T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİ TANISI ALAN GEBELERDE ANTİKOAGÜLAN ve ASPİRİN KULLANIMININ MATERNAL VE FETAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Seher KOYUNCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİ TANISI ALAN GEBELERDE ANTİKOAGÜLAN ve ASPİRİN KULLANIMININ MATERNAL VE FETAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Seher KOYUNCU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu Bilge TEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

İÇİNDEKİLER iv

TEŞEKKÜR vi

SİMGELER VE KISALTMALAR vii

TABLOLAR LİSTESİ ix

ŞEKİLLER LİSTESi x

ÖZET xi

ABSTRACT xiii

1. Giriş 1

2. Genel Bilgiler 3

2.1.Gebelikte Fizyolojik değişiklikler 3

2.2.GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI 4

2.2.1. Kronik Hipertansiyon 4

2.2.2. Süperimpoze Preeklampsi ile Birlikte Kronik Hipertansiyon .. 4

2.2.3. Gestasyonel Hipertansiyon 4

2.2.4. Preeklampsi 4

2.3. ANTİKOAGÜLANLARIN ETKİ MEKANİZMASI 15

2.4.GEBELİKTE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI 16

2.5. PREEKLAMPSİDE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI 18

3. GEREÇ VE YÖNTEM 20

4. BULGULAR 22

5. TARTIŞMA 41

6. SONUÇLAR 45

KAYNAKÇA 46

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada değerli katkı ve yönlendirmeleri ile her zaman bana destek olan sevgili tez danışmanım Arzu Bilge TEKİN'e,

Bütün asistanlığım sürecinde akademik ve cerrahi açıdan bana ışık tutan sevgili abim Op.Dr.Osman Samet GÜNKAYA'ya,

Bütün eğitim sürecimde ve asistanlık hayatımda da her zaman yanımda olan ve bana güvenen annem Makbule KOYUNCU, babam Mehmet KOYUNCU, ikizim Sezen KOYUNCU ve abim Onur KOYUNCU'ya

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim…

Dr.Seher KOYUNCU

İstanbul- 2025

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

PGI2: Prostaglandın I2

TXA2: Tromboksan A2

PGE2: Prostaglandın E2

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

HELLP: (H: hemoliz, EL: karaciğer enzim yüksekliği, LP: düşük trombosit sayısı)

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülopati

ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

NICE: National İnstitute Of Health And Care Excellence

AHA/ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA)

AFH: Anfraksiyone Heparin

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

IUGR: İntrauterin Gelişim Geriliği

aPTT: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı Testi

VTE: Venöz Tromboemboli

COX-1: Cyclooxygenase 1

PIGF: Placental growth factor

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

VKİ: Vücut kütle indeksi

YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon

GDM: Gestasyonel Diyabet

DM: Diyabetes Mellitus

IUMF: İnutero Mort Fetus

Hb: Hemoglobin

PE: Preeklampsi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi)

CS: Cesarean Section (Sezaryen)

TABLOLAR LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Sınıflandırılması……9
Tablo 2. Preeklampsi risk faktörleri..... 11
Tablo 3. 37.gebelik haftasından önce doğum planlanması gerektiren şiddetli preeklampsi özellikleri..... 15
Tablo 4.: ACCP Konferansı antitrombotik ve trombolitik tedavi 2004..... 17
Tablo 5. Obstetrik parametrelerin doğum şekli ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacına göre karşılaştırılması 25
Tablo 6. Antikoagülan kullanımı, preeklampsi öyküsü ve kronik hastalık varlığına göre obstetrik ve hematolojik parametrelerin analizi……..26
Tablo 7. Maternal risk faktörlerinin ve kronik hastalıkların doğum şekline göre kıyası……...28
Tablo 8. Maternal risk faktörlerinin ve kronik hastalıkların yenidoğan yoğunbakım ihtiyacına göre kıyası……...30
Tablo 9. DMAH kullanımına göre kronik hastalık durumunun, maternal faktörlerin ve neonatal faktörlerin kıyası……...32
Tablo 10. Aspirin kullanımına göre kronik hastalık durumunun, maternal faktörlerin ve neonatal faktörlerin kıyası……..34
Tablo 11. Metildopa kullanımına göre kronik hastalık durumunun, maternal faktörlerin ve neonatal faktörlerin kıyası……..36
Tablo 12. DMAH, aspirin ve metildopa kullanımına göre abort sayısı, Apgar skorları ve doğum ağırlığı kıyası……..38
Tablo 13. Preeklempsi öyküsü olanlarda DMAH veya aspirin kullanımına göre kronik hastalık durumunun, maternal faktörlerin ve neonatal faktörlerin kıyası……39
Tablo 14. Preeklampsi öyküsü olan gebelerde DMAH veya aspirin kullanım durumuna göre obstetrik bulgularının ve laboratuvar bulgularının kıyası……40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Katılımcılara ilişkin özellikler……22
Şekil 2. Obstetrik öykü, maternal özellikler ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon……...…24

