolojik belirteçler:	25
2.7.1.1.2.	Uterin arter Doppler:	26
2.7.1.2.	Risk tahmini modellemeleri:	26
2.7.1.3.	Serum ürik asit:	27
2.7.1.4.	Antifosfolipid antikor taraması:	27
2.8.	Önleme Stratejileri.....	27
2.8.1.	Düşük Doz Aspirin.....	28
2.8.2.	Etkili Olması Muhtemel Diğer Yöntemler.....	31
2.8.2.1.	Kalsiyum takviyesi:.....	31
2.8.2.2.	Kilo verilmesi:.....	31
2.9.	Ayrırcı Tanı.....	32

2.9.1.	Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu (PRES).....	32
2.9.2.	Geri Dönüşlü Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu (RCVS).....	32
2.10.	Çalışmamızda Kullanılan İlgili Parametreler	33
2.10.1.	Delta Nötrofil İndeks (DNI).....	33
2.10.2.	Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR).....	33
2.10.3.	Plateler Lenfosit Oranı (PLR) ve Platelet Dağılım Genişliği (PDW)	34
2.10.4.	Aspartat Aminotransferaz Platelet Oranı İndeksi (APRI).....	34
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1.	Çalışmanın Tasarımı.....	35
3.2.	Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışma Dışı Tutma Kriterleri.....	35
3.2.1.	Dahil edilme kriterleri	35
3.2.2.	Dışlama kriterleri	35
3.3.	Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplandırılması.....	36
3.4.	Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı kriterleri	38
3.5.	Çalışmada değerlendirilen parametreler	39
3.6.	Veri istatistiksel analizi.....	39
4.	BULGULAR.....	41
5.	TARTIŞMA	56
6.	SONUÇLAR	63
7.	KAYNAKLAR.....	64
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	76
9.	EKLER.....	78

KISALTMALAR

ACOG:	Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
AFS:	Antifosfolipid antikor sendromu
ALT:	Alanin aminotransferaz
APRI:	Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi
AST:	Aspartat aminotransferaz
DKB:	Diyasyolik kan basıncı
DM:	Diyabetes mellitus
DNI:	Delta nötrofil indeksi
GHT:	Gestasyonel hipertansiyon
HÜS:	Hemolitik üremik sendrom
İUGR:	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
LDH:	Laktat dehidrogenaz
NLR:	Nötrofil lenfosit oranı
OAB:	Ortalama arter basıncı
PDW:	Platelet dağılım genişliği
PE:	Preeklampsi
PIGF:	Plasental büyüme hormonu
PLR:	Platelet lenfosit oranı
PPROM:	Preterm prematür membran rüptürü
PRES:	Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu
RCVS:	Geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu
sENG:	Soluble endoglin
sFLT-1:	Çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1
SKB:	Sistolik kan basıncı
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
sVEGFR-1:	Çözünür vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1
ŞPE:	Şiddetli preeklampsi
TTP:	Trombotik trombositopenik purpura
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR-1 (FLT-1):	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 1
VKİ:	Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preeklampsî tanı kriterleri	9
Tablo 2. Preeklampsîde şiddetli özellikler	11
Tablo 3. Preeklampsî risk faktörleri	13
Tablo 4. Preeklampsî risk faktörleri ve aspirin kullanımı	30
Tablo 5. Gebelik öncesi VKİ'ye göre, tekil gebelikler için, kilo alımı için önerileri	32
Tablo 6. Hastaların genel özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	41
Tablo 7. Tanı anındaki NLR, PLR, PDW, DNI değerinin gruplar arası karşılaştırılması	42
Tablo 8. Kontrol ile GHT grupları arası ROC sonuçları	45
Tablo 9. Kontrol ile GHT grupları arası çok değişkenli lojistik regresyon analizi ...	45
Tablo 10. Kontrol ile PE grupları arası ROC sonuçları.....	46
Tablo 11. Kontrol ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları	47
Tablo 12. Kontrol ile ŞPE grupları arası çok değişkenli lojistik regresyon analizi ..	48
Tablo 13. GHT ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları.....	49
Tablo 14. GHT ile ŞPE grupları arası çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	50
Tablo 15. PE ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları	51
Tablo 16. PE ile ŞPE grupları arası çok değişkenli lojistik regresyon analizi	51
Tablo 17. 20. gebelik haftası öncesi var olan laboratuvar değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	51
Tablo 18. Kontrol ile GHT grupları arası ROC sonuçları (<20 hafta)	52
Tablo 19. Kontrol ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları (<20 hafta)	53
Tablo 20. GHT ile PE grupları arası ROC sonuçları (<20 hafta).....	54
Tablo 21. PE ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları (<20 hafta)	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Toplam taranan hasta sayıları	36
Şekil 2. Toplam taranan hipertansif hasta sayıları	37
Şekil 3. Toplam taranan kontrol grubu hasta sayıları	37
Şekil 4. Tanı anında alınan kan değerleri ile karşılaştırılan hasta sayıları.....	37
Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların retrospektif değerlendirmesi sonucu elde edilen; 20. gebelik haftası altındaki kan değerleriyle karşılaştırmaları yapılabilen hasta sayıları.....	38
Şekil 6. Kontrol ile GHT gruplarının ayrımında, NLR için yapılan ROC analiz eğrisi	44
Şekil 7. Kontrol ile GHT gruplarının ayrımında, PDW için yapılan ROC analiz eğrisi	44
Şekil 8. Kontrol ile PE gruplarının ayrımında, NLR için yapılan ROC analiz eğrisi	45
Şekil 9. Kontrol ile ŞPE gruplarının ayrımında, PLR için yapılan ROC analiz eğrisi	46
Şekil 10. Kontrol ile ŞPE gruplarının ayrımında, PDW ve APRI için yapılan ROC analiz eğrisi	47
Şekil 11. GHT ile ŞPE gruplarının ayrımında, NLR ve PLR için yapılan ROC analiz eğrisi.....	48
Şekil 12. GHT ile ŞPE gruplarının ayrımında, APRI için yapılan ROC analiz eğrisi	49
Şekil 13. PE ile ŞPE gruplarının ayrımında, NLR ve APRI için yapılan ROC analiz eğrisi.....	50
Şekil 14. Kontrol ile GHT gruplarının ayrımında, 20.gebelik haftası öncesi PDW değeri için yapılan ROC analiz eğrisi	52
Şekil 15. Kontrol ile ŞPE gruplarının ayrımında, 20.gebelik haftası öncesi APRI değeri için yapılan ROC analiz eğrisi	53
Şekil 16. GHT ile PE gruplarının ayrımında, 20.gebelik haftası öncesi PDW değeri için yapılan ROC analiz eğrisi	54
Şekil 17. PE ile ŞPE gruplarının ayrımında, 20.gebelik haftası öncesi PDW değeri için yapılan ROC analiz eğrisi	55

ÖZET

Amaç:

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Hipertansif bozukluklar, tüm gebeliklerin yaklaşık %10'unda gebeliğin herhangi bir döneminde görülebilmektedir. Preeklampsisi ise gebeliklerin %2-8'ini komplike eden bir durumdur. Dünyada maternal mortalitenin %16'sı hipertansif bozukluklarla ilişkilidir.

Etyolojisi tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen birçok faktör araştırılmaktadır. İnflamasyonun da bu faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir.

Delta nötrofil indeksi (DNI), nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), platelet dağılım genişliği (PDW) ve aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi (APRI) parametreleri birçok çalışmada ve farklı alanda kullanılmış olan inflamatuvar belirteçlerdir. Rutinde bakılan kan değerleri kullanılarak kolaylıkla hesaplanabildiği için ve maliyetinin düşüklüğü nedeni ile son zamanlarda popülerite kazanmıştır.

Araştırmamızda gebelik hipertansiyonu ve preeklampsinin şiddetini öngörmede; DNI, NLR, PLR, PDW ve APRI parametrelerinin prediktif faktör olarak kullanılabilirliğini göstermek ve bu parametrelerin bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmada Ocak 2017 – Mayıs 2020 tarihleri arasından T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Uygulama Hastanesi Perinatoloji Kliniğine veya Doğum Salonuna kabul edilerek gestasyonel hipertansiyon, preeklampsisi ve şiddetli preeklampsisi tanılarını alan ve doğumu gerçekleştirilen gebeler ile aynı tarih aralığında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran normotansif gebeler retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmada gebeliğin hipertansif hastalıkları tanıları; 2020 yılı haziran ayında yayınlanan ACOG gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsisi bültenine göre konulmuştur. Normotansif gebelerden kontrol grubu oluşturulmuş olup, çalışma

grubu; gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve şiddetli preeklampsi hastalarından oluşturulmuştur.

Hastaların 20. gebelik haftası öncesi döneme ait mevcut kan değerleri ve tanı aldığı gündeki kan değerleri kaydedilmiştir. DNI, NLR, PLR, PDW ve APRI parametrelerinin tanı anındaki değerleri 4 grup arasında karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde 20. gebelik haftası öncesine ait değerler de gruplar arasında karşılaştırılmış ve bu parametrelerin gebeliğin hipertansif hastalıklarını öngörmedeki yeri araştırılmıştır.

Toplam 2.702 hasta (hipertansif n=1802, kontrol n=900) için veri tabanı ve arşiv kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Kabul edilme, dışlama kriterleri ve/veya arşiv bilgi yetersizliği göz önünde bulundurulduğunda 697 hasta (hipertansif n=589, kontrol n=108) çalışmaya dahil edilmemiştir. Dışlanmalar sonrası gebeliğin hipertansif hastalıkları tanısı alan 1.213 gebe ve kontrol grubunu oluşturan normotansif 792 gebe ile çalışma yürütülmüştür.

Bulgular:

Grupların NLR açısından tanı anındaki kan değerleri kıyaslandığında; kontrol grubuna göre PE grubunda anlamlı düşüklük saptandı, GHT ve ŞPE gruplarında ise anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.175$, $p=0.965$). Grupların PLR açısından tanı anındaki kan değerleri ile kıyaslanmasında; kontrol grubuna göre GHT, PE ve ŞPE gruplarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, her üç grup için). Tanı anındaki kan değerlerinin PDW açısından kontrol grubuna göre kıyaslanmasında; GHT ve ŞPE gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, PE grubu ile kontrol grubu arasında bir fark olmadığı saptandı (sırasıyla, $p=0.046$ ve $p<0.001$, $p>0.05$). Grupların DNI değerleri açısından karşılaştırılmasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.125$). Grupların APRI açısından tanı anındaki kan değerleri ile kıyaslanmasında, ŞPE grubunun APRI değeri; kontrol, GHT ve PE gruplarından anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.004$). 20. gebelik haftasından önce alınan kan değerleri kullanılarak yapılan analizlerde; kontrol ile ŞPE grupları karşılaştırıldığında APRI değeri anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$).

Sonuç:

Çalışmamızdaki mevcut verilerimiz ışığında NLR, PLR, DNI ve PDW'nin, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişme riskini değerlendirmede ve preeklampsi şiddetini öngörmeye klinik olarak öneminin olmadığı saptanmıştır.

Bunun yanında sonuçlarımız neticesinde APRI'nin, gebeliğin hipertansif hastalıklarının ŞPE'ye ilerleme süreci hakkında klinik ipucu verebileceği belirlenmiştir. Bu bulgu gelecek için umut vadeden ve üzerinde daha çok çalışılması gereken bir bulgudur. Çalışmamız bu bulgusu ile bir ilk olup literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: gebeliğin hipertansif hastalıkları, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, şiddetli preeklampsi, delta nötrofil indeksi (DNI), nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), platelet dağılım genişliği (PDW), aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi (APRI)

ABSTRACT

Aim:

Hypertensive disorders of pregnancy constitute one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. Hypertensive disorders can be seen in approximately 10% of all pregnancies at any period of pregnancy. Preeclampsia is a condition that complicates 2-8% of pregnancies. 16% of maternal mortality in the world is associated with hypertensive disorders.

Although its etiology has not been fully explained, many factors are being investigated. Inflammation is thought to be one of these factors.

Delta neutrophil index (DNI), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), platelet distribution width (PDW) and aspartate aminotransferase platelet ratio index (APRI) parameters are inflammatory markers that have been used in many studies and in different fields. It has gained popularity lately because it can be easily calculated using routine blood values and its low cost.

In our study, it was aimed to show the usability of DNI, NLR, PLR, PDW and APRI parameters as predictive factors and to determine whether these parameters can

be used as a screening test, in predicting the severity of gestational hypertension and preeclampsia.

Materials and Methods:

In the study, pregnant women who were admitted to the Perinatology Clinic or Delivery Service of the University of Health Sciences, Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital between January 2017 and May 2020, diagnosed with gestational hypertension, preeclampsia and severe preeclampsia and delivered were retrospectively screened. Furthermore; normotensive pregnant women who applied to the same hospital within the same period were reviewed retrospectively.

Hypertensive disorders of pregnancy were diagnosed according to the ACOG gestational hypertension and preeclampsia bulletin published in June 2020. A control group was formed from normotensive pregnant women and the study group was composed of patients with gestational hypertension, preeclampsia and severe preeclampsia.

The blood values of the patients before the 20th gestational week and the blood values on the day of diagnosis were recorded. The values of DNI, NLR, PLR, PDW and APRI parameters at the time of diagnosis were compared among 4 groups. Similarly, the values before the 20th gestational week were compared among the groups and the place of these parameters in predicting the hypertensive diseases of pregnancy was investigated.

The database and archive records were retrospectively reviewed for a total of 2,702 patients (hypertensive n = 1802, control n = 900). Considering the acceptance, exclusion criteria and / or lack of archive information, 697 patients (hypertensive n = 589, control n = 108) were excluded from the study. After exclusions the study was conducted with 1,213 pregnant women diagnosed with hypertensive diseases of pregnancy and 792 normotensive pregnant women constituting the control group.

Results:

In comparison of the groups with values at the time of diagnosis in terms of NLR; it was found to be significantly lower in the PE group compared to the control

group, and there was no significant difference in the GHT and SPE groups ($p < 0.001$, $p = 0.175$, $p = 0.965$, respectively). In comparison of the groups with values at the time of diagnosis in terms of PLR; there was no significant difference in GHT, PE and SPE groups compared to the control group ($p > 0.05$, for all three groups). The values of PDW at the time of diagnosis, compared to the control group; it was found to be significantly lower than the GHT and SPE groups, and there was no significant difference in the PE group ($p = 0.046$ and $p < 0.001$, $p > 0.05$, respectively). In the comparison of the groups in terms of DNI values, no significant difference was found ($p = 0.125$). Comparing the groups with the APRI values at the time of diagnosis, the APRI value of the SPE group was found to be significantly higher than the control, GHT and PE groups ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.004$, respectively). In the analyzes made using blood values taken before the 20th gestational week; APRI value was found to be significantly lower when compared with control and SPE groups ($p < 0.001$).

Conclusion:

In the light of our results, it has been determined that NLR, PLR, DNI and PDW are not clinically important in evaluating the risk of developing gestational hypertension and preeclampsia and predicting the severity of preeclampsia.

As a consequence of our results, APRI can give clinical clues about the progression process of hypertensive diseases of pregnancy to SPE. This finding is a promising data for the future and needs to be studied more. Our study is the first with this finding and provides an important fold to the literature.

Keywords: Hypertensive disorders of pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, severe preeclampsia, delta neutrophil index (DNI), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), platelet distribution width (PDW), aspartate aminotransferase platelet ratio index (APRI).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Hipertansif bozukluklar, tüm gebeliklerin yaklaşık %10'unda gebeliğin herhangi bir döneminde görülebilmektedir (1-3).

Preeklampsi ise gebeliklerin %2-8'ini komplike eden bir durumdur. Dünyada maternal mortalitenin %16'sı hipertansif bozukluklarla ilişkilidir (3, 4). Türkiye'de ülke çapında yapılan retrospektif bir çalışmaya göre hipertansif bozukluklar tüm anne ölümlerinin %15.5'ini oluşturmuştur (5).

Gestasyonel hipertansiyon; daha önceden normotansif olan bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra, 4 saat ara ile ölçülen iki ölçümde, SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanır. Herhangi bir end organ hasarının eşlik etmemesi gereklidir (3).

Gebelikte yeni başlayan hipertansiyonun değerlendirilmesinde temel hedef; farklı prognoza sahip ve tedaviyi etkileyecek olan preeklampsi ile ayrımının yapılmasıdır (3).

Preeklampsi; 20.gebelik haftasından sonra, sıklıkla terme yakın dönemde ortaya çıkan bir durumdur. Yeni başlangıçlı hipertansiyon ve eşlik eden yeni başlangıçlı proteinüri ya da proteinüri olmaksızın çeşitli end organ fonksiyon bozukluklarının eşlik etmesi ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (3, 6).

Gestasyonel hipertansiyon tanısı almış olan gebelerde SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg olması durumunda ve/veya bazı end organ hasarı bulgu ya da semptomlarından herhangi biri varsa 'şiddetli özelliklere sahip preeklampsi' tanısı konulur. Bu hastalar yüksek morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (3).

Eklampsi; gebeliğin hipertansif bozukluklarının konvülsif görüntüsüdür. Yeni başlangıçlı tonik-klonik, fokal ya da multifokal nöbetlerin varlığıyla tanımlanır. Hastalığın en şiddetli formlarından biridir (3).

Preeklampside tek ve kesin tedavi doğumdur. Genellikle doğum sonrası 48 saat içinde, hastalığın maternal belirtileri ve semptomları tamamen düzelir. Hipertansiyon doğum sonrası birinci veya ikinci haftada kötüleşebilir; ancak özellikle doğum sonrası

dört hafta içinde olmak üzere, çoğu kadının tansiyon değerleri 12 hafta içinde normale dönmektedir (7).

Preeklampsisi için en yüksek risk faktörleri; önceki gebelikte preeklampsisi öyküsü, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, gebelik öncesi VKİ>30 olması, çoğul gebelikler, nulliparite olarak sayılabilir (3, 8).

Preeklampsinin patogenezi net olarak aydınlatılabilmiş olmamakla birlikte, preeklampsie neden olduğu düşünülen birçok patofizyolojik mekanizma öne sürülmüştür. Kronik uteroplasental iskemi, immün maladaptasyon, çok düşük yoğunluklu lipoprotein toksisitesi, genetik imprinting, artan trofoblast apoptozu veya nekrozu, trofoblastlara karşı abartılı maternal inflamatuvar yanıt ve anjiojenik faktörlerin dengesizlikleri bunlardan bazılarıdır. Öne sürülen bu mekanizmalardan bir ya da birkaçının kombinasyonunun da preeklampsinin kliniğinden sorumlu olması mümkündür (3, 4, 9-15).

Normal gebeliklerde term dönemde varolan maternal inflamasyon belirtileri, preeklampside abartılıdır. Dolaşımdaki sinsityotrofoblast kalıntılarının, maternal inflamasyona ve maternal sendromun bazı özelliklerine katkıda bulunduğu hipotezi ortaya atılmıştır (9, 16).

Preeklampside, plasental cell free DNA'nın maternal dolaşıma geçmesinin, sistemik inflamatuvar yanıtı başlattığı düşünülmektedir (17).

Erken gebelik döneminde, gebelerin preeklampsisi risk faktörleri açısından değerlendirilmesi ve hastalığı geliştirme riski yüksek kadınların belirlenmesi; profilaktik tedavi başlanması, gebelik takibi ve doğumun tecrübeli merkezlerde planlanması açısından önemlidir. Risk faktörleri preeklampsisi geliştirecek kadınların sadece %30'unu öngördüğü için, bir kadının preeklampsisi gelişme riskini hesaplamak için risk faktörleriyle birlikte laboratuvar testlerinin ve görüntüleme yöntemlerinin kombine halde kullanılması araştırılmaktadır. Ancak henüz preeklampsisi için kanıtlanmış bir belirteç tanımlanamamıştır (3, 18).

Yapılan çalışmalarda preeklampsiyi önlemek için birçok farklı strateji araştırılmıştır. Ancak karmaşık patogenez ve çoklu etiyolojiler göz önüne alındığında, etkili yaklaşımların bulunması oldukça zordur. Doğum haricinde küratif bir tedavi olmadığından, preeklampsiyi önlemede kullanılabilecek bir yaklaşım dünya çapında

anne ve bebek sağlığı üzerinde önemli bir etki oluşturacaktır. Günüümüzde preeklampsi riskini azaltan kanıtlar sunan tek ilaç düşük doz aspirin olarak raporlanmıştır (3).

DNI, NLR, PLR, PDW ve APRI parametreleri rutinde bakılan kan değerleri kullanılarak kolaylıkla hesaplanabildiği için ve maliyetinin düşüklüğü nedeni ile son zamanlarda popülarite kazanmıştır.

Preeklampside lökosit sayısı, normal gebelikten daha fazla bir artışla ilişkilidir ve bu artış esas olarak nötrofil sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Preeklampside lenfosit sayısı ise azalır. Nötrofillerdeki artış ve lenfositlerdeki azalmanın, normal gebeliklere kıyasla PE'de artmış NLR ile sonuçlanacağı düşünülmektedir (19, 20).

DNI, dolaşımdaki immatür granülositlerin bir fraksiyonunu gösteren yeni bir indekstir. Enfeksiyon ve sepsis durumlarında immatür granülositlerin periferik kanda artmasının prognostik ve tanısal önem taşıdığı gösterilmiştir. Preeklampsi patofizyolojisindeki faktörlerin sonucunda; artmış lökosit aktivasyonu ve inflamatuvar belirteç seviyelerinde yükseklik ortaya çıkar. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda preeklampside DNI'nin anlamlı bir parametre olabileceği düşünülmüştür (21).

Preeklampsideki endotel disfonksiyonu, maternal periferik dolaşımda artmış trombosit tüketimi ile kontrolsüz intravasküler trombosit aktivasyonuna yol açar. Normal gebelere kıyasla PE gelişen gebelerde trombositlerin önemli ölçüde azaldığı; MPV ve PDW'nin anlamlı şekilde arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Preeklampsinin patogeneğine bakıldığında PLR'nin ve PDW'nin prediktif bir parametre olabileceği düşünülmüştür (22, 23).

APRI; karaciğer fibrozisi için kullanılan non-invaziv inflamasyon indeksidir. Hepatik fibrozis ve inflamasyon belirteci olarak araştırmalarda kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada APRI skorunun HELLP sendromunu tek başına AST'den daha güçlü bir şekilde öngördüğü sonucuna varılmıştır (24-26).

AST, preeklampsiye bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğunda periferik dolaşıma salınan baskın transaminazdır ve periportal nekroz ile ilişkilidir (3). Bu nedenle APRI'nin preeklampside de kullanılabilir bir parametre olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda gebelik hipertansiyonu ve preeklampsinin şiddetini öngörmede; 'aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi (APRI), delta nötrofil indeksi (DNI),

PDF Eraser Free

nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), platelet dağılım genişliği (PDW)' parametrelerinin prediktif faktör olarak kullanılabilirliğini göstermek ve bu parametrelerin bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Reprodüktif dönemdeki kadınlar arasında hipertansiyon görülme sıklığı yaklaşık olarak %7'dir (1). Buna karşın gebelerin yaklaşık %10'unda hipertansif bozukluklar görülebilmektedir. Gebeliğin hipertansif bozuklukları, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır (2, 3).

Maternal mortalitenin %16'sı hipertansif bozukluklarla ilişkilidir. Gelir düzeyi yüksek ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha az görülür. Gebeliklerin %2-8'inde görülen preeklampsi ise, gebeliğin diğer hipertansif bozuklukları ile birlikte dünya çapında anne ölümlerinin önemli bir nedenidir (3, 4).

Türkiye'de ülke çapında yapılan retrospektif bir çalışmaya göre hipertansif bozukluklar tüm anne ölümlerinin %15.5'ini oluşturmuştur. Tüm nedenler arasında en sık üçüncü neden ve anne ölümlerinin doğrudan nedenleri arasında 2. sırada yer almıştır (5, 27).

2.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Daha önceden normotansif olan bir kadında; 20. gebelik haftasından sonra, SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanır. Kan basıncı yüksekliğinin en az 4 saat arayla ve 2 ölçümde gösterilmesi gerekir. Ayrıca proteinüri ve yeni başlayan end organ fonksiyon kaybı olmaması gerekmektedir. Bu şekilde preeklampside ve kronik hipertansiyondan ayrımı yapılabilir (3, 28).

Hasta dinlendirildikten sonra ölçümünün tekrarlanması ve otomatik kan basıncı ölçüm cihazlarının kullanılması, beyaz önlük hipertansiyonunun ekarte edilmesine yardımcı olur (29).

Hipertansiyonun postpartum 12. haftaya kadar sonlanması beklenir ve 'geçici gebelik hipertansiyonu' olarak tanımlanır. Postpartum 12. hafta sonrasında hipertansiyonun devam etmesi durumunda 'kronik hipertansiyon' olarak adlandırılır. Gestasyonel hipertansiyon ya da kronik hipertansiyon tanısı almanın, uzun süreli hasta sağlığı açısından farkları olacağı için tüm hastaların postpartum 12. haftaya kadar takibi gereklidir (2, 28).

SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg değerlerine ulaşıldığı durumlar "şiddetli gestasyonel hipertansiyon" olarak kabul edilir. Özellikle şiddetli hipertansiyon değerleriyle karşılaşıldığında, antihipertansif tedaviye zamanında başlayabilmek için tanının 4 saatten daha kısa sürede (dakikalar içinde) doğrulanması gerekir (3, 30).

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsinin, benzer fenotipe sahip bağımsız hastalıklar mı olduğu; yoksa gestasyonel hipertansiyonun, preeklampsinin erken-hafif bir evresi mi olduğu açık değildir. Preeklampsiye ilerleme riskini arttıran durumların bazıları şunlardır (31):

- Tanı anında 34. gebelik haftasından küçük olmak (duyarlılık %85, özgüllük %60)
- 24 saat yapılan kan basıncı izleminde ortalama SKB >135 mmHg olması (duyarlılık %61, özgüllük %76)
- Serum ürik asit seviyesinin yüksekliği (>5.2 mg/dL [0.309 mmol/L]) (duyarlılık %88, özgüllük %93)
- Anormal uterin arter doppler ölçümü (duyarlılık %86, özgüllük %90)
- Anormal anjiojenik markerlar (örn. sFlt/PlGF oranı (duyarlılık %73, özgüllük %94))

Nihayetinde gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerin %50'sine kadarki kısmında preeklampsi ile uyumlu proteinüri veya end organ disfonksiyonu gelişebilir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı özellikle 32. gebelik haftası öncesinde konulursa bu durum daha olası hale gelebilir (3, 32).

1,348 hipertansif gebede yapılan kohort çalışmasında; proteinürisi olan gebelerin, şiddetli hipertansiyona daha sık ilerlediği ve bu gebelerde daha yüksek preterm doğum ve perinatal mortalite oranları görüldüğü bildirilmiştir. Ancak proteinürik olmayan hipertansif gebelerde, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu sıklığı daha fazladır (3, 6).

2.1.1. Tekrarlama Riski

2015 yılında 24,000 gebede yapılan bir meta-analiz sonucuna göre; gebeliğin hipertansif bozukluklarından herhangi birine sahip olan gebe kadınların, takip eden

sonraki gebeliklerinde herhangi bir tip gebelik hipertansif hastalığı geliştirme oranı %20.7 bulunmuştur (33).

2.1.2. Uzun Dönem Prognoz

Gestasyonel hipertansiyon; yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon ve ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus gibi hipertansiyonla ilişkili hastalıkların gelişimiyle ilişkilidir (34-36). 15,000 primigravid kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada; hipertansif bozukluk kişinin birden fazla gebeliğinde ortaya çıkarsa, daha sonra gelişecek kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişki önemli ölçüde daha güçlü bulunmuştur. Ardışık üç gebeliğinde gebelik hipertansiyonu gelişen kadınların, yaşamlarının sonraki bölümlerinde normotansif kalan kadınlara göre anlamlı derecede yüksek kan basıncı olduğu gözlenmiştir (SKB 27 mmHg daha yüksek, DKB 12 mmHg daha yüksek) (34).

Başka bir çalışmaya göre, gestasyonel hipertansiyonu ve gestasyonel diyabeti olan kadınlarda ileride diyabet (hazard ratio (HR) 36.9, 95% CI 26.0-52.3), hipertansiyon (HR 5.7, 95% CI 4.9-6.7) ve kardiyovasküler hastalık/mortalite (HR 2.4, 95% CI 1.6-3.5) gelişme riski, GHT ve GDM olmayan kadınlardan daha yüksektir (37). Yapılan bir başka çalışmada; yapılan 14 yıllık postpartum izlemde, gestasyonel hipertansiyon, 2 kat artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (35). Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, yaklaşık olarak benzer uzun vadeli kardiyovasküler risklere sahip gibi görünmektedir.

2.1.3. Perinatal Sonuçlar

Gestasyonel hipertansiyon, olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir (3). Özellikle şiddetli gestasyonel hipertansiyon tanılı gebelerde maternal ve perinatal morbidite riskinde artış olduğu görülmektedir. Yakın fetal değerlendirme; biyofizik profili, non-stres test, amniyotik sıvı ölçümü ve beklenen doğum ağırlığı ölçümü için ultrasonografik değerlendirmeyi içermelidir (3). Yapılan bir kohort çalışmasında; termde gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma ihtimalinin, DKB'nin her bir mmHg yükselmesi ile %2 arttığı bildirilmiştir (38).

Şiddetli gestasyonel hipertansiyon, şiddetli özellikleri olan preeklampsili hastalara komplikasyon oranları açısından benzerlik gösterdiğinden benzer şekilde yönetilmesi önerilir (3).

2.2. Preeklampsisi

Yapılan bir sistematik derlemede, dünya genelinde preeklampsisi prevalansı %4.6 (95% CI 2.7-8.2) bulunmuştur (39). Dünya genelinde, doğrudan anne ölümlerinin %10-15'i preeklampsisi ve eklampsisi ile ilişkilidir (40).

Gebelikte yeni başlayan hipertansiyonun değerlendirilmesinde temel hedef; farklı prognoza sahip ve tedaviyi etkileyecek olan preeklampsisi ile ayrımının yapılmasıdır (3).

Preeklampsisi; genellikle 20. gebelik haftasından sonra, sıklıkla terme yakın dönemde ortaya çıkan bir durumdur. Yeni başlangıçlı hipertansiyon ve eşlik eden yeni başlangıçlı proteinüri ya da çeşitli end organ fonksiyon bozukluklarıyla karakterize multisistemik bir hastalıktır (3, 6).

Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlara, **Tablo 1**'deki özelliklerden herhangi birinin eşlik etmesi durumunda preeklampsisi teşhisi konması önerilir.

Proteinüri, preeklampsisi tanısında klasikleşmiş bir kriter olmasına rağmen zorunlu bir kriter değildir. Gebelikte proteinüri; 24 saatlik idrarda $\geq 300\text{mg/dL}$ veya protein/kreatinin oranı ≥ 0.3 olarak tanımlanır (3, 28, 41). Kantitatif yöntemler mevcut olmadığında ya da hızlı kararlar gerektiğinde, idrar protein dipstick testi de kullanılabilir. Ancak, dipstick testi yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçlarına sahiptir. Eğer dipstick testi, proteinüriyi belirlemek için kullanılabilecek tek yöntemse, ayırıcı değer olarak +2 kullanılması doğruluk açısından önerilmektedir (3, 42, 43).

Klinik pratikte, maternal semptomlara güvenmek bazen problemli olabilmektedir. Sağ üst kadranda ağrısının veya epigastrik ağrının; periportal ve fokal parankimal nekroz veya hepatik hücre ödemi veya Glisson kapsülü distansiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak hepatik histopatoloji ile laboratuvar anormallikleri arasında her zaman iyi bir korelasyon olmayabilir (44).

Benzer şekilde başağrısı da preeklampsia tanı kriteri olarak kullanılan ancak spesifik ve güvenilir olmayan bir semptomdur. Temporal, frontal, oksipital bölgelerde ya da diffüz olabilmektedir. Baş ağrısının analjeziye cevap vermesi preeklampsia ihtimalini dışlamaz (3, 45).

Tablo 1. Preeklampsia tanı kriterleri (3)

Daha önce normotansif olan bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra;

SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olmalıdır.

VE

Aşağıdaki yeni başlangıçlı durumlardan herhangi birisi eşlik etmelidir;

- Proteinüri
 - 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg/dL veya
 - Protein/kreatinin oranı ≥ 0.3 veya
 - Dipstick +2 (sadece diğer kantitatif yöntemler mevcut değilse kullanılır)
- Trombositopeni (trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'den az),
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu; karaciğer enzimlerinin artmış kan konsantrasyonları (normal konsantrasyonun iki katı),
- Alternatif bir tanıyla açıklanamayan, persistan ve şiddetli sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı,
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu ≥ 1.1 mg/dL veya başka herhangi bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması),
- Pulmoner ödem,
- Alternatif tanıyla açıklanamayan, asetaminofene cevap vermeyen, yeni başlangıçlı baş ağrısı,
- Skotom, kortikal körlük, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks gibi yeni başlangıçlı vizüel bozukluklar.

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı

Görsel semptomlar, preeklampsi sırasında sık karşılaşılan bulgulardır. En sık karşılaşılanlar; kortikal körlük, retinal dekolman, santral retinal ven oklüzyonu, retinal ve vitroz hemorajiler, skotom, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks olarak sayılabilir. (3, 46)

Stroke; preeklampsi ve eklampsinin en ciddi komplikasyonudur. Gebelikte ilişkili inmenin yaklaşık %36'sından preeklampsi sorumludur (47).

İlk değerlendirmede; tam kan sayımı (platelet sayımı), serum kreatinin düzeyi, karaciğer enzimleri (LDH, AST, ALT) ve üriner protein ölçümüne (protein/kreatinin oranı ya da 24 saat idrar proteini) bakılır. Fetal değerlendirme, ultrasonografi (tahmini doğum ağırlığı, amniyotik sıvı ölçümü, biyofizik profili) ve non-stress test yapılmasını içerir (3).

İzole proteinüri, preeklampsinin erken dönem bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Doksan beş gebeye yapılan retrospektif bir çalışmada yeni başlamış izole proteinüri term döneme kadar takip edilmiş ve 21 gebede preeklampsi geliştiği görülmüştür (n=13 gebelik sırasında, n=8 postpartum dönemde) (48).

Preeklampsi progresif bir hastalık olabilmektedir. Çoğu kadında preeklampsi bulguları geç gebelik döneminde çıkmasına ve aşamalı kötüleşmesine rağmen; özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında, yaklaşık %25 gebede hipertansiyon ve end organ fonksiyon kaybı ile ilişkili bulgular günler, haftalar içinde belirginleşebilir. Şiddetli hipertansiyon olmadan da şiddetli sekeller olabileceği unutulmamalıdır (49).

Genellikle doğum sonrası 48 saat içinde, hastalığın maternal belirtileri ve semptomlarından bazıları tamamen düzelir. Düzelme bazen saatler içinde (örn. baş ağrısı) gerçekleşebilir, bazen de haftalar veya ayları bulabilir (örn. proteinüri). Üçüncü boşluktan sıvı mobilizasyonu ve diürez, tipik olarak postpartum 48. saatte başlar. Hipertansiyon, doğum sonrası genellikle 4 haftada düzelmekle birlikte 12. haftaya kadar uzayabilmektedir (7).

2.2.1. Süperimpoze Preeklampsi

Önceden var olan, 'kronik hipertansiyon' tanısı mevcut bir gebede, **Tablo 1**'deki özelliklerden herhangi birinin eşlik etmesi durumuna 'süperempoze preeklampsi' denir. Bu gebede, daha dirençli hipertansif durum mevcuttur (3)

2.2.2. Şiddetli Preeklampsisi

2020 yılı haziran ayında yayınlanan ACOG gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsisi bültenine göre gestasyonel hipertansiyon tanısı almış olan gebede SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg olması durumunda ve/veya **Tablo 2**'de listelenen diğer bulgu ya da semptomlardan herhangi biri varsa 'şiddetli özelliklere sahip preeklampsisi' tanısı konulur. Bu hastalar, yüksek morbidite ve mortalite riski ile ilişkilir.

Proteinüri; preeklampsisi tanısında olabilecek kriterler arasında yer alırken, şiddetli preeklampsisi semptomları içinde yer almamaktadır (3).

Tablo 2. Preeklampside şiddetli özellikler (3)

- SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg
- Trombositopeni (trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'den az),
- Alternatif bir tanıyla açıklanamayan bozulmuş karaciğer fonksiyonu: karaciğer enzimlerinin artmış kan konsantrasyonları (normal konsantrasyonun iki katı),
- Alternatif bir tanıyla açıklanamayan, persistan, medikasyona dirençli, şiddetli sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı,
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu ≥ 1.1 mg/dL veya başka herhangi bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması),
- Pulmoner ödem,
- Alternatif tanıyla açıklanamayan, asetaminofene cevap vermeyen, yeni başlangıçlı baş ağrısı,
- Skotom, kortikal körlük, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks gibi yeni başlangıçlı vizüel bozukluklar.

SKB: Sistolik kan basıncı
DKB: Diyastolik kan basıncı

2.2.3. HELLP Sendromu

Maternal morbidite ve mortalite oranlarının artışıyla ilişkili olduğu için, preeklampsinin en şiddetli formlarından biridir (50). Farklı tanısal ölçütler önerilmiş

olmasına rağmen, birçok klinisyen tanıyı koymak için aşağıdaki kriterleri kullanmaktadır: (3, 51)

- 600 IU/L veya daha yüksek LDH
- Üst sınırın iki katından fazla yükselmiş AST ve ALT
- Trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den az olması

Çoğunlukla üçüncü trimesterde görülen bir durum olmasına rağmen, vakaların %30'unda postpartum dönemde de gelişebilir. HELLP sendromunun, sessiz ve atipik bir başlangıç gösterebileceği bilinmelidir. Hastaların %15'ine kadar kısmında hipertansiyon veya proteinüri yoktur. HELLP sendromunda esas semptom olarak, sağ üst kadranda ağrısı ve yaygın halsizlik (vakaların %90'ında) görülür. Bulantı, kusma %50 vakada eşlik edebilir (3).

2.2.4. Preeklampsi İçin Risk Faktörleri

ACOG 2020 bültenine göre preeklampsi ile ilişkili risk faktörleri **Tablo 3**'de belirtilmiştir. (3, 8, 52, 53).

16. gebelik haftasının altındaki gebeleri kapsayan, en az 1000 hasta içeren ve preeklampsi risk faktörlerini değerlendiren kohort çalışmalarının dahil edildiği (92 çalışma, >25 milyon gebelik), Bartsch ve ark'nın 2016 yılında yaptığı sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre; en yüksek preeklampsi oranı antifosfolipid antikor sendromunda ve en yüksek rölatif preeklampsi riski daha önceden preeklampsi öyküsü olan kişilerde görülmüştür. Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan kadınlarda, preeklampsi gelişme riski 8 kat artmıştır. Diğer önemli risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (8);

- Kronik hipertansiyon (RR 5.1, 95% CI 4.0-6.5)
- Pregesyonel diyabet (RR 3.7, 95% CI 3.1-4.3)
- SLE (RR 2.5, 95% CI 1.0-6.3)
- Gebelik öncesi VKİ >30 (RR 2.8, 95% CI 2.6-3.1)
- Kronik renal hastalık (RR 1.8, 95% CI 1.5-2.1)
- Multifetal gebelikler (RR 2.9, 95% CI 2.6-3.1)
- İlk gebelik (nulliparite) (RR 2.1, 95% CI 1.9-2.4)

- Önceki gebelikte plasental yetmezlikle ilişkili bulgular olması; fetal büyüme kısıtlılığı (RR 1.4, 95% CI 0.6-3.0), dekolman plasenta (RR 2.0, 95% CI 1.4-2.7) ya da ölü doğum (RR 2.4, 95% CI 1.7-3.4)
- İleri anne yaşı: anne yaşı ≥ 35 (RR 1.2, 95% CI 1.1-1.3) ve anne yaşı ≥ 40 (RR 1.5, 95% CI 1.2-2.0)
- Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı (RR 1.8, 95% CI 1.6-2.1)

Tablo 3. Preeklampsi risk faktörleri (3)

- Nulliparite
- Çoğul gebelik
- Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü
- Kronik hipertansiyon
- Pregestasyonel diyabet
- Gestasyonel diyabet
- Trombofili
- Sistemik lupus eritematozus
- Gebelik öncesi VKİ >30 olması
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Maternal yaşı ≥ 35 olması
- Renal hastalıklar
- Obstruktif uyku apnesi
- Yardımcı üreme teknikleri

VKİ: Vücut kitle indeksi

Adölesan dönem, preeklampsi riski açısından tartışmalı bir durumdur. Yapılan bir sistematik derlemede; adölesan gebeliklerde, preeklampsi/eklampsi prevalansı %6.7 bulunmuşken (54), bir diğer çalışmada adölesan ile preeklampsi arasında bir ilişki bulunmamıştır (55).

Gebelikte sigara kullanımı birçok istenmeyen etki doğuruyor olmasına karşın; ironik olarak, çalışmalarda sigara içen hastalarda, hipertansiyon ve preeklampsi riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56-58)

Tüm bu bilgilere rağmen bazı preeklampsi vakalarının belirgin risk faktörü olmayan, sağlıklı nullipar kadınlarda olduğu unutulmamalıdır. Preeklampsi risk faktörü olarak genetik ve çevresel etkileşimlerin tam rolü bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar genetik komponentinin preeklampsi yatkınlığını arttırdığını düşündürmektedir (3, 59).

2.3. Eklampsi

Gebeliğin hipertansif bozukluklarının konvülsif görüntüsüdür ve hastalığın en şiddetli formlarından biridir. Eklampsi; epilepsi, serebral arteriyel iskemi ve enfarktüs, intrakraniyal kanama veya ilaç kullanımı gibi neden olabilecek diğer nörolojik durumlar olmadan; yeni başlangıçlı tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetlerin varlığıyla tanımlanır (3). Eğer nöbetler doğumdan 48-72 saat sonra başladıysa ya da magnezyum sülfat tedavisi sırasında meydana geldiyse, bu ayırıcı tanılar akla gelmelidir (3).

Eklampsi, özellikle düşük gelirli bölgelerde anne ölümünün önemli bir nedenidir (3). Nöbetler ciddi maternal hipoksi, travma ve aspirasyon pnömonisine yol açabilir. Kalıcı nörolojik hasar nadir olmakla birlikte; özellikle tekrarlayan nöbetler ya da sitotoksik ödem veya enfarktüse yol açan, kontrol altına alınmamış ciddi hipertansiyon bazı kadınlarda bilişsel işlev veya hafıza kaybı gibi kısa ve uzun dönem sonuçlara neden olabilir. Eklampsi sonrası gebelerin yaklaşık dörtte birinde manyetik rezonans görüntülemesinde kalıcı beyaz cevher kaybı olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu durum, önemli nörolojik defisitlere dönüşmemektedir (3, 60).

Sıklıkla eklampsi öncesinde (vakaların%78-83'ü) şiddetli ve persistan oksipital veya frontal baş ağrıları, bulanık görme, fotofobi gibi uyarıcı serebral irritasyon bulguları olabileceği gibi, uyarıcı semptom ya da bulgular olmadan da eklampsi görülebilir (61, 62).

Eklampsi doğum öncesinde, doğum sırasında veya doğum sonrasında ortaya çıkabilir. Yapılan bir tersiyer merkez çalışmasında, gebelerin önemli bir kısmının (% 20-38) nöbet öncesi hipertansiyon veya proteinüri gibi klasik preeklampsi bulgularını göstermediği dikkat çekmiştir (63).

2.4. Etiyopatogenez

Preeklampsiye neden olan birçok patofizyolojik mekanizma öne sürülmüştür. Kronik uteroplasental iskemi, immün maladaptasyon, çok düşük yoğunluklu lipoprotein toksisitesi, genetik imprinting, artan trofoblast apoptozu veya nekrozu, trofoblastlara karşı abartılı maternal inflamatuvar yanıt ve anjiojenik faktörlerin dengesizlikleri bunlardan bazılarıdır. Öne sürülen bu mekanizmalardan bir ya da birkaçının kombinasyonunun da preeklampsinin kliniğinden sorumlu olması mümkündür (3, 4, 9-15).

2.4.1. Plasentanın Anormal Gelişimi

Plasentanın, preeklampsi patofizyolojisindeki kritik rolü aşağıdaki verilen epidemiyolojik ve deneysel verilerle desteklenmektedir;

- Hastalık gelişimi için plasental doku gereklidir; ancak fetus gerekli değildir. Koryonik villusların mevcudiyetinin gerekli olmasına rağmen, intrauterin olmaları gerekmez. Örneğin preeklampsi, abdominal bir gebelikle gelişebilir (64, 65)
- Preeklampsi, daima plasentanın doğumundan sonraki günler ya da haftalar içinde tedavi olur. Nadiren doğum sonrası 6 ila 8. haftalarda hipertansiyon ve preeklampsi ortaya çıkabilir. Plasentanın doğumundan sonra preeklampsinin klinik ekspresyonunda yer alan faktörler belirsizdir; ‘antianjiyogenik faktörlerin gecikmiş olarak temizlenmesi, doğumdan sonra kompleman sisteminin aktivasyonunu, hücre dışı sıvının intravasküler kompartımana mobilizasyonuna yanıt’ nedenler arasında olabilir (66-68)

Çeşitli gebelik aşamalarında, normotansif ve preeklampsili gebelerin plasentalarının incelenmesi, normal plasental morfoloji ve preeklampsiyle ilişkili olabilecek uteroplasental dolaşımdaki patolojik değişikliklerin anlaşılmasını sağlamıştır. Spiral arter yeniden yapılanmasında (remodeling) ve trofoblast invazyonunda oluşan defektler, hipertansif gebelik bozuklukları ve fetal büyüme kısıtlaması için karakteristiktir (69, 70).