ÖZET

AMAÇ: Preeklampsi gebelik komplikasyonlarının başında gelmektedir. Hem annenin hem de bebeğin sağlığını ve hayatını tehdit etmektedir. Preeklampsi için bilinen birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Preeklampsi annede kanama bozuklukları, organ yetmezlikleri hatta ölüm gibi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Fetal açıdan preeklampsinin intrauterin büyüme kısıtlılığına yol açabildiği ve fetal kayıplara yol açabildiği bilinmektedir. Preeklampsi etyolojisi net olarak halen bilinmemektedir. Preeklampsi gelişiminden plasentasyon anomalileri sorumlu tutulmaktadır. Plasental bozuklukların dışında preeklampsi nedeniyle iyatrojenik olarak preterm doğumların gerçekleşmesi olumsuz fetal sonuçlara yol açabilmektedir. Preeklampsi için kabul edilen en önemli profilaktik ajan düşük doz aspirindir.

Bu çalışmada preeklampsi tanısı almış gebelerin, klinik ve laboratuar verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ve antikoagülan ve aspirin kullanımın maternal-fetal sonuçlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ YÖNTEM: Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1 Ocak 2019 ve 31 Ağustos 2025 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum bölümünde doğum yapan, çalışma kriterlerine uygun 300 preeklampsi tanısı almış gebenin antenatal klinik ve laboratuar değerlerinin **retrospektif** incelenmesi planlandı. Çalışmada yaş, gravida, parite, gebelik haftası, ek hastalık varlığı, hastanede kalış süresi, vital bulguları, bebeğin yoğun bakım ihtiyacı, yoğun bakımda yatmışsa kalış süresi, apgar, fetal anomali varlığı, gebelik sürecinde antikoagülan ve aspirin kullanımı hasta dosyasındaki anamnez bölümünden temin edilmesi planlandı. Hastanın kullandığı antihipertansif ilaçlar ve dozları, ek antihipertansif ilaç ihtiyacının olup olmadığı, laboratuar sonuçları elektronik dosyalardan araştırılacaktır.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 319 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde, anne yaşının 18-52 arasında değiştiği, ortalama yaşın 29.4±6.6 yıl olduğu dikkati çekmektedir. Vücut kütle indeksi (VKİ) değerlendirmesinde, ortalama VKİ'nin 31.8±4.9 kg/m² olduğu görülmüştür. Hastaların %63.3'ünde (n=202) herhangi bir kronik hastalık bulunmazken, %36.7'sinde (n=117) en az bir kronik hastalık mevcuttur. En sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%19.7, n=63), gestasyonel diyabet (GDM) (%7.5, n=24), tiroid hastalıkları (%5.6, n=18), astım

(%1.9, n=6) ve diabetes mellitus (DM) (%1.9, n=6) olarak belirlenmiştir. Doğum şekli dağılımında sezaryen oranının %68.0 (n=217) ile belirgin yüksek olduğu, normal vajinal doğum oranının %32.0 (n=102) olduğu görülmüştür. Hastaneye başvuru ve aspirin kullanımına ilişkin verileri bulunan 42 katılımcı arasında, %31.0'ı (n=13) ilk trimesterde hastaneye başvurmuş, %26.2'si (n=11) ise 16. haftadan önce aspirin kullanmıştır. Astım, DM ve GDM olan olguların yaklaşık üçte ikisinin YDYBÜ'ye ihtiyaç duyduğu, buna karşın tiroit hastalığı ve kronik hastalığı olmayan grubunda YDYBÜ oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Gebelikte aspirin kullanımı ise YDYBÜ ile anlamlı ilişki göstermiştir (p=0.048). Aspirin kullananların %64.5'inde YDYBÜ gereksinimi gözlenirken, kullanmayanlarda bu oran %44.1'de kalmıştır.