2.4.1.1. Spiral arterlerin anormal yeniden yapılanması (remodeling):

Normal gebelik sırasında, implantasyon sonrası trofoblastlar desidua ve myometriuma göç eder. Spiral arteriollerin duvarına doğru uzanarak, endotel ve kas tabakasını düşük dirençli damar oluşturmak için invaze edip değiştirirler. Sonuç olarak, spiral arterler plasentayı yeterince perfüze etmek için gereken fizyolojik özelliklere ulaşırlar (65, 71, 72).

Preeklampside, desidua ve myometriuma sitotrofoblast invazyonu, genellikle yüzeyseldir ve kalıcı değildir. Spiral arter invazyonu yetersiz ve tamamlanamamıştır. Endovasküler sitotrofoblast sayısı çok daha azdır ve invazyon için yeterli olmaz (71). Spiral arterler; büyük, kıvrımlı yapılara dönüşemezler ve dar kalırlar. Bu durum plasenta hipoperfüzyonu ile sonuçlanır. Derin plasentasyondaki bu kusur; ikinci trimester fetal ölüm, dekolman plasenta, preeklampsi, IUGR, PPRM ve preterm doğum gibi çeşitli gebelik sorunlarıyla ilişkili bulunmuştur (73).

2.4.1.2. Defektif trofoblastik diferansiasyonu:

Trofoblastın defektif farklılaşması, spiral arterlere kusurlu trofoblast invazyonundan sorumlu olası bir mekanizmadır (74). Normal farklılaşma sırasında, psöдовaskülogenez olarak adlandırılan bir süreç gerçekleşir. Bu süreçte invaziv trofoblastlar yapışma molekülü ekspresyonlarını, epitelyal hücrelerin karakteristiklerinden (integrin alfa6/beta1, alfaV/beta5 ve E-cadherin), endotelyal hücrelerin karakteristiklerine (integrin alfa1/beta1, alfaV/beta3 ve VE-cadherin) değiştirirler. Yapılan çalışmalarda, preeklampsili kadınlardan elde edilen trofoblastların, adezyon molekülü ekspresyonunun up-regülasyon veya psöдовaskülogenez göstermediği bulunmuştur (75, 76).

2.4.1.3. Plasental hipoperfüzyon, hipoksi, iskemi:

Hipoperfüzyon, anormal plasental gelişimin hem nedeni hem de sonucu olabilmektedir. Zayıf plasental perfüzyon, anormal plasental gelişim ve preeklampsi arasındaki nedensel ilişki aşağıdaki örneklerle desteklenebilmektedir:

- Uteroplasental kan akışının mekanik olarak azaltılmasıyla, hayvan modellerinde preeklampsi geliştiği görülmüştür (77).

- Vasküler yetmezlikle ilişkili tıbbi durumlar (örn. hipertansiyon, DM, SLE, böbrek hastalığı, edinilmiş ve kalıtsal trombofililer) anormal plasantasyon ve preeklampsi riskini artırır (3, 78).
- Plasental kan akışını arttırmadan plasental kütleyi artıran obstetrik durumlar (örn. hidatidiform mol, hidrops fetalis, DM, çoğuk gebelik) göreceli iskemiye neden olur ve preeklampsi ile ilişkilidir (3, 78).
- Preeklampsi, yüksek rakımlarda (> 3100 metre) yaşayan kadınlarda daha yaygındır (79).

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi, preeklampsinin patogeneğinde kritik bileşenlerdir. Çünkü perfüzyonu azalmış, iskemik plasenta; maternal endotelial hücre fonksiyonunu değiştiren ve preeklampsinin karakteristik sistemik semptomlarına yol açan çeşitli faktörlerin, kan dolaşımına salınmasına neden olur (77, 80-84).

2.4.1.4. Defektif desidualizasyon:

Bazı hastalarda başarısız desidualizasyonun, sitotrofoblast invazyonunda down-regülasyona yol açabileceği düşünülmektedir (85). Ayrıca preeklampsi kadınlardan alınan desidual hücrelerin, sFlt-1'i aşırı eksprese ettiği gösterilmiştir. Bu da implantasyon döneminde, antianjiyojenik faktörlerin baskılanmasının yetersiz olması dolayısıyla yüzeysel implantasyona yol açabileceğini düşündürmektedir (86).

2.4.2. İmmünolojik Faktörler

Preeklampsik gebelerde görülen immünolojik anormaller, organ rejeksiyonunda izlenenlere benzerdir (87). Ekstravillöz trofoblastlar HLA class I antijenlerinin olağan dışı kombinasyonlarını eksprese eder: HLA-C, HLA-E ve HLA-G. Class I moleküllerini tanıyan çeşitli reseptörleri eksprese eden natural killer (NK) hücreler; ekstravillöz trofoblastlar ile yakın temasta olarak maternal desiduayı infiltre ederler. NK hücreleri ve ekstravillöz trofoblastlar arasındaki etkileşimin, plasental implantasyonu kontrol etmek için olduğu varsayılmaktadır (88).

Bazı çalışmalarda; nullipar, gebelikleri arasında partner değiştiren, uzun gebelik aralıkları olan, bariyer kontrasepsiyon kullanan veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla hamile kalan kadınlarda, paternal antijenlere daha az maruziyet olduğu için preeklampsi gelişme riski daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca yapılan

meta-analizler; oosit bağışı yoluyla gebe kalan kadınların, diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadınlara göre iki kattan daha yüksek preeklampsisi geliştirme oranına ve doğal yoldan gebe kalan kadınlara göre dört kat daha yüksek preeklampsisi geliştirme riskine sahip olduklarını bulmuştur. Bu durum preeklampsisi patogeneğinde, anne ve fetus arasındaki immünolojik intoleransın rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (89, 90)

Ancak spesifik bir HLA alelinin preeklampsinin patogeneğinde rol oynadığına dair açık bir kanıt bulunamamıştır (91).

2.4.3. Genetik Faktörler

Preeklampsisi vakalarının çoğu sporadik olmakla birlikte, genetik faktörlerin hastalığa yatkınlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Preeklampside genetik yatkınlık düşünüldüğünün bazı nedenleri aşağıda listelenmiştir.

- Ailede preeklampsisi öyküsü (örn, anne ya da kız kardeş) olan primigravid kadınların, böyle bir geçmişi olmayan primigravid kadınlardan iki ila beş kat daha yüksek hastalık riski vardır (92, 93)
- Önceki gebelikte preeklampsisi geçiren kadınlarda preeklampsisi riski yedi kattan fazla artmıştır (55)
- Preeklampsisi olan bir gebeliğin ürünü olan erkeklerin eşlerinde, bu öykü olmayan erkeklerin eşlerine göre preeklampsisi gelişme olasılığı daha yüksektir (93, 94)

'sFlt-1 ve Flt-1' için genler kromozom 13 üzerinde taşınır. Bu kromozomun fazladan bir kopyasına sahip olan fetüsler (örn; Trizomi 13) normal kromozom yapısına sahip bireylere göre daha fazla bu gen ürünlerini üretir. Trizomi 13'lü fetus taşıyan annelerde preeklampsisi insidansı, diğer tüm trizomi veya kontrol gebeleriyle karşılaştırıldığında büyük oranda artmaktadır (95). Ek olarak, bu kadınlarda dolaşımdaki sFlt-1'in PlGF'ye oranı önemli ölçüde artmaktadır, bu nedenle preeklampsisi riskinde artışa neden olmaktadır (96).

2.4.4. Çevresel Faktörler

Çeşitli diyet ve yaşam tarzı faktörleri, artmış preeklampsisi riski ile ilişkilendirilse de nedenselliğin kanıtlanması zordur. Yapılan prospektif bir çalışmada;

artan vücut kitle indeksi ile preeklampsia gelişme riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (97).

2.4.5. İnflamasyon

Normal gebeliklerde term dönemde varolan maternal inflamasyon belirtileri, preeklampside abartılıdır. Dolaşımdaki sinsityotrofoblastların kalıntılarının, maternal inflamasyona ve maternal sendromun bazı özelliklerine katkıda bulunduğu hipotezi ortaya atılmıştır (9, 16). Maternal dolaşıma salınan plasental cell-free DNA, preeklampsideki sistemik inflamatuvar yanıtı harekete geçirici bir rol oynuyor olabilir (17). Plasental hipoksi, plasental nekrozu ve apoptozu artırır; bu da cell-free DNA'nın maternal dolaşıma salınmasına neden olur. 17. gebelik haftası gibi erken dönemde preeklampsia gelişen gebelerde, kontrol grubuna nazaran daha yüksek seviyede trofoblastik cell-free DNA bulunduğu görülmüştür ve preeklampsia klinik bulgularının ortaya çıkmasından üç hafta önce keskin bir artış olduğu gösterilmiştir (98). Cell-free fetal DNA artışı, sFlt-1 artışı ile korelasyon göstermektedir ve cell-free fetal DNA'yı taşıyan sinsityal mikropartiküller, sFlt-1 ve diğer toksik sinsityal proteinleri ile yüküdür (99, 100).

Maternal enfeksiyon da sistemik bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir. Maternal enfeksiyon ve preeklampsia arasındaki ilişkiyi inceleyen bir metaanalizde; idrar yolu enfeksiyonu ve periodontal hastalık olan gebelerde preeklampsia riskinin arttığı bildirilmiştir (101).

2.4.6. Anjiyotensin II'ye Karşı Artmış Duyarlılık

Preeklampside anjiyotensin II'ye duyarlılığın arttığı gösterilmiştir (102). Bu durum preeklampitik hastalarda artan bradikinin (B2) reseptör up-regülasyonu ile ilişkili olabilir. Up-regülasyon; B2 reseptörlerinin, anjiyotensin II tip I reseptörleri (AT1) ile heterodimerizasyonuna yol açar ve bu AT1/B2 heterodimerleri, in vitro olarak anjiyotensin II'ye duyarlılığı arttırmıştır (103).

Preeklampsili hastalarda, AT-1 reseptörüne karşı artmış seviyede agonistik antikorlar bulunur. Anjiyotensin II, AT-1 reseptörü için endojen ligandır. Dolayısıyla bu reseptörün oto antikorlar tarafından artan aktivasyonu; preeklampside gözlenen

hipertansiyonu ve vasküler hasarı indükleyebilir. Farelerdeki çalışmalar bu teoriyi desteklemektedir (104, 105)

2.4.7. Kompleman Aktivasyonu

Artan kanıtlar kompleman disregülasyonunun ve aktivasyonunun preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (106, 107). Preeklampsi; otoimmün hastalıklar olan, özellikle SLE ve AFS tanılı gebelerde daha sık görülmektedir (108, 109). Bu hastalarda plasentada klasik kompleman yolu aktivasyonu gözlenmiştir (110, 111). Klinik çalışmalarda, şiddetli preeklampsili kadınlarda, maternal serumda ve idrarda, alternatif kompleman yolu aktivasyonuna bağlı artan belirteçler (üriner marker; C5b-9) bildirilmiştir (112, 113).

2.4.8. Sistemik Endotelyal Disfonksiyonun Klinik Bulgulardaki Rolü

Preeklampsinin tüm klinik özellikleri, generalize endotelyal hasara karşı meydana gelen yanıtlar olarak açıklanabilir (114, 115). Örnek olarak hipertansiyon; vasküler tonusun bozulmuş endotel kontrolünden kaynaklanır. Proteinüri ve ödem; artmış vasküler geçirgenlik sonucu oluşur. Koagülopati; prokoagülanların anormal endotelyal ekspresyonu nedeni ile oluşur. Baş ağrısı, nöbetler, vizüel semptomlar, epigastrik ağrı ve fetal büyüme kısıtlılığı ise hedef organların (beyin, böbrek ve plasenta gibi) vasküler yapılarındaki endotel hasarına bağlı oluşur.

2.4.8.1. sFlt-1, VEGF, PlGF:

Fetusa yeterli oksijen ve besin desteği sağlanması için plasentada yaygın anjiogenez olması gereklidir. Gelişen plasenta tarafından çeşitli proanjiyojenik (VEGF, PlGF) ve antianjiyojenik faktörler (sFlt-1) salgılanır. Bu faktörler arasındaki denge normal plasental gelişim için önemlidir. Antianjiyojenik faktörlerin artan üretimi bu dengeyi bozar ve preeklampsinin karakteristik sistemik endotelyal disfonksiyonu ile sonuçlanır (116).

Çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1 veya sVEGFR-1); VEGF antagonistidir. VEGF, anjiyogenezin desteklenmesinde kilit bir role sahip olan endotelyal spesifik mitojendir (117).

sFlt-1; dolaşımdaki proanjiyojenik biyolojik aktiviteye sahip VEGF ve PlGF'ye bağlanır. Bu bağlantı sonucu VEGF ve PlGF'nin endojen reseptörleri ile etkileşimlerini önleyerek antagonize eder. sFlt-1'in, plasental ekspresyonunun ve sekresyonunun artışı, preeklampsii patogeneğinde merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir (116, 118, 119).

Preeklampitik gebeler, normotansif gebelerle karşılaştırıldığında; dolaşımda sFlt-1 seviyelerinin arttığı ve serbest VEGF ile serbest PlGF seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, preeklampitik kadınlarda hastalığın klinik başlangıcından çok önce PlGF ve VEGF düzeylerinde düşüşler olduğu gösterilmiştir [133,136-141].

Yine yapılan bir başka çalışmada, sVEGFR-1 (sFlt-1) konsantrasyonunun, artan hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Şiddetli preeklampsili gebelerde, hafif preeklampsili gebelere göre sVEGFR-1 konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde erken başlangıçlı preeklampsili gebelerde, geç başlangıçlı preeklampsili gebelere olanla sVEGFR-1 konsantrasyonları daha yüksek saptanmıştır. Ek olarak, preeklampsili kadınlar, klinik hastalığın başlamasından iki ile beş hafta öncesinde normotansif kadınlara göre daha yüksek sVEGFR-1 seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur (120).

Plasenta tarafından artan sFlt-1 üretimini tetikleyen etken bilinmemektedir. En olası tetikleyici plasental iskemidir (121)

2.4.8.2. Çözünür endoglin:

Endoglin; transforming growth factor (TGF beta) için kullanılan ko-reseptördür. Vasküler endotelyum ve sinsityotrofoblastların hücre zarlarında yüksek oranda eksprese edilir (122).

Plasentadan türetilen, yeni, çözünebilir bir endoglin formu olan 'soluble endoglin (sEng)', preeklampsinin başka bir önemli mediatörü gibi görünen anti-anjiyojenik bir proteindir. sEng ile sFlt-1 arasındaki kesin ilişki bilinmemekle birlikte, hem sEng hem de sFlt-1'in ayrı mekanizmalar yoluyla maternal sendromun patogeneğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (15, 103, 122, 123).

2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Preeklampsi patofizyolojisinde muhtemelen maternal-fetal-plasental faktörlerin kombinasyonu yer almaktadır. Gebeliğin erken döneminde plasental vaskülarizasyon gelişimindeki anormallikler, plasental yetersiz perfüzyon, hipoksi ve iskemi ile sonuçlanabilir. Bunun sonucunda da antianjiyojenik faktörler dolaşıma salınır ve maternal sistemik endotel disfonksiyonu gelişir. Bu da hipertansiyon ve hastalığın diğer belirtilerine (hematolojik, nörolojik, kardiyak, pulmoner, renal ve hepatik disfonksiyon) neden olur.

Preeklampside çeşitli organlara ait patolojiler gözlenebilir. Vasküler, hematolojik, renal, hepatik sorunlar ortaya çıkabilir (3).

Preeklampsi ya da eklampsi olan gebelerde, normal gebelerde olan hipervolemi görülmez. Buna bağlı olarak da hemokonsantrasyon sıklıkla saptanan bir bulgudur. Ayrıca prostasiklin (vazodilatator), nitrik oksit (vazodilatator), tromboksan A2 (vazokonstriktör) ve endotelinler (vazokonstriktör) gibi çeşitli vazoaktif ajanların etkileşimi, preeklampside saptanan bir başka önemli değişiklik olan yoğun vazospazma yol açar. Bu da hemokonsantrasyon oluşumunun nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkar (3, 124).

Preeklampsili gebelerde özellikle şiddetli özellikler varsa çeşitli hematolojik değişiklikler görülebilir. Trombositopeni ve hemoliz meydana gelebilir. HELLP sendromunun bir parçası olarak trombositopeni ciddi seviyelere ulaşabilir. Trombositopeni; artmış trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketiminden kaynaklanır. Trombositopeni, hastalık şiddetinin bir göstergesidir (3, 125). Preeklampsi hastalarının yaklaşık %20'sinde $150 \times 10^9/L$ 'den daha düşük bir trombosit sayısı mevcuttur. (Şiddetli belirtileri olmayan preeklampside %7, şiddetli belirtileri olan vakalarda %50 oranında görülebilir). Bununla birlikte, preeklampsi veya eklampsi vakalarının hepsinde azalmış trombosit sayısı bulunmaz (3, 126).

Eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunan LDH'nın artmış serum konsantrasyonu ($600 IU/L$ 'den fazla) hemoliz belirtisi olabilir (51). Ayrıca LDH, hepatik fonksiyon bozukluğu nedeni ile de artabilir (iskemik yada nekrotik dokulardan kaynaklanan LDH) (3).

Özellikle şiddetli preeklampsili kadınlarda karaciğer fonksiyonu önemli ölçüde etkilenebilir ve buna bağlı olarak ALT ve AST yükselebilir. AST, preeklampsiye bağlı

karaciğer fonksiyon bozukluğunda periferik dolaşıma salınan baskın transaminazdır ve periportal nekroz ile ilişkilidir (3).

Önemli ölçüde hemoliz meydana gelmesine sekonder olarak hastalığın geç evrelerinde bilirubin artışı gelişebilir. Benzer şekilde, protrombin zamanı anormallikleri ve fibrinojen anormalliklerinin yansıttığı hepatik sentez fonksiyonlarındaki değişiklikler genellikle ileri dönem preeklampside gelişir (3).

Preeklampside, 'glomerüler endoteliyozis' olarak tarif edilen klasik histopatolojik böbrek değişiklikleri; şişmiş vakuollü fibriller endotel hücrelerinden, şişmiş mezengial hücrelerden, glomerüler filtrattan geri emilen subendotelyal protein birikimlerinden ve tübüler birikimlerden oluşur (127). Preeklampside, artan tübüler geçirgenliğin bir sonucu olarak, nonselektif proteinüri görülür. Tübüllerde reabsorpsiyon artışına bağlı olarak, idrarda kalsiyum azalır (3).

Gebelikte olması beklenen böbrek kan akımındaki artış, glomerüler filtrasyon hızındaki artış ve serum kreatinin düzeyinde olması beklenen azalma; özellikle hastalık şiddetli ise, preeklampsili kadınlarda ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle şiddetli preeklampsili gebelerde akut böbrek yetmezliği de gelişebilir. Bu hastalarda geçici oligüri (4 saatte <100mL) doğumda ya da postpartum ilk 24 saatte yaygın olarak gözlemlenebilmektedir. Şiddetli preeklampside görülen oligüri; intrarenal vazospazm ile glomerüler filtrasyon hızında meydana gelen yaklaşık %25 azalmanın sonucu olarak gelişir (3).

Plazma ürik asit konsantrasyonu, beklenildiği üzere geç gebelik döneminde artar. Bu durumun; fetal veya plasental üretim oranlarında artış olmasından, albümine bağlanımının azalmasından ya da ürik asit klerensinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Preeklampside serum ürik asit konsantrasyonu normal gebelikten daha fazla artar (3). Preeklampside hiperürisemi için en yaygın kabul edilen açıklama, artmış üretimin yanı sıra proksimal renal tübüllerde reabsorbsiyonun artması ve atılımının azalmasıdır (3, 128).

2.6. Fetal Sonuçlar

Spiral arterlerdeki fizyolojik transformasyon bozukluğuna veya plasental vasküler hasara sekonder olarak oluşan; uteroplasental kan akımındaki bozukluk sonucunda, preeklampsisi bulguları fetoplasental üniteye görülebilir (129, 130). Birinci

ya da erken ikinci trimesterde, plasental yatakta meydana gelen anormallikler ve sonrasında spiral arterlerde fizyolojik transformasyonunun bozulmasıyla, uteroplakental ünite kan akışı sınırlanır (3, 70, 131).

Preeklampsili gebelerde, uteroplakental iskemi sonucu ortaya çıkan klinik belirtiler arasında; fetal büyüme kısıtlanması, oligohidramnion, plasental abrupsiyon sayılabilir. Sonuç olarak, preeklampside spontan veya indüklenmiş preterm doğum riski vardır (3).

2.7. Tarama - Erken Dönem Belirteçler - Prediksiyon

Erken gebelik döneminde, gebelerin preeklampsisi risk faktörleri açısından değerlendirilmesi ve hastalığı geliştirme riski yüksek kadınların belirlenmesi; profilaktik tedavi başlanması, gebelik takibi ve doğumun tecrübeli merkezlerde planlanması açısından önemlidir.

Risk faktörlerinin belirlenmesinin yanında, hastalığın klinik olarak erken tespit edilmesi de önemlidir. Tüm gebeler, doğum öncesi vizitlerinin her birinde preeklampsisi açısından izlenir. Erken tanı ve uygun yönetim (örn; antenatal kortikosteroidler, hipertansiyon tedavisi, magnezyum sülfat tedavisi ve erken doğum), maternal ve perinatal sonuçları iyileştirebilir.

Risk faktörleri preeklampsisi geliştirecek kadınların sadece %30'unu öngördüğü için (18), bir kadının preeklampsisi gelişme riskini hesaplamak için risk faktörleriyle birlikte laboratuvar testlerinin ve görüntüleme yöntemlerinin kombine halde kullanılması araştırılmaktadır.

Mevcut risk hesaplama modellerinin düşük pozitif prediktif değeri vardır, bu nedenle çok sayıda gebe, muhtemelen geliştirmeyecekleri bir rahatsızlıktan endişe etmekte ve onlara fayda sağlamayacak testlere ve müdahalelere yönlendirilmektedir (3).

Temelde tüm gebeler preeklampsisi riski altındadır. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) bu nedenle gebelik boyunca tüm vizitlerde kan basıncını ölçerek hastalığın rutin olarak taranmasını desteklemektedir (132). Her ne kadar preeklampsisi tanısı 20 hafta sonrasında konulsa da erken dönemde kan basıncı ölçümleri ile hastanın bazal kan basıncı değerleri belirlenmiş olur.

Genel olarak; ilk trimester (133-135) ve ikinci trimester biyokimyasal (133, 134, 136) veya biyofiziksel parametrelerin (137, 138), erken başlangıçlı preeklampsinin prediksyonunda duyarlılığı ve özgüllüğü, geç başlangıçlı preeklampsiden daha yüksek bulunmuştur. Buna rağmen, erken başlangıçlı preeklampsinin isabetli bir şekilde öngörülebilmesi sonrasında bile yapılan müdahalelerin maternal veya fetal sonuçları iyileştirilebileceğine dair sınırlı kanıt vardır (3).

2.7.1. Araştırılan Yaklaşımlar

2.7.1.1. Tarama testleri:

Genel popülasyonda preeklampsi prevalansı nispeten düşük olduğu için (gebeliklerin %2-8'i) (3, 4), hastalığı doğru bir şekilde öngörmesi ya da dışlaması beklenerek yapılan tarama için kullanılan bir testin çok yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olması gerekmektedir.

Klinik olarak mevcut testleri değerlendiren çalışmaların sistematik derlemelerinde, genel olarak testlerin genel obstetrik popülasyonun taranması için yeterince keskin olmadığı (yüksek hassasiyet ve özgüllük) ve mevcut çalışmaların genel metodolojik kalitesinin genellikle zayıf olduğu sonucuna varılmıştır (139, 140). Bu nedenle ACOG, hastanın preeklampsi geliştirme risklerini değerlendirmek için ayrıntılı tıbbi öykü alınmasını ve kan basıncını ölçülmesini önermektedir (3).

2.7.1.1.1. Biyolojik belirteçler:

2.7.1.1.1.1. Anjiyojenik modülatörler:

Hem insan hem de hayvan modellerinden elde edilen veriler, anjiyojenik modülatörlerin anormal ekspresyonunun, preeklampsinin patofizyolojik özellikleri olan yaygın endotelial hasar ve artmış kapiller geçirgenliğin patogeneğinde önemli olduğunu göstermektedir. İlgili anjiyojenik faktörler; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF) ile çözünür endoglin (sEng) ve VEGF reseptör tip-1 (Flt-1), çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) olarak bilinir. Preeklampside karakteristik bir bulgu olan 'iskemik trofoblast', anti-anjiyojenik proteinlerin (sEng, sFlt-1) üretimini artırır ve anjiyojenik proteinlerin (VEGF, PlGF) üretimini azaltır. Klinik olarak preeklampsi görülmesinden haftalar – aylar öncesinde

anne kanında ve idrarda VEGF, PlGF, sFlt-1 ve sEng mutlak düzeylerindeki değişimler meydana gelir. Hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve doğumdan sonra normale döner (15, 103, 118, 122, 123, 141-143). Bununla birlikte, bu faktörlerin kan ve idrar seviyelerinin, preeklampsinin öngörülmesinde klinik olarak yararlı olduğu kanıtlanmamıştır.

2.7.1.1.2. Diğer laboratuvar testleri:

Down sendromu tarama programlarında kullanılan maternal serum analiz testleri ile ilgili artan kanıtlar, birinci ve ikinci trimesterde açıklanamayan anormal maternal serum analiz konsantrasyonlarındaki (örn., PAPP-A) ve cell-free DNA düzeylerindeki anormalliklerin de preeklampsi dahil olumsuz gebelik sonuçları ile ilgili prediktif olduğunu göstermektedir (144-146). Ancak bu ilişki de rutin doğum öncesi bakımdaki kullanımı garanti edecek kadar güçlü değildir, yine de bu biyobelirteçler risk tahmin modellerinde kullanılmıştır.

2.7.1.1.2. Uterin arter Doppler:

Spiral arterlerde olan hatalı trofoblastik invazyon, uterin arter direncinin artmasına neden olur. İlk iki trimesterde, uterin arter doppler yüksekliğinin de bu nedenle preeklampsi belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Uterin arter doppler çalışmaları; tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar ile kullanılsa da erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gelişimi için düşük bir prediktif değere sahiptir (3, 147). Testin yanlış pozitif oranı oldukça yüksektir ve aşırı hasta kaygısına ve sağlık bakımı maliyetlerine yol açar (148, 149). Bu yüzden kullanımı tartışmalıdır.

2.7.1.2. Risk tahmini modellemeleri:

Çok sayıda araştırmacı tarafından, tekli risk faktörleri ve değişkenleri lojistik regresyon analizinde kullanılarak, gebeliğin erken dönemlerinde preeklampsi geliştirme riskini tahmin etmek için bir araç oluşturmaya çalışmıştır. (örn; 'Fetal Medicine Foundation [FMF] preeklampsi risk hesaplayıcısı' (150)).

Yapılan doğrulama çalışmalarında; FMF London ve Fetal Medicine Barcelona'nın kombine ilk trimester tarama algoritmalarının, preterm preeklampsinin tahmin aralığı %10'luk yanlış pozitiflik oranıyla %75 ila %92 arasında bulunmuştur.

2.7.1.3. Serum ürik asit:

Preeklampsili kadınlarda hiperürisemi yaygın olarak görülmesine rağmen, beş çalışmanın sistematik bir incelemesi, 25. gebelik haftasından önce serum ürik asit konsantrasyonunun ölçülmesinin preeklampsi geliştirme riskini tahmin etmede yararlı olmadığı sonucuna varmıştır (151).

2.7.1.4. Antifosfolipid antikor taraması:

Antifosfolipid antikor sendromu (AFS), şiddetli ve erken preeklampsinin gelişimi ile ilişkilidir. Hem düşük doz aspirin hem de profilaktik doz heparin ile profilaksi, gebelik komplikasyonları (preeklampsi dahil) oranını azaltabilir ve AFS'li kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirebilir. Ancak antifosfolipid antikorları için genel obstetrik popülasyonun taranması yararlı değildir.

2016 yılında yapılan, preeklampsi risk faktörlerinin ilişkisini değerlendiren bir meta-analiz sonucuna göre; en yüksek preeklampsi oranı antifosfolipid antikor sendromunda görülmüştür (8).

2.8. Önleme Stratejileri

Preeklampsi önleme stratejileri üzerine kapsamlı çalışmalar yapılmasına rağmen şimdiye kadar preeklampsi riskini kesin olarak ortadan kaldıran herhangi bir müdahale kanıtlanmamıştır. Preeklampsi riskini azaltan kanıtlar sunan tek ilaç düşük doz aspirindir (3).

Doğum haricinde küratif bir tedavi olmadığından, preeklampsiyi önlemede kullanılabilecek bir yaklaşım dünya çapında anne ve bebek sağlığı üzerinde önemli bir etki oluşturacaktır.

Yapılan çalışmalarda preeklampsiyi önlemek için birçok farklı strateji araştırılmıştır. Ancak karmaşık patogenez ve çoklu etiyolojiler göz önüne alındığında, etkili yaklaşımların bulunması oldukça zordur.

2.8.1. Düşük Doz Aspirin

Aspirin, tıpta en sık kullanılan ve en ucuz ilaçlardan biridir. Günümüzde, preeklamps riski yüksek olan gebe kadınlara düşük dozda aspirin reçete edilmesi önerilmektedir (3, 152).

Yapılan bazı çalışmalar, prostasiklin ve tromboksan A2 metabolizmasındaki bir dengesizliğin ayrıca artmış trombosit ve tromboksan düzeylerinin preeklampsinin patogenezinde rol oynadığı hipotezini ortaya atmıştır (153-155). Ayrıca düşük doz aspirinin yararlı etkisi, preeklampsili gebelerde olan abartılı inflamasyonun düzenlenmesiyle de ilişkili olabilir (152). Yapılan hücre kültürü çalışması, aspirinin COX-1 yolağı ile sFlt-1 üretimini inhibe edebileceğini ve preeklampstik plasentada mevcut olan anjiyojenik dengesizliği tersine çevirebileceğini göstermiştir (156).

Son zamanlardaki 45 randomize kontrollü çalışmadan toplanan verilerle yapılan bir meta-analizde; 16. haftadan sonra başlanan düşük doz aspirin (81 mg/gün) preeklamps riskinde orta düzey bir düşüş sağlamıştır (relative risk [RR], 0.81; 95% CI, 0.66–0.99). Ancak şiddetli preeklamps riskinde (RR, 0.47; 95% CI, 0.26–0.83) ve fetal büyüme kısıtlılığı riskinde (RR, 0.56; 95% CI, 0.44–0.70) daha anlamlı düşüş gösterdiği bulunmuştur (157). Buna karşılık yapılan 31 yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre; istenen yararlı etkiler açısından 16 haftadan önce veya sonra düşük doz aspirin başlanması arasında fark olmadığı gösterilmiştir (158).

2017 yılında yapılan bir çalışmada (çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü); 37. gebelik haftasından küçük ve preeklamps riski yüksek olan gebelerde, rastgele gruplar oluşturularak daha yüksek dozda (150 mg/gün) aspirin verilmiştir. Diğer gruba da 11.-14. gebelik haftasından 36. gebelik haftasına kadar plasebo verilmiştir (159). Preterm preeklamps, aspirin grubundaki katılımcıların %1.6'sında ve plasebo grubundaki %4.3'ünde (odds ratio, 0.38; 95% CI, 0.20-0.74; P=0.004) görülmüştür. Ayrıca gruplar arasında kötü neonatal sonuç insidansları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Preeklamps riski yüksek olan gebelere verilen düşük doz aspirin, preterm preeklamps insidansında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ancak çalışma grupları arasında term preeklamps oranı açısından fark saptanmamıştır (159).

2019 yılında 74 çalışma ve >40.000 gebe dahil edilerek, preeklamps gelişme riski olan gebelere verilen antitrombosit ajanların etkililiğini ve güvenliğini değerlendirilen bir meta-analizde; preeklamps, preterm doğum, SGA, fetal ya da

neonatal ölüm gibi kötü sonuçlarda azalma bulunmuştur. Yapılan meta-analizin sonuçları şu şekilde belirtilmiştir (160):

- Proteinürik preeklamps riskinde azalma: (36,716 gebe, 60 çalışma, RR 0.82, 95% CI 0.77-0.88; yüksek kaliteli kanıt)
- Preterm doğum rölatif riskinde hafif bir azalma (<37 hafta): (35,212 gebe, 47 çalışma; RR 0.91, 95% CI 0.87-0.95, yüksek kaliteli kanıt)
- Fetal veya neonatal ölümlerde azalma: (35,391 bebek, 52 çalışma; RR 0.85, 95% CI 0.76-0.95; yüksek kaliteli kanıt)
- SGA bebeklerde azalma: (35,761 bebek, 50 çalışma; RR 0.84, 95% CI 0.76-0.92; yüksek kaliteli kanıt)
- Ciddi olumsuz sonuçlara sahip gebeliklerde (anne ölümü, bebek ölümü, preeklamps, SGA ve preterm doğum dahil birleşik sonuçlarda) azalma: (RR 0.90, 95% CI 0.85-0.96; 17,382 gebe; 13 çalışma, yüksek kaliteli kanıt)
- Antiplatelet ajanlar postpartum hemorajide hafif bir artışa neden olur (yaklaşık 500mL) (23,769 gebe, 19 çalışma; RR 1.06, 95% CI 1.00-1.12; orta kaliteli kanıt)
- Ayrıca HELLP sendromu açısından fark saptanmamıştır (RR 0.77, 95% CI 0.44-1.36)

ASPRE çalışmasında 11-14.haftalarda preeklamps riski %1 den fazla olan hastalara çift kör olarak aspirin ve plasebo verilmiştir. Risk skoru UA pulsatil indeksi, PAPP-A, PlGF ile belirlenmiştir. Aspirin verilen grupta preterm (<37. gebelik haftası) preeklamps insidansı %62 oranında azalmış (161).

Günümüzde maalesef yüksek risk faktörlerini belirleyen kesin kriter bulunmamaktadır. Bu durumda ‘ACOG gestasyonel hipertansiyon ve preeklamps, Haziran 2020 bülteni’ ve ‘ACOG gebelikte düşük doz aspirin kullanımı, Temmuz 2018’ tarafından belirlenen risk faktörlerini kullanmak daha doğru ve mantıklıdır. **Tablo 4**’te gösterildiği gibi preeklamps yüksek risk faktörlerinden herhangi birine sahip kadınlara veya orta risk faktörlerinden iki ya da daha fazlasına sahip kadınlara preeklamps profilaksisi için gebeliğin 12 ile 28. haftaları arasında (tercihen 16. gebelik haftasından önce), düşük doz aspirin (81 mg/gün) başlanmalı ve doğuma kadar devam ettirilmelidir (3, 162).

İkinci ve üçüncü trimesterde düşük doz aspirin kullanımının kısa vadede güvenilirliği gösterilmiştir (160, 163). Ancak ilk trimester için aspirin kullanımıyla ilgili stenmeyen etkiler de rapor edilmiştir (örn; Minör vajinal kanamada artış olasılığı veya gastroşizis) (164, 165).

Tablo 4. Preeklampsia risk faktörleri ve aspirin kullanımı (3, 162)

Risk düzeyi	Risk faktörü	Öneriler
YÜKSEK*	- Preeklampsia öyküsü (özellikle olumsuz sonuçlanan ve erken başlangıçlı) - Çoğul gebelik - Kronik hipertansiyon - Tip 1 veya 2 DM - Renal hastalıklar - Potansiyel vasküler komplikasyonu olabilecek otoimmün hastalık (SLE, AFS, ...)	≥1 tane varsa düşük doz aspirin profilaksisi önerilir.
ORTA	- Nulliparite - Obezite (VKİ>30) - Ailede preeklampsia öyküsü (anne ya da kız kardeş) - Sosyodemografik özellikler (Afro-amerikan ırkı, düşük sosyoekonomik durum) - Maternal yaşı ≥35 olması - Özgeçmiş-kişisel risk faktörleri: (ör; düşük doğum ağırlıklı bebek ya da SGA bebek, önceki gebeliklerde olumsuz sonuçlar olması [ör; ölü doğum], gebelikler arasında 10 yıldan fazla aralık olması)	≥2 tane varsa düşük doz aspirin profilaksisi önerilir.
DÜŞÜK	Daha önce terme ulaşmış, komplikasyonsuz gebelik öyküsü	Aspirin profilaksisi önerilmez.

*: Tek risk faktörü olarak en büyük preeklampsia riski ilişkili gruptur. Bir veya daha fazlasına sahip gebelerde preeklampsia insidansı yaklaşık olarak %8 ya da daha çok artar.
SLE: Sistemik lupus eritematozus
VKİ: Vücut kitle indeksi
DM: Diyabetes mellitus
AFS: Antifosfolipid sendromu
SGA: Small for gestational age

ACOG; şüphelenilen ya da tanı konulmuş Covid-19 durumunda, medikal endikasyon varlığında gebe yada postpartum dönemdeki kadınlara düşük doz aspirin kullanılabileceğini belirtmiştir (166).

2.8.2. Etkili Olması Muhtemel Diğer Yöntemler

Preeklampsinin önlenmesi için genel olarak kabul gören tedavi yöntemi, düşük doz aspirin profilaksisidir. Burada bahsedilecek başlıklar, araştırma temelli yaklaşımları içermektedir.

2.8.2.1. Kalsiyum takviyesi:

ABD’de 19 ila 50 yaş arası (gebe, emziren, gebe olmayan) kadınlarda günlük önerilen elemental kalsiyum alımı (RDA) 1000 mg’dır (167). Dünya sağlık örgütü diyetle bazal kalsiyum alımının düşük olduğu popülasyonlarda; hipertansiyon gelişme riski yüksek gebelerde, preeklampsi riskini azaltmak için günlük 1500-2000 mg elementer kalsiyum takviyesi önermektedir (168).

Yapılan bir meta-analize göre, bazal kalsiyum alımı çok düşük olan kadınlar arasında yapılan kalsiyum takviyesi ile preeklampsinin önemli ölçüde azaldığı bildirmiştir (3, 169). Ancak, gelişmiş ülkelerde aynı durum gözlenmemiştir (3).

2.8.2.2. Kilo verilmesi:

Preeklampsi risk faktörlerinin çoğu modifiye edilemez durumlardır. VKİ yüksekliği modifiye edilebilir bir risk faktörü olması nedeniyle ön plana çıkmaktadır (**Tablo 5**). Aşırı kilolu ve obez kadınlarda gebelik öncesi kilo kaybı; üreme sağlığı, gebelik ve genel sağlık üzerine yararları olduğu için önerilir. Özellikle, bariatrik cerrahi uygulanan kadınlarda yapılan kohort çalışmaları, kilo kaybının obez kadınlarda preeklampsi riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (170). Ek olarak, preeklampsili kadınlarla yapılan bir kohort çalışmasında; normal kilolu, fazla kilolu veya obez kadınlarda; gebelikler arasında kilo verilmesinin tekrarlayan preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir (171).

Tablo 5. Gebelik öncesi VKİ'ye göre, tekil gebelikler için, kilo alımı için önerileri (172, 173)		
Gebelik öncesi VKİ (kg/m²)	Gebelik boyunca alınabilecek toplam kilo	2. ve 3. trimesterde haftalık alınabilecek ortalama kilo
Zayıf (<18.5)	12.5-18	0.51 (0.44-0.58)
Normal (18.5-24.9)	11.5-16	0.42 (0.35-0.50)
Kilolu (25-29.9)	7-11.5	0.28 (0.23-0.33)
Obez (≥30)	5-9	0.22 (0.17-0.27)
VKİ: Vücut kitle indeksi		

2.9. Ayırıcı Tanı

20. gestasyonel hafta öncesinde, preeklampsi benzeri klinik ile gelen gebelerde; TTP, HÜS, molar gebelik, renal hastalıklar veya otoimmün hastalıklar düşünülmelidir (3).

Hipertansiyonu olan gebelerde ek olarak hemolitik anemi, trombositopeni ve/veya serum transaminazların yüksekliği olduğu durumlarda ayırıcı tanıda TTP, HÜS, SLE, AFS ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri yer alır.

Ayrıca ayırıcı tanıda; önceden var olan renal hastalık alevlenmesi, hiperadrenerjik durum oluşturabilen ilaçlar, migren, PRES, RCVS aklımıza gelmesi gereken diğer durumlardır.

2.9.1. Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu (PRES)

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES), görme kaybı, nöbet, baş ağrısı, duyu durum bozukluğu veya konfüzyon gibi bir dizi klinik nörolojik belirti ve semptomlar bütünüdür. Bu klinik durumlarda PRES şüphesi artmakla birlikte, PRES tanısı için MR görüntüleme gerekmektedir. Kadınlar özellikle eklampsi ve preeklampsi durumlarında baş ağrısı, bilinç değişikliği veya görsel anormalliklerle birlikte PRES riski altındadır (3).

2.9.2. Geri Dönüşlü Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu (RCVS)

Eklampsi veya preeklampsi ile karıştırılabilecek diğer bir durumdur. Serebral arterlerde reversible multifokal vazokonstriksiyon ile karakterizedir. Tipik olarak thunderclap baş ağrısı ve beyin ödeme bağlı fokal nörolojik semptomlar, inme veya

nöbetler görülebilir (3). PRES ve RCVS tedavisi; antihipertansif, antiepileptik medikasyon ve uzun dönem nörolojik takipten oluşur (3).

2.10. Çalışmamızda Kullanılan İlgili Parametreler

2.10.1. Delta Nötrofil İndeks (DNI)

Rutin tam kan sayımında bir tür hücre analizörü kullanılarak, dolaşımdaki immatur granüositlerin bir fraksiyonunu gösteren yeni bir indekstir. Enfeksiyon ve sepsis durumlarında immatür granüositlerin periferik kanda artmasının prognostik ve tanısal önem taşıdığı gösterilmiştir. Delta nötrofil indeksi = (nötrofil [%] + eozinofil [%] - polimorfonükleer nötrofil [PMN] [%]) formülü ile hesaplanır. Daha önceki çalışmalar DNI'nin immatür granüositler ile korele olduğunu ve sepsis için prediktif ve prognostik bir belirteç olduğunu göstermiştir (174-176).

Preeklampsi patofizyolojisindeki faktörlerin sonucunda; endotel disfonksiyonu, artmış lökosit aktivasyonu ve inflamatuvar belirteç seviyelerinde yükseklik ortaya çıkar (21).

DNI'de yeni bir inflamatuvar belirteç olduğundan preeklampsi için prediktif ve prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada serum DNI düzeyi; şiddetli preeklampsili kadınlarda, normal gebeler ve hafif preeklampsili kadınlara göre artmış bulunmuştur (177).

2.10.2. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan bir parametredir. Nötrofiller ve lenfositlerin inflamasyonda önemli olduğu bilinmektedir bu yüzden NLR sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabilir. Total beyaz kan hücrelerinin sayısı normal olsa bile NLR'nin kronik ve akut inflamatuvar süreçlerin prognozunda prediktif bir rol oynadığı gösterilmiştir (178).

Preeklampside lökosit sayısı, normal gebelikten daha fazla bir artışla ilişkilidir ve bu artış esas olarak nötrofil sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Preeklampside lenfosit sayısı ise azalır. Nötrofillerde bir artış ve lenfositlerde bir azalma, normal gebeliklere kıyasla PE'de artmış bir NLR ile sonuçlanacağı düşünülmektedir (19, 20).

2.10.3. Plateler Lenfosit Oranı (PLR) ve Platelet Dağılım Genişliği (PDW)

Platelet Lenfosit Oranı (PLR); Trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan bir parametredir (179).

Preeklampsideki endotel disfonksiyonu, maternal periferik dolaşımda artmış trombosit tüketimi ile kontrolsüz intravasküler trombosit aktivasyonuna yol açar. Normal gebelere kıyasla preeklampsi gelişen gebelerde trombositlerin önemli ölçüde azaldığı ve MPV'nin PDW' nin anlamlı şekilde arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22).

Preeklampsinin patogeneze bakıldığında PLR'nin prediktif ve prognostik bir parametre olabileceği düşünülmüştür (23).

PDW; Trombosit morfolojisindeki heterojenliği temsil eder ve klinik olarak trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir. Preeklampsi progresyonunda oluşan sürekli trombosit tüketimi, trombosit aktivasyonuna sebep olur. Bunun sonucu olarak da PDW'de artış görülür. Bu nedenle preeklampsi şiddetini belirlemede bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (180).