SONUÇ: Çalışmadaki hasta grubunun büyük çoğunlukta obez olduğunu görülmektedir. Literatürde beklenilenin aksine aspirin kullananların %64.5'inde YDYBÜ gereksinimi gözlenirken, kullanmayanlarda bu oran %44.1'de kalmıştır ve durum istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (p=0.048). Ancak çalışmamızda ilk trimester hastaneye başvuru ve aspirin kullanımına ilişkin verileri bulunan 42 katılımcı arasında, %31.0'ı (n=13) ilk trimesterde hastaneye başvurmuş, %26.2'si (n=11) ise 16. haftadan önce aspirin kullanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalar obezitenin aspirin direncinde önemli bir etken olduğunu göstermektedir.

Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda preeklampsi için profilaksi planlanıyorsa literatürde de önerildiği gibi gebeliğin 16.haftasından önce başlanılması gerektiği düşünülmektedir. Preeklampsinin önlenebilmesi için aspirin profilaksisi öncesi aspirin direnci varlığının araştırılmasının bu noktada yardımcı olabileceği ve bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: preeklampsi, profilaksi, aspirin

ABSTRACT

OBJECTIVE: Preeclampsia is among the leading complications of pregnancy, posing significant threats to both maternal and fetal health and survival. Numerous risk factors associated with preeclampsia have been identified. In affected mothers, the condition can lead to coagulopathies, organ failure, and even death. From the fetal perspective, preeclampsia is known to cause intrauterine growth restriction and may result in fetal loss. Although the precise etiology of preeclampsia remains unclear, abnormalities in placentation are thought to play a key role in its pathogenesis. Additionally, preterm deliveries induced iatrogenically due to preeclampsia can contribute to adverse perinatal outcomes. Low-dose aspirin is currently recognized as the most important prophylactic agent for preeclampsia.
This study aims to retrospectively evaluate the clinical and laboratory data of pregnant women diagnosed with preeclampsia and to investigate the relationship between aspirin use and maternal-fetal outcomes.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis was designed to evaluate the antenatal clinical and laboratory parameters of 300 pregnant women diagnosed with preeclampsia, who delivered in the Department of Obstetrics and Gynecology at Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi between January 1, 2019, and August 31, 2025, and who met the predefined inclusion criteria.The study intends to collect data on maternal age, gravida, parity, gestational age, presence of comorbidities, duration of hospitalization, vital signs, neonatal intensive care unit (NICU) admission, length of NICU stay (if applicable), Apgar scores, fetal anomalies, and the use of anticoagulant or acetylsalicylic acid (aspirin) therapy during pregnancy, as recorded in the anamnesis sections of patient files. Information regarding the types and dosages of antihypertensive agents administered, the requirement for additional antihypertensive medication, and relevant laboratory findings will be retrieved from the hospital's electronic medical record system.

RESULTS: Among the 319 patients included in the study, maternal age ranged from 18 to 52 years, with a mean age of 29.4 ± 6.6 years. The mean body mass index (BMI) was 31.8 ± 4.9 kg/m². While 63.3% (n = 202) of patients had no chronic disease, 36.7% (n = 117) had at least one. The most common comorbidities were hypertension

(19.7%, n = 63), gestational diabetes mellitus (7.5%, n = 24), thyroid disorders (5.6%, n = 18), asthma (1.9%, n = 6), and diabetes mellitus (1.9%, n = 6). Cesarean delivery was the predominant mode of birth (68.0%, n = 217), while 32.0% (n = 102) had spontaneous vaginal deliveries.
Among 42 participants with available data regarding hospital admission and aspirin use, 31.0% (n = 13) presented during the first trimester, and 26.2% (n = 11) had initiated aspirin before 16 weeks of gestation. Approximately two-thirds of the patients with asthma, diabetes mellitus, or gestational diabetes required NICU admission, whereas those with thyroid disease or no chronic illness had lower NICU admission rates. Aspirin use during pregnancy showed a statistically significant relationship with NICU admission ($p = 0.048$). NICU admission occurred in 64.5% of aspirin users compared to 44.1% of non-users.