2.10.4. Aspartat Aminotransferaz Platelet Oranı İndeksi (APRI)

APRI; [(hastanın AST değeri (IU/L) / AST'nin normal üst sınır değeri (IU/L)) / hastanın trombosit değeri ($10^9/L$) x 100] formülü ile hesaplanan bir parametredir. APRI ilk olarak kronik hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisini göstermesi amacı ile kullanılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda sadece hepatit C değil diğer hastalıklara sekonder gelişen karaciğer fibrozisinde de anlamlı olduğu gösterilmiştir (24, 26).

Yapılan bir çalışmada APRI skorunun HELLP sendromunu tahmin etmek için etkili ve yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (25). Preeklampsi tanısı koyduran bulgular arasında karaciğer enzimlerinde yükseklik ve trombositopeni olması, APRI skorunun preeklampsi için prediktif ve prognostik bir belirteç olup olmayacağı sorusunu düşündürmektedir. Çalışmamızda bu nedenle APRI değerine yer verilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmada Ocak 2017 – Mayıs 2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Uygulama Hastanesi Perinatoloji Kliniğine veya Doğum Salonuna kabul edilerek gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve şiddetli preeklampsi tanılarını alan gebeler ile aynı tarih aralığında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran normotansif gebeler retrospektif olarak taranmıştır.

G- power 3.1.9.6 programı ile %95 power değeri ile alpha error 0.05 iken Hee Young Cho ve ark., 2017 çalışmasına göre; araştırmaya dahil edilecek her bir çalışma grubu için belirlenen örneklem büyüklüğü 56 olarak bulunmuştur (177).

Çalışmanın yürütülmesi için; T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'nun 17.06.2020 tarih ve 2020/77 karar numaralı onayı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesinin 10.07.2020 E.22211 ilgi tarihli yazıda onayı mevcuttur.

3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışma Dışı Tutma Kriterleri

3.2.1. Dahil edilme kriterleri

- 16-45 yaş arasında gebe kalan ve tekil gebeliği olan hastalar
- 24.- 40. gebelik haftaları arasında gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, şiddetli preeklampsi tanılarını alan hastalar
- Hastanemizde yatarak tedavi alan ve doğumu gerçekleştirilen hastalar

3.2.2. Dışlama kriterleri

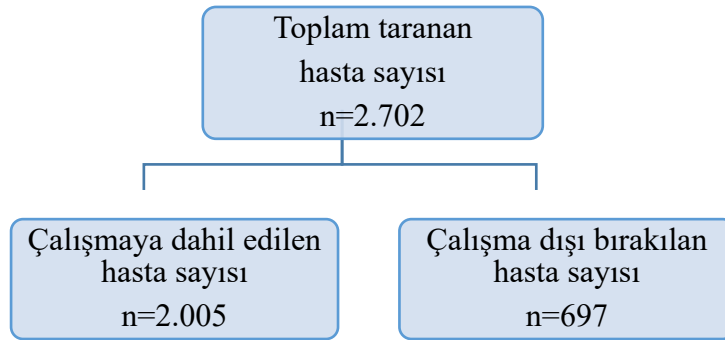
- Çoğul gebelikler
- Ek sistemik ve kronik hastalıklar (kronik hipertansiyon, DM, kolestaz gibi hepatik hastalıklar, kardiyak hastalıklar, romatizmal hastalıklar, renal hastalıklar...)
- Membran rüptürü, koryoamniyonit, fetal anomaliler gibi gebelik komplikasyonları
- Enfeksiyöz durumlar

- Çalışmaya dahil edileceği tarihten 7 gün içinde kortikosteroid tedavisi alması
- Sigara kullanımı olması

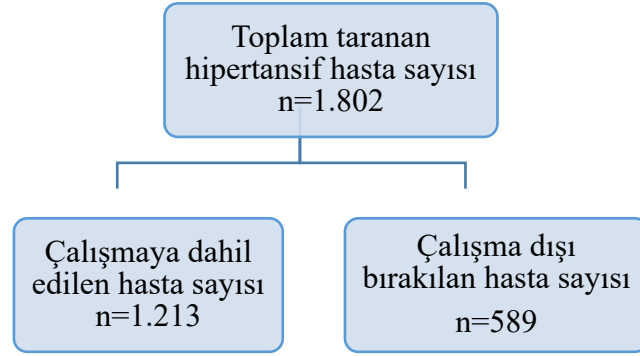
3.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplandırılması

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Uygulama Hastanesi yıllık ortalama 15.000 doğum olan, gebeliğin hipertansif hastalıklarının hem antepartum hem postpartum bakımına olanak sağlayan tersiyer bir merkezdir. Belirlenen tarih aralığında hastanemizde doğum yapan ve hasta dosyalarına ulaşılabilen, gebeliğin hipertansif bozukluğu tanımlı tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca yapılan istatistiki değerlendirme neticesinde istatistiki analizlerin verimli bir şekilde yürütülebilmesi için kontrol grubundaki olgu sayısının çalışma grubundaki olgu sayısının en az yarısı olması gerekliliği saptanmıştır ve aynı tarihler arasında hastanemize yatışı yapılan normotansif gebeler randomize olarak seçilerek kontrol grubuna dahil edilmiştir.

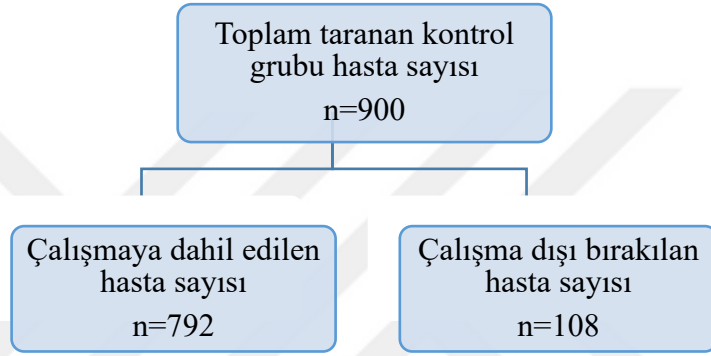
Toplam 2.702 hasta (hipertansif n=1802, kontrol n=900) için veri tabanı ve arşiv kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Kabul edilme, dışlama kriterleri ve/veya arşiv bilgi yetersizliği göz önünde bulundurulduğunda 697 hasta (hipertansif n=589, kontrol n=108) çalışmaya dahil edilmemiştir. Dışlanmalar sonrası gebeliğin hipertansif hastalıkları tanısı alan 1.213 gebe ve kontrol grubunu oluşturan normotansif 792 gebe ile çalışma yürütülmüştür.



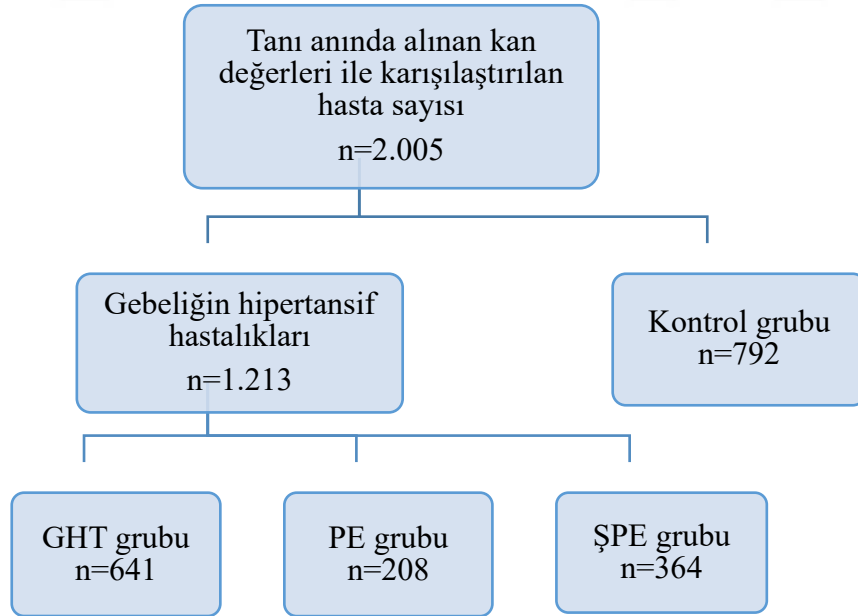
Şekil 1. Toplam taranan hasta sayıları



Şekil 2. Toplam taranan hipertansif hasta sayıları

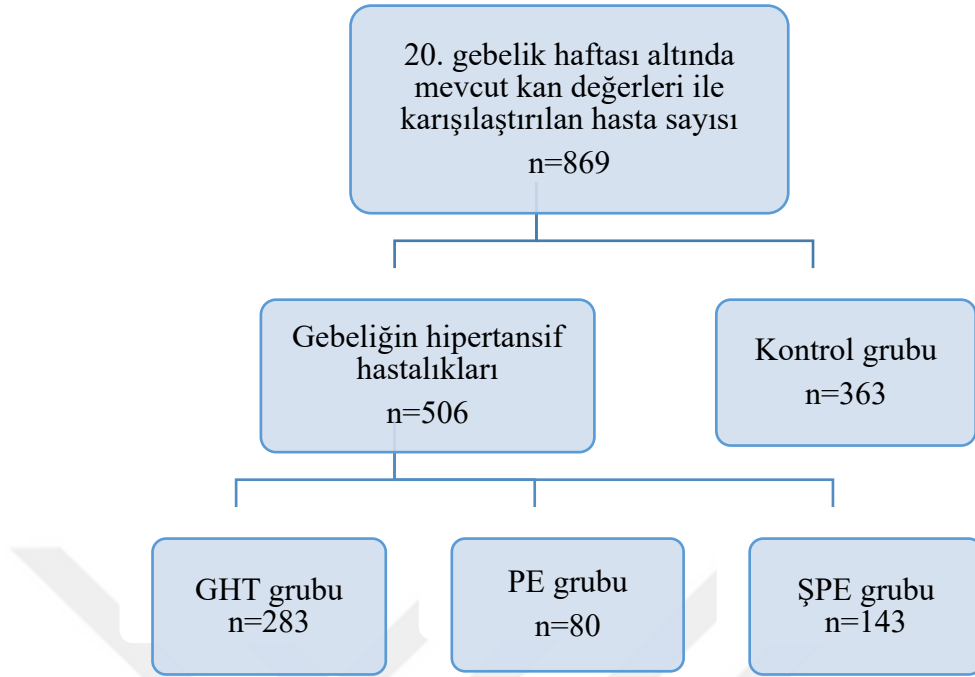


Şekil 3. Toplam taranan kontrol grubu hasta sayıları



GHT: Gestasyonel hipertansiyon, PE: Preeklampsi, ŞPE: Şiddetli preeklampsi

Şekil 4. Tanı anında alınan kan değerleri ile karşılaştırılan hasta sayıları



GHT: Gestasyonel hipertansiyon, PE: Preeklampsi, ŞPE: Şiddetli preeklampsi

Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların retrospektif değerlendirmesi sonucu elde edilen; 20. gebelik haftası altındaki kan değerleriyle karşılaştırmaları yapılabilen hasta sayıları

3.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı kriterleri

Çalışmada gebeliğin hipertansif hastalıkları tanıları; 2020 yılı haziran ayında yayınlanan ACOG gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi bültenine göre konulmuştur. Daha önce normotansif olan bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra başlayan, end-organ fonksiyon kaybı olmadan, SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olması durumunda, gebelere GHT tanısı konulmuştur. Ek olarak **Tablo 1**'de yer alan kriterlerden bir veya daha fazlasının eşlik etmesi durumunda PE tanısı konulmuştur. Gebelerde **Tablo 2**'de yer alan durumlardan herhangi biri veya birkaçı hastaneye başvuru anında varlığında ya da takip sırasında geliştiğinde, ŞPE tanısı konulmuştur. Normotansif gebelerden kontrol grubu oluşturulmuş olup, çalışma grubu; gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve şiddetli preeklampsi hastalarından oluşturulmuştur.

3.5. Çalışmada değerlendirilen parametreler

Hastaların yaşı, gravidası, boyu, ağırlığı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı kaydedilmiştir. VKİ; hasta ağırlığının (kg), hasta boyunun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplanmıştır. Ortalama arter basıncı; “(2DKB + 1SKB) /3” formülüyle hesaplanmıştır.

Hastaların 20. gebelik haftası öncesi döneme ait ve tanı aldığı güne ait tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri kaydedilmiştir. Tam kan sayımı parametreleri ADVIA 2120i (Siemens Healthcare), biyokimya parametreleri Beckman Coulter AU680 ve AU480 cihazları ile çalışılmıştır.

Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi (APRI); [(hastanın AST değeri (IU/L) / AST'nin normal üst sınır değeri (IU/L)) / hastanın trombosit değeri (10⁹/L) x 100] formülü aile hesaplanmıştır (26). Nötrofil lenfosit oranı (NLR), nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesi ile; platelet lenfosit oranı (PLR), platelet sayısının, lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. Delta nötrofil indeksi = (nötrofil [%] + eozinofil [%] - polimorfonükleer nötrofil [PMN] [%]) formülü ile hesaplanmıştır (175). Tam kan analizinde, cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan PDW parametresi kaydedilmiştir.

İlgili parametrelerin tanı anındaki değerleri 4 grup arasında karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde 20. gebelik haftası öncesine ait değerler de gruplar arasında karşılaştırılmış ve bu parametrelerin gebeliğin hipertansif hastalıklarını öngörmedeki yeri araştırılmıştır.

3.6. Veri istatistiksel analizi

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 25 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca ve minimum-maksimum ya da çeyrekler arası yüzdelik (IQR) olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak verilmiştir. İki den fazla bağımsız gruplar arasında parametrik verilerin karşılaştırılması için ANOVA testi kullanılmıştır. ANOVA testi ile istatistiksel anlamlı farklılık bulunduğu grupların ikili kıyaslaması için PostHoc analizlerden Tukey kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma

uymayan ikiden fazla grup verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ANOVA testi ile istatistiksel anlamlı farklılık bulunduğunda grupların ikili kıyaslaması için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında da bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanılmıştır.

Bağımsız belirteçler için uygun kesim noktasının belirlenebilmesi ve duyarlılık ile özgüllük değerlerinin hesaplanması için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizleri kullanılmıştır. ROC analizi ile belirlenen cut-off değerlerine göre parametreler (NLR, PLR, PDW, DNI ve APRI) kategorileştirilmiştir. Kontrol, GHT, PE ve ŞPE gruplarını predikte edebilecek bağımsız faktörlerin tespiti için ROC ve ANOVA testlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilen parametreler ile birlikte çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizler iki yönlü yapılmış olup $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastalar demografik bilgileri açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubunun yaş ortalamasının, GHT, PE ve ŞPE gruplarının ortalamasından daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.014$, $p=<0.001$). GHT ve ŞPE gruplarının yaş ortalaması PE'ye kıyasla daha yüksek idi (sırasıyla, $p=0.003$, $p<0.001$). Kontrol grubunun ortalama VKİ'si, GHT, PE ve ŞPE gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (Her üç grup için de p değeri <0.001). GHT, PE ve ŞPE gruplarının VKİ ortalamaları benzer idi ($p>0.05$). Gravida için PE-GHT: $p=0.003$; Kontrol-ŞPE: $p=0.032$; Kontrol-GHT: <0.001 olarak belirlendi. Tanı anında gebelik haftaları incelendiğinde sadece iki grup benzerdi (PE-ŞPE $p=0.48$). Diğer tüm grupların ikili incelemelerinde $p <0.001$ idi. **Tablo 6**'da grupların demografik bilgilerinin kıyaslaması detaylı olarak verildi.

Tablo 6. Hastaların genel özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması					
	Kontrol n=792	GHT n=641	PE n=208	ŞPE n=364	p değeri
Yaş (Ort ± SD)	27±5.3	30±6.4	28±6.1	30±6.6	<0.001*
VKİ (Ort ± SD)	28.4±4.1	32.5±5.4	32.7±6.0	32.6±5.7	<0.001*
Gravida, median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	<0.001*
Tanı anında gebelik haftası (Ort ± SD)	37.9±3.6	36.6±3.8	34.8±4.0	35.1±3.9	<0.001*
Tanıda SKB (Ort ± SD)	105±4,9	144±6.5	147±7.3	165±15.3	<0.001*
Tanıda DKB (Ort ± SD)	73±1,6	94±6.0	95±6.6	103±10.0	<0.001*
Tanıda OAB (Ort ± SD)	83±1,5	110±5.2	112±5.7	124±10.4	<0.001*
IQR: Çeyrekler arası yüzdelik SD: Standart sapma DKB: Diyastolik kan basıncı GHT: Gestasyonel hipertansiyon ŞPE: Şiddetli preeklampsi			Ort: Ortalama SKB: Sistolik kan basıncı OAB: Ortalama arter basıncı PE: Preeklampsi VKİ: Vücut kitle indeksi		

Gruplar kan basınçları açısından kıyaslandığında; SKB açısından ŞPE'nin diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$, her üç grup için). PE, GHT ve kontrol gruplarıyla kıyaslandığında SKB'nin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.005$, $p<0.001$). GHT, kontrol grubuyla kıyaslandığında da SKB'nin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). DKB açısından ŞPE'nin, PE, GHT ve kontrol gruplarıyla kıyaslanması anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, her üç grup için). PE grubu; GHT ve kontrol gruplarıyla kıyaslandığında DKB anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0.002$, $p<0.001$). GHT, kontrol grubuyla kıyaslandığında da DKB'nin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). OAB için yapılan karşılaştırmalarda da ŞPE, diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$, her üç grup için). PE grubu ile GHT ve kontrol gruplarının karşılaştırmasında, PE grubunun DKB'ı anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). GHT, kontrol grubuyla kıyaslandığında da OAB'nin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$).

Tablo 7. Tanı anındaki NLR, PLR, PDW, DNI değerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol n=792	GHT n=641	PE n=208	ŞPE n=364	p değeri
NLR (Ort $\pm$ SD)	4.51 $\pm$ 1.89	4.16 $\pm$ 1.63	3.85 $\pm$ 1.56	4.57 $\pm$ 3.03	<0.001*
PLR (Ort $\pm$ SD)	132.5 $\pm$ 59.5	136.6 $\pm$ 47.1	130.4 $\pm$ 55.7	121.6 $\pm$ 52.9	<0.001*
PDW (Ort $\pm$ SD)	54.2 $\pm$ 7.4	55.3 $\pm$ 8.3	55.2 $\pm$ 7.8	56.7 $\pm$ 8.8	<0.001*
DNI (Ort $\pm$ SD)	-2.46 $\pm$ 3.91	-3.02 $\pm$ 6.00	-3.03 $\pm$ 3.67	-2.83 $\pm$ 3.60	0.125
APRI (Ort $\pm$ SD)	0.23 $\pm$ 0.09	0.23 $\pm$ 0.11	0.24 $\pm$ 0.15	1.41 $\pm$ 9.36	<0.001*
GHT: Gestasyonel hipertansiyon ŞPE: Şiddetli preeklampsi APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi PDW: Platelet dağılım genişliği Ort: Ortalama					
PE: Preeklampsi DNI: Delta nötrofil indeksi NLR: Nötrofil lenfosit oranı PLR: Platelet lenfosit oranı SD: Standart sapma					

Tüm grupların tanı anındaki NLR, PLR, PDW, DNI ve APRI değerlerinin gruplar arasındaki kıyaslanması **Tablo 7**'de verilmiştir. Tanı anındaki NLR değerleri açısından gruplar ikili kıyaslandığında, kontrol grubunun NLR değeri, GHT ve PE gruplarından yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0.007$ ve $p<0.001$). Kontrol ve ŞPE

grupları ise NLR açısından benzer idi ($p=0.965$). ŞPE grubunun NLR değeri, GHT ve PE gruplarından yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0.012$ ve $p<0.001$). GHT grubu ile PE grubunun NLR değerleri ise benzer idi ($p=0.232$).

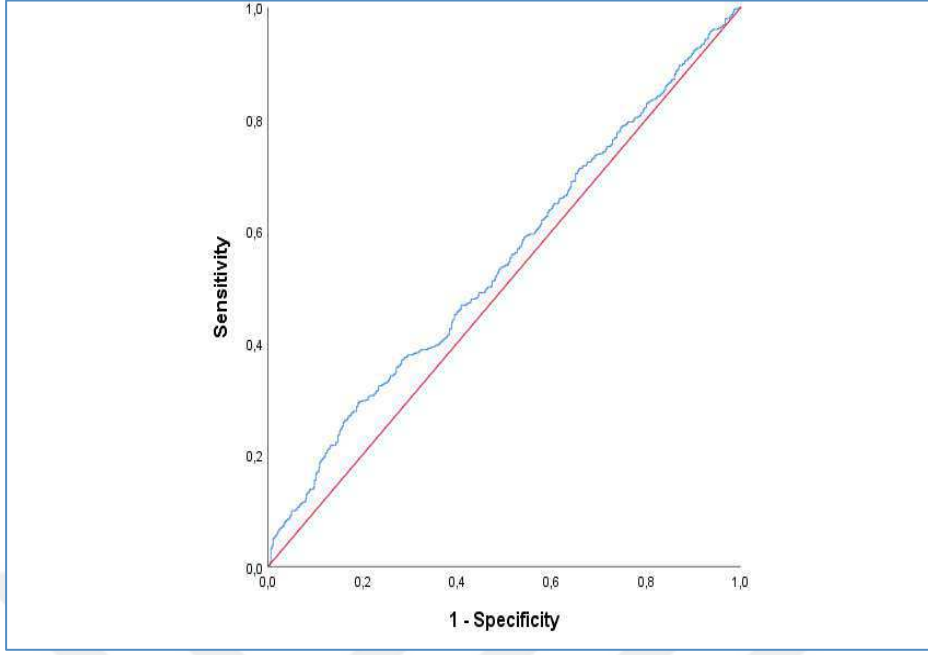
Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanan PLR açısından ($p<0.001$) yapılan ikili kıyaslamalarda; ŞPE grubunun ortalama PLR değeri, GHT ve kontrol gruplarından daha düşük olarak saptandı (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.007$).

Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanan PDW açısından ($p<0.001$) yapılan ikili kıyaslamalarda; kontrol grubunda, GHT ve ŞPE gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.046$ ve $p<0.001$).

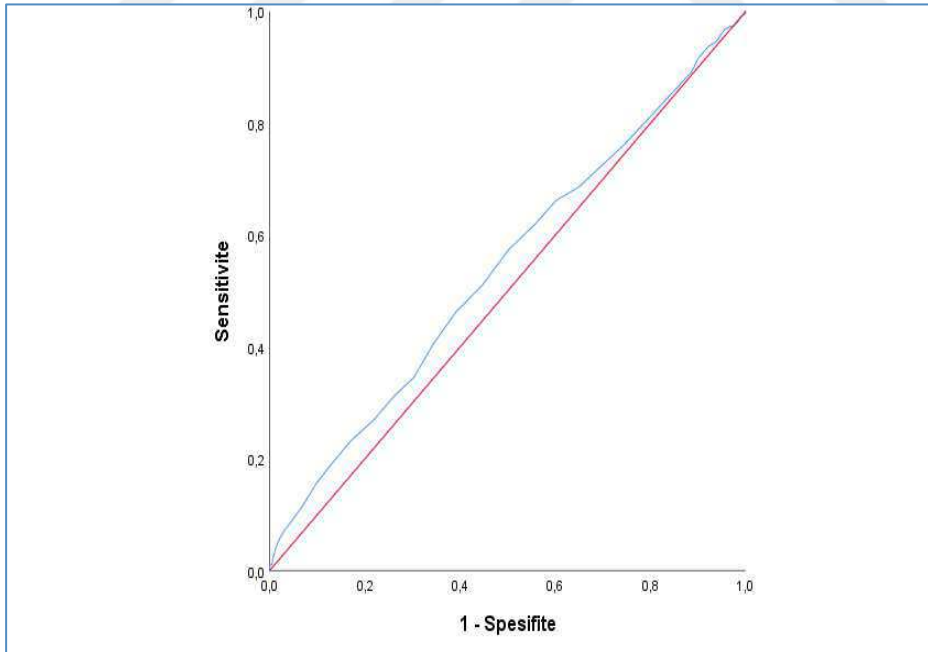
Gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanan APRI açısından ($p<0.001$) yapılan ikili kıyaslamalarda; ŞPE grubunun ortalama APRI değeri; kontrol, GHT ve PE gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.004$).

DNI değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.125$) (**Tablo 7**).

Grupların ikili kıyaslanmaları sonucu ortaya çıkan anlamlılıklar neticesinde, değerlendirilen parametreler açısından en yüksek özgüllük ve duyarlılığı sağlayan cut-off değerlerinin hesaplanması için ROC analiz eğrileri kullanıldı. Bu analizler neticesinde;



Şekil 6. Kontrol ile GHT gruplarının ayırımında, NLR için yapılan ROC analiz eğrisi

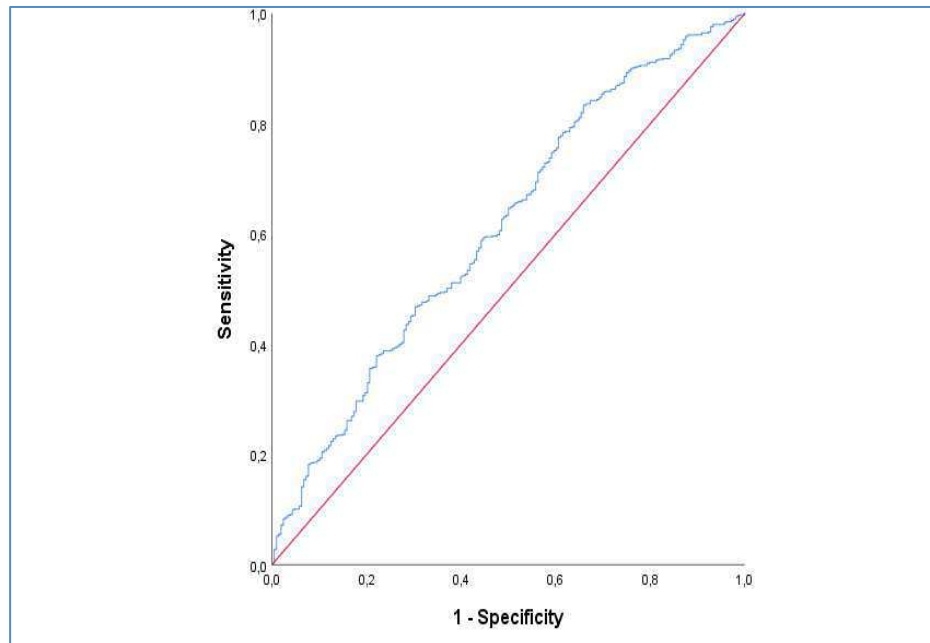


Şekil 7. Kontrol ile GHT gruplarının ayırımında, PDW için yapılan ROC analiz eğrisi

Yapılan ROC analizi ile GHT'yi predikte edebilecek faktörler, tek değişkenli olarak değerlendirildi (**Tablo 8**). İstatistiksel anlamlı bulunan parametreler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı (**Tablo 9**). Lojistik regresyon analizi ile kontrol ve GHT grupları karşılaştırıldığında; PDW, GHT'yi predikte edebilecek tek bağımsız faktör olarak tespit edildi.

Tablo 8. Kontrol ile GHT grupları arası ROC sonuçları					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
NLR	3.55	0.544 (0.512-0.575)	65	39	0.007*
PDW	53	0.542 (0.509-0.574)	66	40	0.011*
GHT: Gestasyonel hipertansiyon NLR: Nötrofil lenfosit oranı			AUC: Eğri altında kalan alan PDW: Platelet dağılım genişliği		

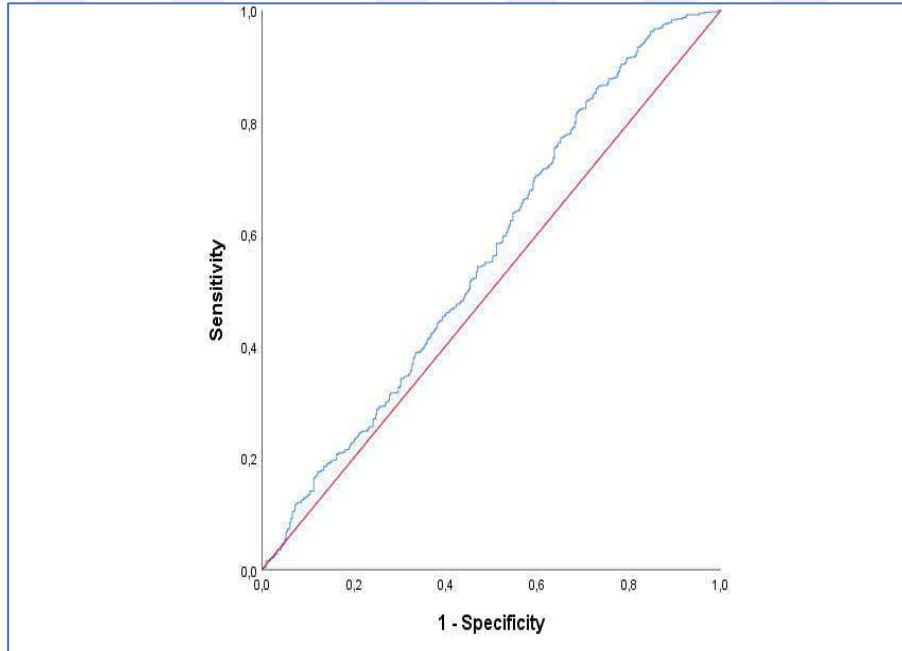
Tablo 9. Kontrol ile GHT grupları arası çok değişkenli lojistik regresyon analizi		
	OR (%95 CI)	p değeri
NLR ≥ 3.55	0.853 (0.677-1.073)	0.175
PDW ≥ 53	1.282 (1.022-1.608)	0.032*
GHT: Gestasyonel hipertansiyon NLR: Nötrofil lenfosit oranı		OR: Tahmini rölatif risk PDW: Platelet dağılım genişliği



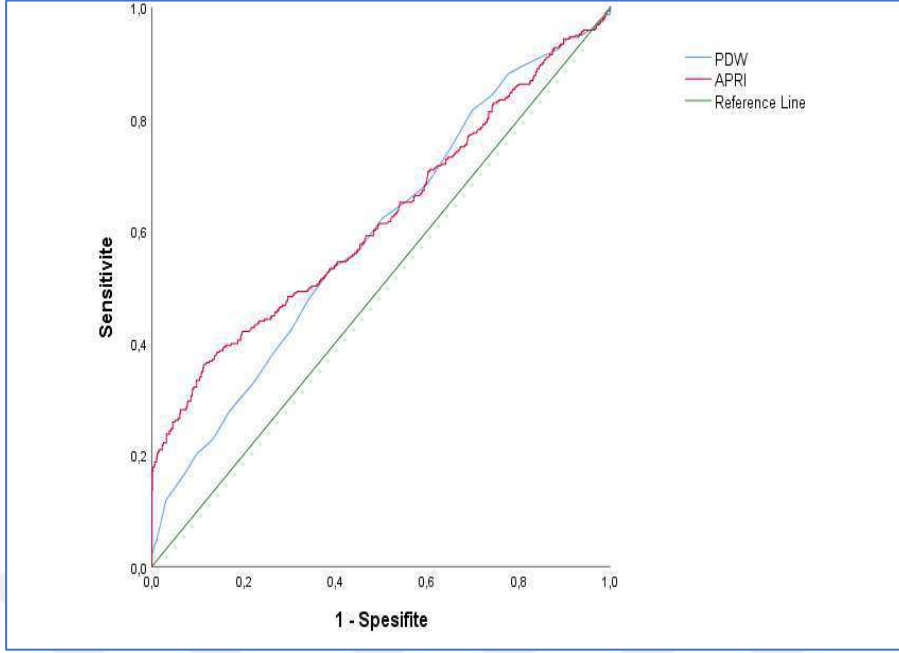
Şekil 8. Kontrol ile PE gruplarının ayırımında, NLR için yapılan ROC analiz eğrisi

Kontrol ile PE grupları, ROC analizi ile karşılaştırıldığında PE'yi predikte edebilecek tek parametre NLR olarak belirlendi (**Tablo 10**) (OR: 0.560 (0.411-0.763), $p<0.001$).

Tablo 10. Kontrol ile PE grupları arası ROC sonuçları					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
NLR	3.55	0.618 (0.572-0.664)	65	51	<0.001*
PE: Preeklampsi NLR: Nötrofil lenfosit oranı			AUC: Eğri altında kalan alan		



Şekil 9. Kontrol ile ŞPE gruplarının ayrımında, PLR için yapılan ROC analiz eğrisi

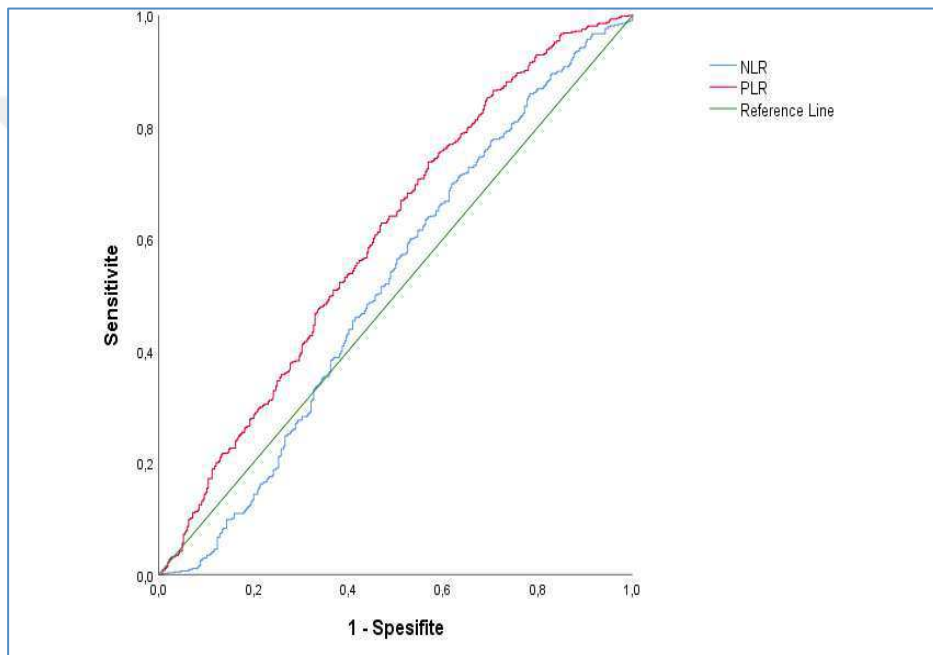


Şekil 10. Kontrol ile ŞPE gruplarının ayırımında, PDW ve APRI için yapılan ROC analiz eğrisi

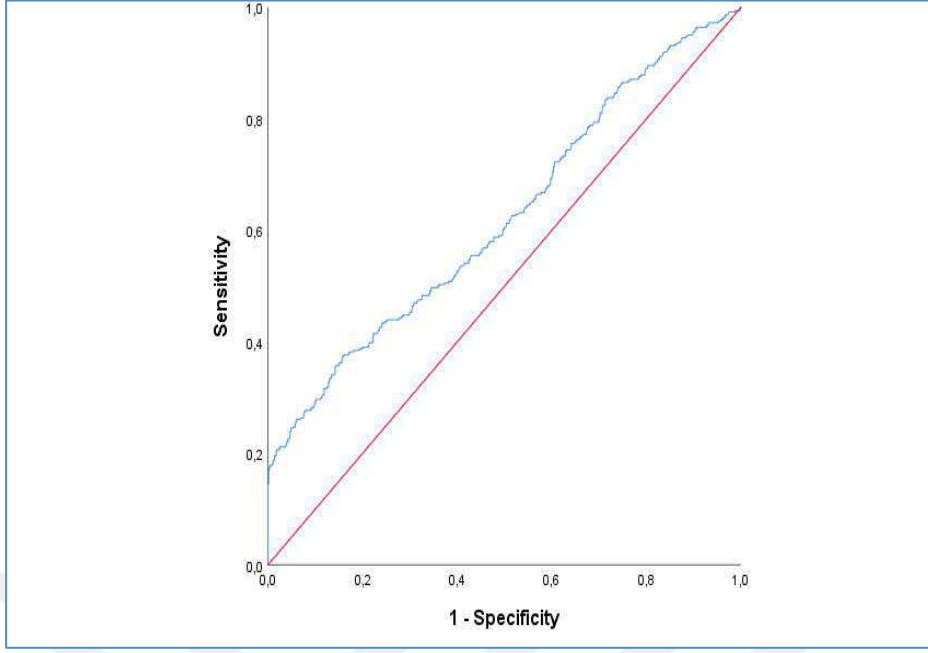
Kontrol ve ŞPE grupları arasında ROC analizi yapılarak, ŞPE'yi predikte edebilecek faktörler tek değişkenli olarak değerlendirildi (**Tablo 11**). İstatistiksel anlamlı bulunan parametreler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı (**Tablo 12**). Bu analiz sonucunda kontrol ile ŞPE grupları karşılaştırıldığında; PDW ve APRI, ŞPE'yi predikte edebilecek bağımsız parametre olarak tespit edildi.

Tablo 11. Kontrol ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
PLR	116	0.554 (0.515-0.592)	55	50	0.005*
PDW	53	0.593 (0.556-0.630)	65	44	<0.001*
APRI	0.187	0.621 (0.582-0.660)	71	40	<0.001*
ŞPE: Şiddetli preeklampsia PLR: Platelet lenfosit oranı APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi			AUC: Eğri altında kalan alan PDW: Platelet dağılım genişliği		

Tablo 12. Kontrol ile ŞPE grupları arası çok değişkenli lojistik regresyon analizi		
	OR (%95 CI)	p değeri
PLR $\geq$ 116	0.983 (0.743-1.300)	0.904
PDW $\geq$ 53	1.381 (1.043-1.830)	0.024*
APRI $\geq$ 0.187	1.432 (1.060-1.935)	0.019*
ŞPE: Şiddetli preeklampsi PLR: Platelet lenfosit oranı APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi		
OR: Tahmini rölâtif risk PDW: Platelet dağılım genişliği		



Şekil 11. GHT ile ŞPE gruplarının ayırımında, NLR ve PLR için yapılan ROC analiz eğrisi

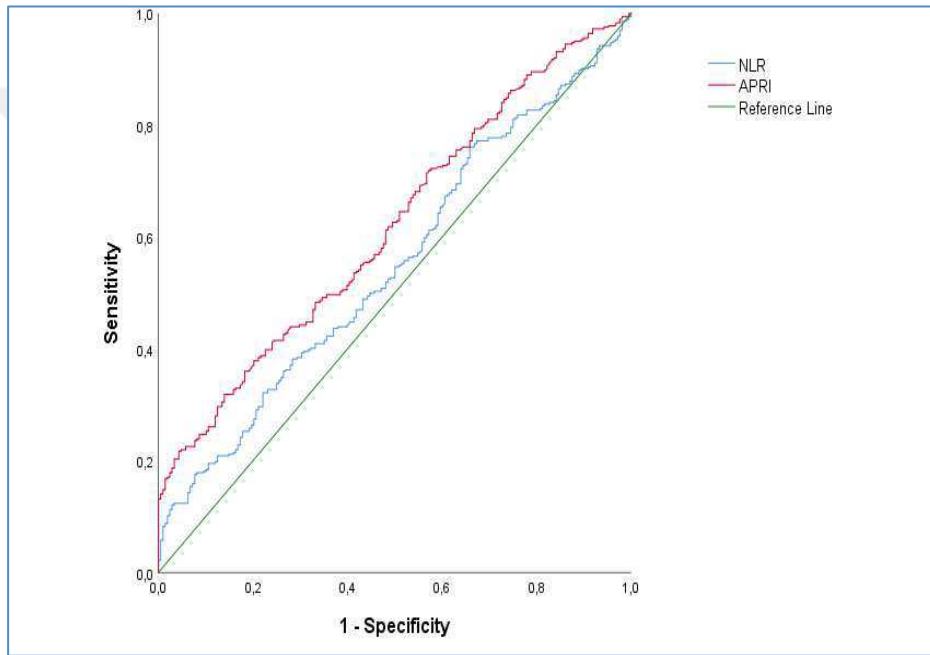


Şekil 12. GHT ile ŞPE gruplarının ayırımında, APRI için yapılan ROC analiz eğrisi

ŞPE'yi predikte edebilecek faktörler ikili karşılaştırmalarda belirlendikten sonra tek değişkenli olarak ROC analizi yapılarak değerlendirildi (**Tablo 13**). İstatistiksel anlamlı bulunan parametreler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı (**Tablo 14**). Yapılan analizde GHT ve ŞPE grupları karşılaştırıldığında; PLR ve APRI, ŞPE'yi predikte edebilecek bağımsız parametreler olarak tespit edildi.

Tablo 13. GHT ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
NLR	3.55	0.510 (0.469-0.552)	61	44	0.610
PLR	116	0.600 (0.561-0.640)	65	50	<0.001*
APRI	0.187	0.508 (0.458-0.558)	71	39	<0.001*
ŞPE: Şiddetli preeklampsi NLR: Nötrofil lenfosit oranı APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi			GHT: Gestasyonel hipertansiyon PLR: Platelet lenfosit oranı AUC: Eğri altında kalan alan		

Tablo 14. GHT ile ŞPE grupları arası çok değişkenli lojistik regresyon analizi		
	OR (%95 CI)	p değeri
PLR $\geq$ 116	0.593 (0.451-0.781)	<0.001*
APRI $\geq$ 0.187	1.4213 (0.052-1.896)	0.022*
ŞPE: Şiddetli preeklampsi APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi OR: Tahmini rölatif risk		
GHT: Gestasyonel hipertansiyon PLR: Platelet lenfosit oranı		



Şekil 13. PE ile ŞPE gruplarının ayırımında, NLR ve APRI için yapılan ROC analiz eğrisi

PE ve ŞPE grupları arasında, ŞPE'yi predikte edebilecek anlamlı faktörler ROC analizi ile tek değişkenli olarak değerlendirildi (**Tablo 15**). İstatistiksel anlamlı bulunan parametreler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı (**Tablo 16**). PE ile ŞPE grupları lojistik regresyon analiziyle karşılaştırıldığında; yalnızca APRI, ŞPE'yi predikte edebilecek bağımsız parametre olarak tespit edildi ($p < 0.001$).

Tablo 15. PE ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
NLR	3.55	0.551 (0.503-0.599)	55	49	0.044*
APRI	0.187	0.619 (0.572-0.665)	72	42	<0.001*
ŞPE: Şiddetli preeklampsi APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi AUC: Eğri altında kalan alan					
PE: Preeklampsi NLR: Nötrofil lenfosit oranı					

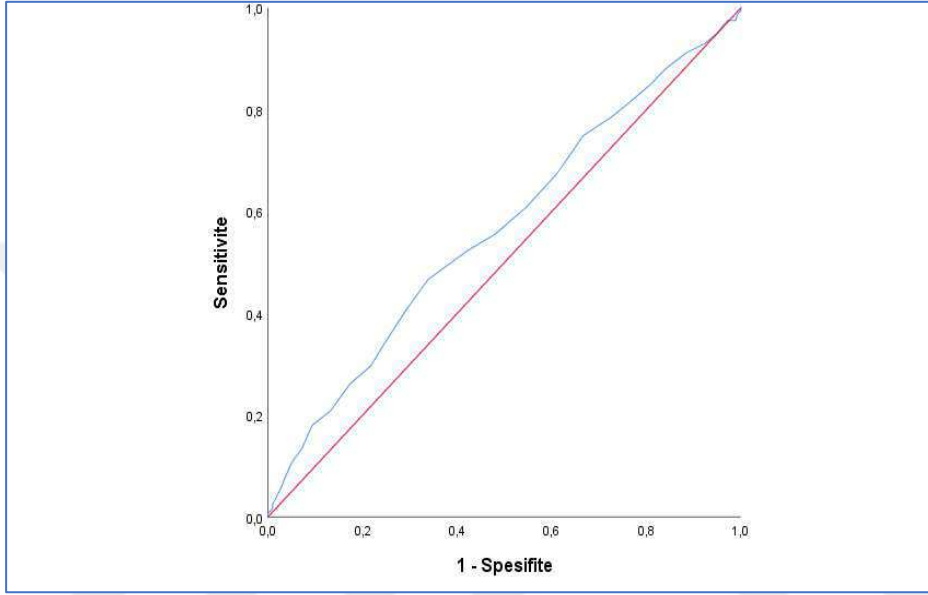
Tablo 16. PE ile ŞPE grupları arası çok değişkenli lojistik regresyon analizi		
	OR (%95 CI)	p değeri
NLR ≥ 3.55	1.167 (0.826-1.647)	0.382
APRI ≥ 0.187	1.873 (1.309-2.682)	<0.001*
ŞPE: Şiddetli preeklampsi APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi OR: Tahmini rölâtif risk		
PE: Preeklampsi NLR: Nötrofil lenfosit oranı		

Kontrol ve vaka grupları, 20. gebelik haftası öncesinde var olan laboratuvar değerleriyle; GHT, PE, ŞPE'yi öngörmedeki yerleri açısından değerlendirildiğinde; PDW ve APRI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla, $p=0.003$ ve $p=0.034$) (**Tablo 17**). NLR, PLR ve DNI değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0.294$, $p=0.365$ ve $p=0.105$) (**Tablo 17**).