CONCLUSION: The mean BMI of the study population was 31.8 ± 4.9 kg/m², indicating that most patients were obese. Contrary to expectations in the literature, NICU admission was observed in 64.5% of patients using aspirin, compared to 44.1% in those not using it—a difference that was statistically significant ($p = 0.048$). Among the 42 participants with first-trimester data, 31.0% (n = 13) presented during the first trimester, and 26.2% (n = 11) initiated aspirin use before 16 weeks of gestation. Considering all findings, it is suggested that if prophylaxis for preeclampsia is planned, aspirin should be initiated before the 16th week of gestation. Furthermore, investigating aspirin resistance prior to initiating prophylaxis may be beneficial, and additional studies are warranted on this topic.

Keywords: preeclampsia, prophylaxis, aspirin

1. GİRİŞ

Preeklampsi gebeliğin hipertansif hastalıkları arasında yer alır ve gebeliğin 20.haftasından sonra hipertansiyona proteinüri eşlik etmesi ile karakterizedir. Özellikle gelişmemiş ülkelerde önemli bir sorun teşkil etmektedir ve görülme sıklığı %8'e kadar ulaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran %2 ila 5 arasındadır. Her yıl ortalama 100.000 maternal ölümden sorumlu olduğu düşünülmektedir (1, 2). Preeklampside proteinüriye ek olarak trombositopeni, renal yetmezlik, pulmoner yetmezlik gibi organ hasarı gibi durumlar izlenebilir. Preeklampsi için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında başlıca yaş, geçirilmiş preeklampsi öyküsü, nulliparite, ailede preeklampsi öyküsü, obezite, kalıtsal hastalıklar, kronik hipertansiyon sayılabilir. Hastalığın patofizyolojisinde plasentanın gelişimsel anomalileri sorumlu tutulmaktadır. Plasentasyon anomalilerine bağlı olarak hipoksi ve perfüzyon yetmezliği söz konusu olmaktadır. Patofizyolojinin karmaşıklığına bağlı olarak erken tanı koymada etkili bir yöntem henüz bulunamamıştır (3).

Yapılan çalışmalar preeklampsiyi önlemede en etkili tedavi seçeneğinin düşük doz aspirin olduğunu göstermektedir (4). Yapılan bir meta-analizde aspirinin preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir. Aspirinin ayrıca perinatal mortalite, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği gibi riskleri de azaltmakta etkili olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin 11-13.haftalarında başlanan aspirinin yüksek riskli grupta preeklampsi gelişme riskini %62'ye kadar azalttığı düşünülmektedir. Bu çalışmalar ile aspirinin preeklampside profilaktik etkinliği net olarak görülmüştür (5,6).

Bu çalışmada antikoagülan ve aspirin profilaksisi uygulanmasına rağmen preeklampsi gelişen hastaların ve profilaksi kullanmayan hastaların maternal ve fetal sonuçları incelenmiştir.

1 Ocak 2019 ve 31 Ağustos 2025 Tarihleri arasında doğum yapmış ve preeklampsi tanısı almış hatalar çalışmaya dahil edilerek retrospektif olarak incelenmiştir. Antikoagülan ve aspirin kullanmaktayken, profilaksiye rağmen preeklampsi gelişen hastalarla antikoagülan ve aspirin profilaksisi almadan preeklampsi gelişen hastaların demografik özellikleri, klinik ve obstetrik özellikleri, maternal fetal ve neonatal sonuçları karşılaştırılmıştır. Ayrıca çalışmanın sekonder

analizi olarak kliniğimizde preeklampsi tanısı ile doğumu gerçekleşen hastaların demografik verileri, laboratuvar verileri, maternal ve fetal sonuçları incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Gebelikte Fizyolojik değişiklikler

Kalp debisi gebelerde fizyolojik olarak artmaktadır. Periferik direncin ilk trimesterde azalması ile birlikte bu dönemde arteryal basınç değişmemektedir. Uterus, plasenta, beyin, karaciğer ve böbreklerde kan akımı artar (7).