Tablo 17. 20. gebelik haftası öncesi var olan laboratuvar değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması					
	Kontrol n=363	GHT n=283	PE n=80	ŞPE n=143	p değeri
NLR (Ort $\pm$ SD)	3.20 $\pm$ 1.22	3.39 $\pm$ 1.99	3.17 $\pm$ 1.37	3.17 $\pm$ 1.05	0.294
PLR (Ort $\pm$ SD)	146.2 $\pm$ 62.5	157.1 $\pm$ 119.3	150.6 $\pm$ 44.8	146.3 $\pm$ 43.2	0.365
PDW (Ort $\pm$ SD)	48.2 $\pm$ 6.2	49.7 $\pm$ 7.1	47.1 $\pm$ 7.6	49.5 $\pm$ 6.9	0.003*
DNI (Ort $\pm$ SD)	-4.1 $\pm$ 6.0	-3.0 $\pm$ 4.9	-3.2 $\pm$ 4.2	-3.8 $\pm$ 6.9	0.105
APRI (Ort $\pm$ SD)	0.20 $\pm$ 0.09	0.19 $\pm$ 0.06	0.19 $\pm$ 0.11	0.18 $\pm$ 0.07	0.034*
GHT: Gestasyonel hipertansiyon ŞPE: Şiddetli preeklampsi APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi PDW: Platelet dağılım genişliği Ort: Ortalama					
PE: Preeklampsi DNI: Delta nötrofil indeksi NLR: Nötrofil lenfosit oranı PLR: Platelet lenfosit oranı SD: Standart sapma					

Gruplar PDW açısından ikili gruplar halinde kıyaslandığında; GHT grubunun PDW değeri, kontrol ve PE gruplarından yüksek (sırasıyla, $p=0.032$ ve $p=0.014$), PE grubunun değeri ŞPE grubundan düşük idi ($p=0.050$).

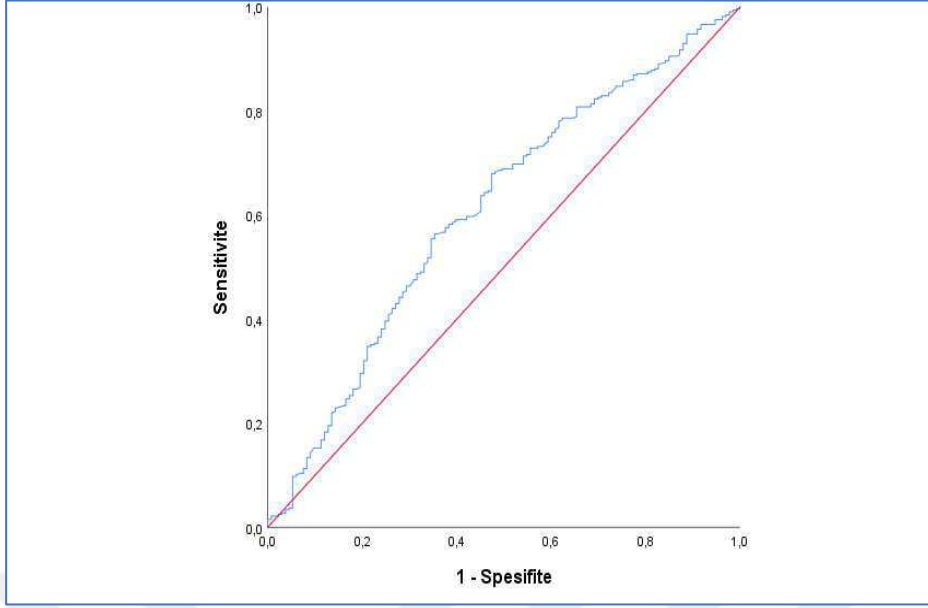
Gruplar APRI açısından ikili gruplar halinde kıyaslandığında ŞPE grubunun ortalama APRI değeri kontrol grubundan daha düşük saptandı ($p=0.037$)



Şekil 14. Kontrol ile GHT gruplarının ayırımında, 20.gebelik haftası öncesi PDW değeri için yapılan ROC analiz eğrisi

Kontrol ile GHT grupları arasında yapılan ROC analizinde; sadece PDW istatistiksel anlamlı olduğu için çok değişkenli analiz yapılmadı (**Tablo 18**). Ancak cut-off değerine göre PDW kategorik olarak kıyaslandığında istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir (OR:1.291 (0.942-1.771; $p=0.112$)).

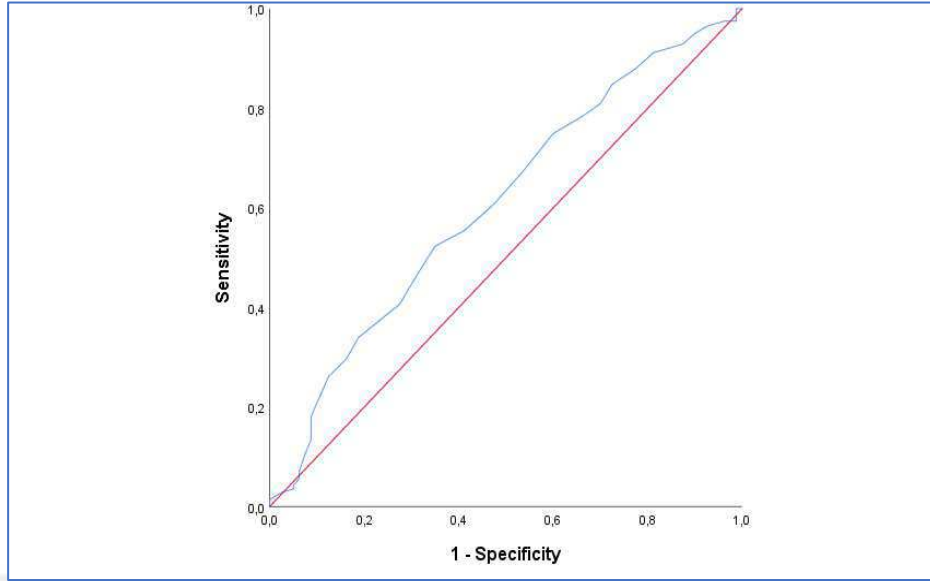
Tablo 18. Kontrol ile GHT grupları arası ROC sonuçları (<20 hafta)					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
PDW-20	47.5	0.567 (0.522-0.611)	61	46	0.004*
GHT: Gestasyonel hipertansiyon PDW: Platelet dağılım genişliği			AUC: Eğri altında kalan alan		



Şekil 15. Kontrol ile ŞPE gruplarının ayırımında, 20.gebelik haftası öncesi APRI değeri için yapılan ROC analiz eğrisi

Kontrol ile ŞPE grupları arası yapılan ROC analizinde, sadece APRI istatistiksel anlamlı olduğu için çok değişkenli analiz yapılmadı (OR: 0.470 (0.312-0.707; $p < 0.001$)) (**Tablo 19**)

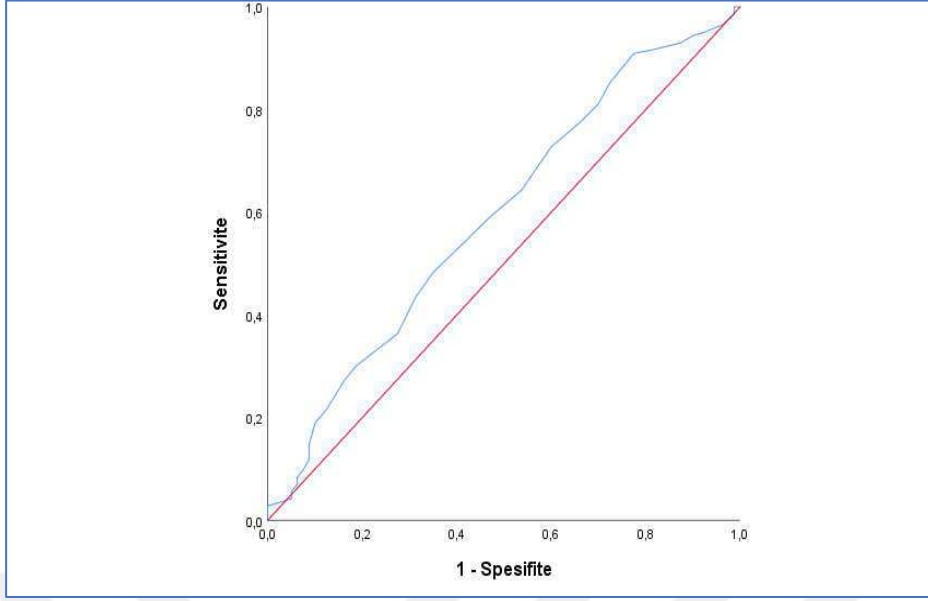
Tablo 19. Kontrol ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları (<20 hafta)					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
APRI-20	0.167	0.608 (0.551-0.666)	64	54	<0.001*
ŞPE: Şiddetli preeklampsi			AUC: Eğri altında kalan alan		
APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi					



Şekil 16. GHT ile PE gruplarının ayırımında, 20.gebelik haftası öncesi PDW değeri için yapılan ROC analiz eğrisi

GHT ile PE grupları arası yapılan ROC analizinde sadece PDW istatistiksel anlamlı olduğu için çok değişkenli analiz yapılmadı (OR: 0.584 (0.354-0.962; $p=0.035$)) (**Tablo 20**).

Tablo 20. GHT ile PE grupları arası ROC sonuçları (<20 hafta)					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
PDW-20	47.5	0.607 (0.537-0.677)	61	54	0.003*
GHT: Gestasyonel hipertansiyon AUC: Eğri altında kalan alan			PE: Preeklampsi PDW: Platelet dağılım genişliği		



Şekil 17. PE ile ŞPE gruplarının ayırımında, 20.gebelik haftası öncesi PDW değeri için yapılan ROC analiz eğrisi

PE ile ŞPE grupları arası yapılan ROC analizinde sadece PDW-20 istatistiksel anlamlı olduğu için çok değişkenli analiz yapılmadı (**Tablo 21**). Kategorik olarak kıyaslandığında ise istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir. (OR:1.620 (0.933-2.811; p=0.086)).

Tablo 21. PE ile ŞPE grupları arası ROC sonuçları (<20 hafta)					
	Cut-off	AUC (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
PDW-20	47.5	0.592 (0.514-0.670)	59	52	0.023*
ŞPE: Şiddetli preeklampsi AUC: Eğri altında kalan alan			PE: Preeklampsi PDW: Platelet dağılım genişliği		

5. TARTIŞMA

Gebeliklerin yaklaşık %10'unda hipertansif bozukluklar görülebilmektedir. Gebeliğin hipertansif bozuklukları; maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (2, 3).

Türkiye'de ülke çapında yapılan retrospektif bir çalışmaya göre, hipertansif bozukluklar tüm anne ölümlerinin %15.5'ini oluşturmaktadır. Tüm nedenler arasında en sık üçüncü ve anne ölümlerinin doğrudan nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (5, 27).

Gebelerin hipertansif hastalık (özellikle preeklampsi) geliştirme riski açısından değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek riskli belirlenen gebeler; profilaktik tedavi başlanması, gebenin eğitimi, gebelik takibi ve doğum için tecrübeli merkezlere yönlendirilebilir. Ayrıca hastalık klinik olarak erken tespit edilebildiği takdirde, uygun yönetim ile maternal ve perinatal sonuçlar iyileştirilebilir.

Ne yazık ki gebeliğin hipertansif hastalıklarında kullanılabilen bir tarama testi ya da prediktif bir test günümüzde bulunmamaktadır.

Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri; rutin yapılan, kolay ulaşılabilen, otomatik ve ucuz testlerdir. Rutin hasta takibinde ulaşılabilen bu testler ile NLR, PLR, PDW, DNI ve APRI parametreleri kolaylıkla hesaplanabilmektedir. Bu parametreler hastalığın erken tanı, prediksiyon veya prognoz takibinde kullanıldığı takdirde, teste ulaşma ve uygulama kolaylığı sağlayacağı için klinisyen açısından büyük önem taşıyacaktır.

Çalışmamızda 4 ana grup oluşturulmuştur (Normotansif gebeler, GHT, PE, ŞPE). Gebelerin, 20. gebelik haftası altındaki (nonviable dönemde) ve tanı konulduğu andaki kanları alınmıştır. İlgili parametreler 4 grup arasında kıyaslanmış; gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişme riski ayrıca parametrelerin preeklampsi şiddetini öngörmeye prediktif faktör olarak kullanılabilirliğinin saptaması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz veriler; literatür eşliğinde kıyaslayarak yorumlanmış ve doğruluk değerleri tartışılmıştır.

PLR ve NLR için literatür tarandığında birçok çalışma ve birçok farklı sonuç olduğu görülmüştür.

Mannaerts ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı retrospektif çalışmada, 2050 gebe (164 PE ve 1886 kontrol) karşılaştırılmıştır. Vakalardan doğum öncesi ve 20. gebelik haftasından önce kan örnekleri alınmıştır. 20. gebelik haftası öncesinde alınan verilerde; kontrol grubuna kıyasla PE grubunda NLR ve PLR sonuçları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Doğum öncesi alınan kanlarda, PE grubunda kontrol grubuna kıyasla NLR'nin daha yüksek ve PLR'nin daha düşük olduğu saptanmıştır (181).

Gezer ve ark.'ı 2016 yılında yaptığı çalışmayla, ilk trimesterde alınan kan değerlerinden hesaplanan NLR ve PLR'nin, sonradan gelişecek PE prediksyonunda yararlı olup olmayacağını belirlemek istenmiştir. 209 PE ve 221 normotansif gebe retrospektif olarak taranmış ve karşılaştırılmıştır. PE grubunda NLR ve PLR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizinde, NLR en güçlü prediktif değişken olarak bulunmuştur. Sonuç olarak ilk trimesterde yüksek NLR ve PLR, sonradan gelişecek preeklampsinin bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur (182).

Gogoi ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı kesitsel bir çalışmada; normotansif (N=67) ve preeklampitik (n=67; 38 PE ve 29 ŞPE) gebeler arasında NLR ve PLR değerleri kıyaslanmıştır. Çalışmada PE'li gebelerde, inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olduğu bulunmuştur. NLR ve PLR'nin ölçülmesinin preeklampsiyi tahmin etmede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (183).

Yücel ve ark.'nın 2017 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada; 219 gebede (110 sağlıklı, 27 hafif PE ve 82 ŞPE) NLR ve PLR oranlarına bakmışlardır. Gruplar arasında NLR açısından anlamlı fark saptanmamıştır. ŞPE'de, normotansif gebelere kıyasla, PLR anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ancak NLR ve PLR parametrelerinin, preeklampsinin ŞPE'ye prediksyonunu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (184).

Yavuzcan ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları çalışmada; gebe olmayan kadınlar, normotansif gebeler ve ŞPE arasında NLR ve PLR kıyaslanmıştır. PLR'de 3 grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. NLR değerinin ŞPE grubunda, gebe olmayan kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olmasına rağmen; ŞPE

ile normotansif gebeler arasında fark saptanmamıştır. NLR ve PLR nin ŞPE'yi belirlemek için kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır (185).

Wang ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı bir çalışmada; 367 PE hastasının (162 hafif PE ve 205 ŞPE) ve 172 kontrol grubunun klinik kayıtları gözden geçirilmiştir. NLR; hastaların ilk tanı anında alınan kanlarından hesaplanmıştır. PE grubundaki NLR değeri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Yapılan ROC analizi NLR'nin PE'i kontrol grubundan ayırmada tanısal doğruluğa sahip olduğunu ve hastalığın şiddetini tahmin etmede de bir öngörü sunduğunu göstermiştir (cut-off: 4,198; duyarlılık %53; özgüllük %83) (186).

Kurtoğlu ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı retrospektif çalışmada; 203 gebe (73 normotansif 23 PE 107 ŞPE) arasında NLR karşılaştırılmıştır. NLR; PE grubunda, normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yapılan ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (cut-off: 4.48; duyarlılık %58, özgüllük %63). Ancak, NLR ile hastalığın şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (187).

Çalışmamızda ise kontrol ile PE gruplarını NLR açısından kıyasladığımızda; beklenenin aksine PE grubunda NLR daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ROC analizi sonucunda kontrol ile PE arasında cut-off değeri 3.55 bulunmuştur (duyarlılık %65, özgüllük %51). Mevcut çalışmalardan farklı olarak ortalama NLR değeri gibi cut-off değerimiz de diğer çalışmalardan düşük bulunmuştur. Ancak kontrol ile PE grupları arasında mevcut olan bu ilişkinin kontrol ve ŞPE grupları arasında devam etmediği görülmüştür. Bu nedenle klinik olarak faydalı olamayacağı yönünde yorumlanmıştır.

Zheng ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı meta-analizde; toplamda 130 çalışma taranmış ve 7 çalışma meta-analiz için uygun görülmüştür. 1298 PE ve 894 kontrol grubu arasında, PE'de NLR'nin tanısal değeri değerlendirilmiştir. Mevcut kanıtlar ışığında, PE tanısı için NLR'nin özgüllüğü yeterli bulunmamış (özgüllük 0.64 (95%CI 0.61-0.68)), ancak kabul edilebilir duyarlılığa (duyarlılık 0.74 (95% CI 0.71-0.76)) sahip olduğu gösterilmiştir (188).

Kang ve ark.'nın 2020 yılında 15 çalışma ve 3982 gebeyi kapsayan meta-analizinde; 1871 normotansif sağlıklı gebe, 748 PE ve 872 ŞPE arasında, NLR'nin prediktif rolü araştırılmıştır. Gruplar arası NLR değerlerinde yapılan karşılaştırmada;

NLR değeri PE’de normotansif gebelerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, NLR değeri ŞPE’de PE’e göre daha yüksek bulunmuştur (189).

Kim ve ark’ı 2018 yılında 471 sağlıklı, 126 hafif PE ve 227 ŞPE tanısı almış gebeyi retrospektif olarak taramıştır. Üç grup arasında PLR değerini analiz edilmiştir. PE’li kadınlarda PLR seviyesi, normotansif gebelerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PLR; ŞPE grubunda PE’den önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Çalışma; PLR’nin PE için yararlı bir tanısal belirteç olabileceğini göstermiştir (190).

Çalışmamızda tanı anında alınan kanlar arasında yapılan karşılaştırmalarda; kontrol grubuna kıyasla NLR değeri, GHT’yi predikte edebilecek bağımsız faktör olarak tespit edilmemiştir. Kontrol grubuna kıyasla NLR, PE’yi predikte edebilecek parametre olarak belirlenmiştir. Grupların diğer kıyaslamalarında, NLR açısından anlamlı fark saptanmamıştır. 20’inci gebelik haftası öncesi var olan laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında; ortalama NLR değeri için gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

Kontrol ile PE grupları arasında anlamlı fark saptanmış olmasına rağmen; ŞPE grubu kıyaslamalarında anlamlı fark bulunmaması yani hipertansiyonun devam ettiği hatta şiddetlendiği grupta fark olmaması, NLR’nin güvenli bir marker olmadığını düşündürmüştür. Çalışmamızdaki bulgular bize NLR’nin; gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişme riskini değerlendirme ve preeklampsi şiddetini öngörmede klinik olarak yardımcı olamayacağı fikrini ortaya koymuştur. Diğer çalışmalara göre; bizim çalışmamızın daha yüksek vaka sayısı içermesi, sonuçlarımızın değerini arttırmış olsa da; diğer çalışmalar tarafından bulunan, NLR’nin faydalı olabileceği yönündeki bulgular göz önüne alındığında, konuyla ilgili daha geniş sayılarla, prospektif, randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekliliği kanısı bizde oluşmuştur.

Çalışmamızda tanı anında alınan kanlar arasında PLR değerlerinde yapılan karşılaştırmalarda; GHT ile ŞPE grupları arası yapılan analizde; PLR, ŞPE’yi predikte edebilecek bağımsız parametre olarak tespit edilmiştir. Gruplar arası yapılan diğer karşılaştırmalarda PLR açısından anlamlı fark saptanmamıştır. 20’inci gebelik haftası öncesi var olan laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında da gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

GHT ile ŞPE grupları arası fark bulunsa da bu durumun kontrol grubu ile desteklenememesi PLR’nin güvenilirliğini sorgulatmıştır. Çalışmamızdaki bulgular

bize PLR'nin, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsii gelişme riskini değerlendirme ve preeklampsii şiddetini öngörmeye klinik olarak yardımcı olamayacağını göstermiştir.

İngilizce literatürde DNI ile gebeliğin hipertansif hastalıklarının karşılaştırıldığı tek makaleye ulaşılabilmiştir. Cho ve ark.'nın 2017 yılında yaptığı bu retrospektif çalışmada; 65 hafif PE, 147 ŞPE hasta, normotansif (n=163) gebelik grupları arasında DNI değerleri karşılaştırılmıştır. ŞPE grubunda; DNI değerinin, PE ve normotansif gebelere göre arttığı saptanmıştır. Ancak PE ile normotansif gebe grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (177).

Çalışmamızda tanı anında alınan kandan bakılan ve 20'inci gebelik haftası öncesi var olan laboratuvar bulgularında bakılan DNI değerinde, gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki bulgular bize DNI'nin, tanı anında ya da erken gebelik döneminde, gebeliğin hipertansif hastalıkları ile ilişkisinin bulunmadığını göstermiştir. Çalışmamızın vaka sayısının yüksekliği göz önünde bulundurulduğunda, literatürdeki diğer çalışmaya göre daha güçlü bir çalışma olduğu önemli bir gerçektir.

Örgül ve ark.'ı 2019 yılında yaptıkları çalışmada erken ve geç başlangıçlı preeklampside ilk trimester tam kan sayımı parametreleri araştırılmıştır (21 erken başlangıçlı, 42 geç başlangıçlı PE, 123 kontrol grubu). Retrospektif olarak 186 hasta taranmış ve PDW ve NLR açısından sonuçlar anlamlı bulunmamıştır (191).

AlSheeha ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı çalışmada; 44 PE 16 ŞPE ve 60 normotansif gebenin PDW değerleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada PDW açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (192).

Duan ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı retrospektif çalışmada 256 gebe (93 normotansif kontrol, 78ŞPE, 85 PE) değerlendirilmiştir. PDW'de 3 grupta da anlamlı bir fark izlenmemiş ve PDW'nin, PE tanısında ve şiddetini değerlendirmede anlamlı bir marker olmadığı rapor edilmiştir (193).

Chen ve Lin'in 2017 yılındaki çalışmasında 188 normotansif gebe, 120 gebe olmayan kadın ve 125 PE karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında PDW açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (194).