Kan hacmi ortalama yüzde 30 ila 50 oranında artmaktadır. Kan hacmindeki bu artış kalp debisinin artışı ile sonuçlanır. Kalp debisinin artışı ilk trimesterde başlar ve ikinci trimesterin sonuna doğru en üst düzeye ulaşır. İkinci trimesterin sonundan doğuma kadar geçen süreçte bu düzeyde kalabilir veya hafif azalabilir (8). Plazma hacminin eritrosit artışından göreceli olarak fazla olması nedeniyle kanda hemoglobin konsantrasyonu 30.haftaya kadar göreceli olarak düşer. Bu durum gebeliğin fizyolojik anemisi olarak adlandırılır. Benzer şekilde hematokrit değerleri de göreceli olarak azalmaktadır. Demir replasmanı ile bu azalmanın önüne geçilmesi gerekir (9). Gebelerdeki kan hacminin artışından renin-anjiyotensin, deoksikortikosteron, prostaglandin, östrojen, prolaktin, büyüme hormonu, ACTH ve atriyal natriüretik peptid gibi pek çok hormon sorumludur. Bu hormonlar hem kendi hem de diğer hormonları uyarmaları ile etki gösterirler. Örneğin renin- anjiyotensin sistemi östrojen tarafından uyarılır (9,10).

Kalp hızının 10-20 birim artışı kalp debisi artışına eşlik etmektedir. Sistemik kan basıncı gebelik sürecinde azalmaktadır. Bu azalma gebeliğin ilk trimesterinde başlar gebelik ortasında en düşük seviyelere ulaşır ve doğuma kadar hafifçe yükselir. Diyastolik kan basıncı azalması sistoliğe göre daha fazladır. Bu nedenle nabız basıncında da bir genişleme söz konusudur. Kan basıncı düşüşü periferik arterlerde meydana gelen direnç azalması ile ilişkilendirilmektedir. Gebelikte görülen vasküler tonus azaltıcı mediatörler (gestasyonel hormonlar, prostaglandinler ve nitrik oksit gibi), fetal kaynaklı vücut ısısında artış, plasentada meydana gelen düşük dirençli dolaşım gibi birçok etken periferik vasküler direnci azaltmaktadır (9,11,12)

2.2.GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

2.2.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce var olan, gebelikte ilk 20 haftadan önce ortaya çıkan veya doğumdan sonraki ilk 12 haftadan sonra devam eden yüksek tansiyon olarak tanımlanmaktadır. Sistolik kan basıncının ≥140 mmHg diyastolik kan basıncının ise ≥90 mmHg olması yüksek tansiyon olarak kabul edilmektedir. Gebeliğin ilk haftalarında ortaya çıkan ancak doğum sonrası normale dönen hipertansiyonda ise gebeliğin geçici hipertansiyonundan söz edilmektedir (13, 14)

2.2.2. Süperimpoze Preeklampsi ile Birlikte Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyonu olan bir gebede 20.gebelik haftasından sonra proteinüri ve uç-organ hasarı gibi bulguların ortaya çıkması ile süperimpoze preeklampsiden söz edilmektedir. Gebelik öncesi veya gebeliğin ilk dönemlerinde proteinüri izlenen kronik hipertansiyonlu kadınlarda ise gebeliğin sonlarında kötüleşen, akut ve dirençli hipertansiyonla seyreden şiddetli bulguların ortaya çıkması ile ilişkilendirilir (15).

2.2.3. Gestasyonel Hipertansiyon

Preeklampsi bulguları olmadan gebeliğin 20.haftası sonrası gelişen hipertansiyon gestasyonel hipertansiyon olarak adlandırılır. Doğumdan sonraki 12.haftada hipertansiyon düzelir. Eğer hipertansiyon doğumdan sonra 12.hafta geçmesine rağmen devam ediyorsa gebeliğin ilk dönemlerinde meydana gelen fizyolojik hipotansiyon ile maskelenmiş kronik hipertansiyon söz konusudur (15).