Yang ve ark.'nın 2014 yılında 935 gebede (816 normotansif, 59 PE, 60 ŞPE) yaptıkları çalışmada; hastalık ilerledikçe PDW değerinin attığını bulmuşlardır. ŞPE

grubunda PE'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. PE'nin şiddetini tahmin etmek için kullanılabileceğini bildirmişlerdir (180).

Çalışmamızda tanı anında alınan laboratuvar değerlerinde PDW; kontrol grubu ile GHT karşılaştırıldığında, GHT'yi predikte edebilecek bağımsız bir faktör olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile ŞPE karşılaştırıldığında PDW, yine ŞPE'yi predikte edebilecek bağımsız bir parametre olarak saptanmıştır. Ancak kontrol ve PE grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. 20'inci gebelik haftası öncesi var olan laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında; PDW açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Sonuçlar arasında hastalık şiddeti arttıkça paradoksik bulgular saptanması, PDW'nin klinik kullanımda güvenilir bir marker olamayacağını düşündürmüştür. Sonuç olarak erken gebelik haftasında da gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişme riskini değerlendirme ve preeklampsi şiddetini öngörmede yararlı bir marker olarak saptanamamıştır. İleride yapılacak geniş vaka sayılı, prospektif çalışmaların bu konuya açıklık getireceği düşünülmüştür.

Litaratür tarandığında, PE ile APRI ilişkisini araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Bu ilişkiyi araştıran ilk çalışma bizim çalışmamızdır.

Şaşmaz ve ark.'nın 2020 yılında yapmış oldukları retrospektif çalışmada; HELLP sendromu (n=40) ve normotansif (n=124) çalışma grupları arasında yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, APRI skorunun HELLP sendromunu tek başına AST'den daha güçlü bir şekilde öngördüğü sonucuna varılmıştır. Yapılan ROC eğrisinde, HELLP olan hastaların kontrol grubundan ayrımında AST duyarlılık %71.1, özgüllük %91.2 olarak bulunmuştur. Çalışmada APRI skoru cut-off değeri 0.339 olarak belirlendiğinde duyarlılıkları %82.6, özgüllükler %87.6 olarak bulunmuştur. APRI skoru, HELLP sendromunu tahmin etmek için de etkili ve kullanışlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir. (25). Çalışmamızda tanı anında alınan kanlar arasında yapılan karşılaştırmalarda; ŞPE grubunun ortalama APRI değeri kontrol, GHT ve PE gruplarından anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. 20'inci gebelik haftası öncesi var olan laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında; ŞPE grubunun ortalama APRI değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. ŞPE grubunun diğer gruplarla yapılan ikili analizlerinde; APRI değeri, ŞPE'yi predikte edebilecek bağımsız parametre olarak tespit edilmiştir. ROC analizi ile cut-off değeri 0.187 olarak belirlenerek, Kontrol-ŞPE, GHT-ŞPE, PE-ŞPE grupları karşılaştırıldığında;

duyarlılıkları sırasıyla %71, %71, %72 ve özgüllükleri sırasıyla %40, %39, %42 olarak saptanmıştır.

APRI skorunun, SPE ile kıyaslanan her grupta anlamlılığını koruması bizi umutlandıran bir sonuç olmuştur. Diğer parametrelerde yaşanan paradoksik bulguların gözlenmemesi özellikle şiddetli preeklampsinin öngörülmesinde önemli bir marker olabileceğini düşündürmüştür. APRI'nin, gebeliğin hipertansif hastalıklarının SPE'ye ilerleme süreci hakkında klinik ipucu verebilmesinin yanında karaciğerdeki etkilene derecesi açısından bilgi verebileceği düşünülen önemli bir kavramdır. APRI skoru hipertansif gebelerdeki mortalite ve morbiditeyi erken teşhis ve öngörü ile azaltılabileceğinden umut vadeden bir belirteç olarak kendini göstermiştir. Bulgularımız daha geniş vaka sayılarıyla yapılacak randomize kontrollü prospektif çalışmaların önünü açmıştır.

Çalışmamızın limitasyonları ve gücüne değinilecek olursa; çalışmamızın en önemli limitasyonu retrospektif bir çalışma olmasıdır. Ancak çalışmamızın tersiyer bir merkezde yapılmış olması ve taranan vaka sayımızın fazla olması çalışmamızı güçlü kılmaktadır. Ayrıca tek ve merkezi bir laboratuvar kaynaklı sonuçların karşılaştırılması, cihaz farklılıklarının önüne geçmiştir. Tüm parametrelerin yüksek vaka sayısı ile değerlendirilmesi yönü ile literatüre önemli bir katkı sağlanmıştır. Ayrıca, özellikle APRI değerlerinin preeklampsi açısından yeni çalışmalarda incelenmesine yönelik literatüre ışık tutulmuştur.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızdaki mevcut verilerimiz ışığında NLR, PLR, DNI ve PDW'nin, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişme riskini değerlendirmede ve preeklampsi şiddetini öngörmeye klinik olarak öneminin olmadığı saptanmıştır.

Bunun yanında sonuçlarımız neticesinde APRI'nin, gebeliğin hipertansif hastalıklarının SPE'ye ilerleme süreci hakkında klinik ipucu verebileceği belirlenmiştir. Bu bulgu gelecek için umut vadeden ve üzerinde daha çok çalışılması gereken bir bulgudur. Çalışmamız bu bulgusu ile bir ilk olup literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Günümüz verileri ve sonuçlarımız gebeliğin hipertansif hastalıklarını ön görmenin zorluğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle günümüz kanıtları dahilinde bu konuda atılacak olan en önemli adım, VKİ gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin düzeltilmesidir.

Konuyla ilgili daha kesin bilgiler elde edebilmek için geniş vaka serileri ile yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Díaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS One*. 2012;7(4):e36171.
2. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119843700.
3. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e60.
4. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
5. Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, Özcan A, Çelen Ş, et al. Changing trends in the Turkish maternal deaths, with a focus on direct and indirect causes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;234:21-5.
6. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(2):295-302.
7. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):294-300.
8. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Bmj*. 2016;353:i1753.
9. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592-4.
10. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
11. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(5):1359-75.
12. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol*. 2003;162(2):637-43.
13. Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(6):1249-50.
14. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003;59(2):153-60.
15. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005.
16. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol*. 2007;178(9):5949-56.
17. Hartley JD, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):268-77.

18. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorgiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(3):343-54.
19. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):729-32.
20. Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the differential distribution of leukocytes in preeclampsia versus uncomplicated pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;45(4):229-31.
21. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2013;94(2):247-57.
22. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Ario DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(7):1840-5.
23. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol.* 2013;99(1-2):1-9.
24. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Vorácková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol.* 2008;7(4):350-7.
25. Şaşmaz M, Ayvaz MA, Dülger AC, Kудay Kaykısız EK, Güven R. Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):459-62.
26. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
27. Keskinliç B, Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Şahin Uygur D, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, et al. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017;18(1):20-5.
28. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-s22.
29. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26-e50.
30. Bernstein PS, Martin JN, Jr., Barton JR, Shields LE, Druzin ML, Scavone BM, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):347-57.
31. Melamed N, Ray JG, Hladunewich M, Cox B, Kingdom JC. Gestational hypertension and preeclampsia: are they the same disease? *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(7):642-7.
32. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25(5):372-82.
33. van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):624.e1-17.
34. Magnusson EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):961-70.

35. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygård O, Iversen AC, et al. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(10):e008337.
36. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2017;70(4):798-803.
37. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, Rahme E, Dasgupta K. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2017;186(10):1115-24.
38. Wikström AK, Gunnarsdottir J, Nelander M, Simic M, Stephansson O, Cnattingius S. Prehypertension in Pregnancy and Risks of Small for Gestational Age Infant and Stillbirth. *Hypertension.* 2016;67(3):640-6.
39. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7.
40. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
41. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2012;345:e4342.
42. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, Mangos G. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23(2):135-42.
43. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(8):767-73.
44. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1538-43.
45. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci.* 2008;271(1-2):158-67.
46. Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(4):242-50.
47. Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(6):425-32.
48. Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, Ram-Weiner M, Kupferminc MJ, Many A. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *J Perinatol.* 2016;36(1):25-9.
49. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219-27.
50. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol.* 2004;31(4):807-33, vii.

51. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):311-6.
52. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8.
53. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):1964-78.
54. Macedo TCC, Montagna E, Trevisan CM, Zaia V, de Oliveira R, Barbosa CP, et al. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;248:177-86.
55. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj.* 2005;330(7491):565.
56. Kraus DM, Feng L, Heine RP, Brown HL, Caron KM, Murtha AP, et al. Cigarette smoke-induced placental adrenomedullin expression and trophoblast cell invasion. *Reprod Sci.* 2014;21(1):63-71.
57. Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses.* 2005;64(1):17-27.
58. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med.* 1999;16(3):208-15.
59. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):405-17.
60. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):166-72.
61. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):402-10.
62. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):995-9.
63. Noraihan MN, Sharda P, Jammal AB. Report of 50 cases of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(4):302-9.
64. Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):297.e1-7.
65. Leveno KJ, Spong CY, Dashe JS, Casey BM, Hoffman BL, Cunningham FG, et al. *Williams Obstetrics, 25th Edition; Chapter 40: Hypertensive Disorders; Section 11: obstetrical complications.* McGraw-Hill Education; 2018.
66. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. *Circulation.* 2015;132(18):1726-33.
67. Skurnik G, Hurwitz S, McElrath TF, Tsen LC, Duey S, Saxena AR, et al. Labor therapeutics and BMI as risk factors for postpartum preeclampsia: A case-control study. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:177-81.
68. Ditisheim A, Sibai B, Tatevian N. Placental Findings in Postpartum Preeclampsia: A Comparative Retrospective Study. *Am J Perinatol.* 2019.

69. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69(1):1-7.
70. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 2006;27(9-10):939-58.
71. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front Immunol.* 2018;9:2597.
72. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension.* 2013;62(6):1046-54.
73. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201.
74. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51(4):970-5.
75. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99(9):2152-64.
76. Damsky CH, Fisher SJ. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;10(5):660-6.
77. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 2007;71(10):977-84.
78. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):422-35.
79. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1161-8.
80. Wang X, Athayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1445-51.
81. Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol.* 2004;24(6):565-70.
82. Roberts JM, Speer P. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004;24(6):557-64.
83. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol.* 2007;29(2):151-62.
84. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med.* 2008;59:61-78.
85. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(40):E8468-e77.

86. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:64-71.
87. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):5.e1-7.
88. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):827-37.
89. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):328-39.
90. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):720-30.
91. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):162-72.
92. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):965-72.
93. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *Bmj.* 2005;331(7521):877.
94. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344(12):867-72.
95. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(11):891-4.
96. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):239-45.
97. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):763-70.
98. Levine RJ, Qian C, Leshane ES, Yu KF, England LJ, Schisterman EF, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):707-13.
99. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, Zsengeller Z, Edmunds L, Jeyabalan A, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension.* 2012;59(2):256-64.
100. Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, Redman CW, Sargent IL. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PLoS One.* 2013;8(2):e56754.
101. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):7-22.
102. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14(6 Pt 2):178s-85s.

103. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med.* 2001;7(9):1003-9.
104. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med.* 2008;14(8):855-62.
105. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, Geusens N, Hubner N, Schulz H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension.* 2011;58(1):77-84.
106. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, Gibbs RS, Neville MC, Giclas PC, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):385.e1-9.
107. Alrahmani L, Willrich MAV. The Complement Alternative Pathway and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(5):40.
108. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):153-63.
109. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, Rana S, Zhang D, Laskin CA, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):108.e1-.e14.
110. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003;112(11):1644-54.
111. Cohen D, Buurma A, Goemaere NN, Girardi G, le Cessie S, Scherjon S, et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Pathol.* 2011;225(4):502-11.
112. Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY, Yamamoto HS, Feinberg BB. Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. *Hypertension.* 2013;62(6):1040-5.
113. Guseh SH, Feinberg BB, Dawood HY, Yamamoto HS, Fichorova RN, Burwick RM. Urinary excretion of C5b-9 is associated with the anti-angiogenic state in severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(5):437-44.
114. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):499-506.
115. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1991;4(8):700-8.
116. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):33-46.
117. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4368-80.
118. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83.
119. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1240-6.

120. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1541-7; discussion 7-50.
121. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(2):H541-50.
122. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-9.
123. Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3052-4.
124. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(7):951-63.
125. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):731-4.
126. Giles C, Inglis TC. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(11):1115-9.
127. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(2):134-43.
128. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2005;25(1):56-60.
129. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset pre-eclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):373-82.
130. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta.* 2014;35(3):202-6.
131. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, Kusanovic JP, Hassan S, Erez O, et al. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(6):447-58.
132. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2017;317(16):1661-7.
133. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53(5):812-8.
134. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(11):1021-38.
135. Bolin M, Wiberg-Itzel E, Wikström AK, Goop M, Larsson A, Olovsson M, et al. Angiopoietin-1/angiopoietin-2 ratio for prediction of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2009;22(8):891-5.
136. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):326.e1-13.

137. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):78-88.
138. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441-9.
139. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):16-27.
140. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama.* 2017;317(16):1668-83.
141. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46(5):1077-85.
142. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca AL, Kusanovic JP, Gotsch F, Mittal P, et al. A decrease in maternal plasma concentrations of sVEGFR-2 precedes the clinical diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):550.e1-10.
143. 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. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58.
144. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):618-27.
145. Martin A, Krishna I, Badell M, Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):685-91.
146. Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther.* 2017;21(2):125-35.
147. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Cmaj.* 2008;178(6):701-11.
148. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):429-36.
149. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):815-22.
150. The Fetal Medicine Foundation [Available from: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>.
151. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):519-25.
152. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front Immunol.* 2017;8:261.
153. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonica A, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med.* 1989;321(6):357-62.

154. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med*. 1989;321(6):351-6.
155. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(1 Pt 1):214-27.
156. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. 2015;36(4):446-53.
157. 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. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-20.e6.
158. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):121-8.e2.
159. 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. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-22.
160. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).
161. 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 Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492-5.
162. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e44-e52.
163. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):483-9.
164. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9937):29-36.
165. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1623-30.
166. The American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics 2020 [Available from: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>].
167. National Institute of Health Office of Dietary Supplements, [updated March 26, 2020. Available from: http://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium_pf.asp].
168. World Health Organization. WHO guideline: Calcium supplementation in pregnant women. 2015.
169. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah Á N, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):Cd001059.

170. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *Jama*. 2008;300(19):2286-96.
171. Mostello D, Jen Chang J, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):667-72.
172. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kadın ve Üreme Sağlığı Dairesi Başkanlığı. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Kadin_ve_Ureme_Sagligi_Db/dokumanlar/rehbler/dogum_onesi_bakim_08-01-2019_1.pdf].
173. Institute of Medicine; National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US). Copyright © 2009, National Academy of Sciences.; 2009.
174. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(3):241-6.
175. Park BH, Kang YA, Park MS, Jung WJ, Lee SH, Lee SK, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Infect Dis*. 2011;11:299.
176. Kim HW, Ku S, Jeong SJ, Jin SJ, Han SH, Choi JY, et al. Delta neutrophil index: could it predict mortality in patients with bacteraemia? *Scand J Infect Dis*. 2012;44(7):475-80.
177. Cho HY, Jung I, Kim SJ, Park YW, Kim YH, Kwon JY. Increased delta neutrophil index in women with severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(3).
178. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
179. Ugur M, Gul M, Bozbay M, Cicek G, Uyarel H, Koroglu B, et al. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(8):806-11.
180. Yang SW, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175:107-11.
181. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(9):1412-9.
182. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2016;87(6):431-5.
183. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(1):16-20.
184. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017;7:29-32.

185. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014;85(3):197-203.
186. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu JY, Zhang LL, Tao YM, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2019;132:29-34.
187. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(1):97-9.
188. Zheng WF, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(51):e18496.
189. Kang Q, Li W, Yu N, Fan L, Zhang Y, Sha M, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertens.* 2020;20:111-8.
190. Kim MA, Han GH, Kwon JY, Kim YH. Clinical significance of platelet-to-lymphocyte ratio in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(1):e12973.
191. Örgül G, Aydın Hakkı D, Özten G, Fadiloğlu E, Tanacan A, Beksaç MS. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(2):112-7.
192. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:477-80.
193. Duan Z, Li C, Leung WT, Wu J, Wang M, Ying C, et al. Alterations of Several Serum Parameters Are Associated with Preeclampsia and May Be Potential Markers for the Assessment of PE Severity. *Dis Markers.* 2020;2020:7815214.
194. Chen Y, Lin L. Potential Value of Coagulation Parameters for Suggesting Preeclampsia During the Third Trimester of Pregnancy. *Am J Med Sci.* 2017;354(1):39-43.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Halis Doğukan ÖZKAN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tamamlandı / 2019

İletişim adresi

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

Başkent Üniversitesi Tıp fakültesi (2008-2014)

Ankara Atatürk Lisesi (2004-2008)

III. Mesleki Deneyimi

T.C Sağlık Bakanlığı Konya İl Sağlık Müdürlüğü Kulu Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim) (2014)

T.C Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın hastalıkları Eğitim ve Uygulama hastanesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Hekim) (2016-2020)

T.C Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın hastalıkları Eğitim ve Uygulama hastanesi (Asistan Temsilcisi) (2016-2020)

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Perinatoloji

Yardımcı Üreme Teknikleri

Laparoskopi & Endoskopi

V. Bilimsel Etkinlikler-Kurslar

‘Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 17-18-19 Aralık 2018 TJOD Ankara Şubesi Temel İnfertilite Kursu III (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2016)

TJOD Ankara Şubesi 2. Asistan Kursu (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2016)

TJOD Ankara Şubesi 3. Asistan Kursu (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2016)

TJOD Ankara Şubesi ART Sempozyumu (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2017)

Senaryolar Eşliğinde Güncel Obstetrik Kursu-2 (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2017)

1. Gebelik, Doğum ve Lohusalık Kongresi (Ankara, 2017)

Klinikte Kan Bileşenleri Kullanımı Eğitim Sempozyumları (T.C. Sağlık Bakanlığı Türk Kan Vakfı Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, 2017)

Gebelikte Hipertansif Hastalıklar (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2018)

Histerektomi Cerrahi Kursu (Gazi Üniversitesi Ankara, 2018)

Gebelikte Maternal Hastalıklar (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2018)

8. Ulusal Üreme Sağlığı ve İnfertilite Kongresi (TSRM, Antalya, 2018)

Doğumun 2. Evresinin Güvenliği (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH – RCOG katkısı ile, Ankara, 2018)

MİJİD Histeroskopik Cerrahi Kursu (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2018)

Laparoskopik ve Histeroskopik Cerrahi Kursu (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2018)

Pelvik Ağrı ve Endometriozis Sempozyumu (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2019)

14. TJOD Asistan Okulu (Eskişehir, Şubat 2019)

Antenatal Bakım ve Vitamin Mineral Desteği – 2019-2020 eğitim programı kapsamında sunum (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Ankara, 2019)

3. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi (İstanbul, 2020)

Histerektomi Kursu (3. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi, İstanbul, Şubat 2020)

9. EKLER

Ek 1. HASTA TAKİP FORMU

Hastanın adı- soyadı:

Yaşı:

Boyu:

Kilosu:

Meslek/eğitim durumu:

Obstetrik öykü (gravida, parite, yaşayan, ölü doğum, doğup ölen, abortus, geçirilmiş NVD-C/S):

Gebelik haftası: (SAT, DAT, USG):

Özgeçmiş, ek hastalık, kronik hastalık, bulaşıcı hastalık:

Düzenli kullandığı ilaç varsa:

Sigara, alkol:

Tanı anında sistolik / diastolik kan basıncı:

HT nedenli kullanılan ilaç:

Tanı anında laboratuvar değerleri: (tam kan sayımı, BUN, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, delta nötrofil indeksi, tam idrar tetkiki, vs...)

20 hafta öncesinde laboratuvar değerleri: (tam kan sayımı, BUN, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, delta nötrofil indeksi, tam idrar tetkiki, vs...)

Doğumdaki gebelik haftası:

Ek 2. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'nun 17.06.2020 tarih ve 2020/77 karar numaralı onayı


T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi: 17.06.2020
Karar No: 2020/77

17.06.2020 tarihinde Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u, Etik Kurul başkan yardımcısı Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU başkanlığında Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sağladığı link (birlikte.titeck.gov.tr) vasıtasıyla isteyenlerin online katılımı ile toplantı yeter sayısı sağlanarak toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Doç. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ ve Tez Öğrencisi Asistan Dr. Doğukan ÖZKAN tarafından başvurusu yapılan “Gebelik hipertansiyonu ve preeklampsinin şiddetini öngörmede; ‘aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi (APRI), delta nötrofil indeksi (DNI), nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), platelet dağılım genişliği (PDW)’ parametrelerinin araştırılması” klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, revizyon sonrası kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.

Çalışmada istenen revizyonlar aşağıda belirtilmiştir;

1. Çalışmaya dahil edilen tüm çalışma gruplarındaki örneklem sayısının açıkça belirtilmesi,
2. Preeklampsinin şiddeti için hangi kriterlerin kullanılacağı net olarak belirtilmesi,
3. Dahil edilen hastaların gebelik hafta aralığının 20 - 40’ dan 24 – 40 aralığına çekilmesi,
4. Kontrol grubunun hangi kriterlere (ardışık, random v.s.) göre seçileceğinin belirlenerek netleştirilmesi,
5. Araştırma takip formunun yeniden düzenlenerek obstetrik sonuçlar ve fetal verilerin eklenmesi,
6. Çalışma içeriğinde “hastanemize başvuran” ibaresinin, “hastanemize yatırılan” ibaresi ile değiştirilmesi.

Doç. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ
(Farmakoloji/ Kadın Hast.ve Doğum)
Etik Kurul Başkanı
(oturuma katılmadı)

Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU
Eğitim Görevlisi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)
Etik Kurul Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Berna DİLBAZ
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Salim ERKAYA
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Ali Tahir ÇAĞLAR
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Sevgi ÇELEN
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

Prof. Dr. Özlem EVLİYAOĞLU
Öğretim Üyesi
(Kadın Hastalıkları ve Doğum)

1



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Prof. Dr. Çiğdem OZER
Öğretim Üyesi
(Fizyoloji)

Doç. Dr. İstemek ÇELİK
Öğretim Üyesi
(Neonatoloji)

Doç. Dr. Nüket P.ERBAYDAR
Öğretim Üyesi
(Halk Sağlığı) /
(katılmadı)

Doç. Dr. Şadım KİYKAÇ
ALTINBAŞ
Öğretim Üyesi
(Kadın Hast.ve Doğum)

Oğuz YALIM
Sivil Üye
(Yüksek Ziraat Mühendisi)

Av./Dr. Emine Neval YILMAZ
Serbest Avukat/ Doktor
(Genel Cerrahi Uzmanı)