2.2.4. Preeklampsi

Gebeliğin 20.haftasından sonra görülen ve doğumdan sonraki ilk bir ay devam edebilen çoklu sistem hastalığı preeklampsi olarak adlandırılır. Kan basıncı yüksekliği, ödem ve proteinüri gözlenir. Bilinç kaybı ve epilepsi benzeri nöbetlerin eşlik etmesi ile eklampsi durumu gelişebilir. Preeklampsinin çoklu sistem hastalığı olduğu ve tedavi edilmediği takdirde eklamptik krizlere yol açabildiği unutulmamalıdır (16,17)

Şiddetli preeklampsi ve eklampsi özellikle hem anneyi hem de fetusu hayati olarak tehdit eder. Günümüzde preeklampsiye bağlı maternal mortalite özellikle gelişmekte olan ülkelerde dikkat çekmektedir (18, 19, 20).

Tüm gebeliklerin %5 ila %10'unda preeklampsi görülmektedir. Halen tüm dünyada maternal ve fetal mortalite sebeplerinin ilk sıralarında yer almaktadır. Her yıl yaklaşık 10 milyon gebelik preeklampsi ile komplike olmakta ve yılda ortalama 50 ila 60 bin maternal mortalite olgusu görülmektedir (21). Preeklampsiye bağlı gelişen maternal mortaliteden kanama ve emboli sorumlu tutulmaktadır (22).

Preeklampsiye bağlı olarak eklampsi gelişmesi gelişmiş ülkelerde 2000 gebede 1 görülürken gelişmekte olan ülkelerde bu oran 30 ila 500 gebelikte 1'e yükselmektedir. Eklampsi nöbetlerini takiben mortalite oranları %8 ile %36 arasında değişmektedir. Tedavinin yetersizliği neticesinde multi organ hasarı gelişebilmektedir. Böbrek harabiyeti, beyin kanaması, inme, nöbet, dekolman plasenta bu sonuçlar arasında yer alır ve maternal mortaliteye sebebiyet verir (20, 23).

Fetusta ise preeklampsiye bağlı olarak dekolman plasenta, prematürite, asidoz, iskemik ensefalopati ve intrauterin büyüme kısıtlılığı gelişebilmekte hatta fetal mortalite izlenebilmektedir. Preeklampsiye bağlı gelişen fetal mortalite yılda yaklaşık 500.000 gebelikte görülmektedir (21,24).

2.2.4.1. Preeklampsinin etyolojisi

Preeklampsinin etyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Vasküler lezyonlar, vazospazm, trombosit aktivasyonu, trombosit tüketimindeki artış, koagülasyon sisteminin aktivasyonu dikkat çekmektedir. Gebeliklerin %6 ila 8 ini komplike etmesi ve maternal/fetal mortaliteye sebep olması nedeni ile halen ilgi odağı olmaktadır (25).

Preeklampsi hastalarının plasentaları incelendiğinde hipoperfüzyon izlenmiştir. Bu durum myometriyumdaki arterlerde gerçekleşen vazokonstrüksiyon ile ilişkilendirilmektedir. Plasentada gerçekleşen bu hipoperfüzyon fetusa iletilen oksijeninde az olması ile sonuçlanmaktadır. Bu durum fetusun yetersiz beslenmesine dolayısıyla intrauterin gelişme geriliğine yol açmaktadır. Düşük doğum ağırlığı ve fetal ölümler kaçınılmaz hale gelmektedir. Ayrıca plasentada dekolman meydana gelmesi ile hem anne hem de fetus hayati tehlikeye girer. Plasenta fetus henüz anne

karnında iken myometriyumdan ayrılır. Bu ayrılma çoğu zaman küçük bir alanda başlar ve sonra ilerler. Ayrılmanın ne düzeyde olduğu ve kendini sınırlayıp/sınırlayamadığı olası sonuçları etkiler. Doğru müdahale edilmediği takdirde fetal ölüm kaçınılmazdır. Maternal açıdan ise hipovolemi ve pıhtılaşma bozuklukları gelişerek maternal mortalite riskini doğurmaktadır (26, 27).

Preeklampsinin etyolojisi her ne kadar bilinmiyor olsa da giderek ortaya konulan bu bilgiler etyolojide eicosanoid sistemin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Shanklin ve Sibai, 1990). Prostaglandın I2 (PGI2) ve tromboksan A2 (TXA2) önde gelen eicosanoidlerdir. Normal gebelikte fizyolojik olarak vazoaktif ajanlara duyarsızlık söz konusudur. Ancak preeklampsi gelişmesi ile bu duyarsızlık ortadan kalkar ve vazokonstrüksiyon meydana gelir. Anjiyotensin2'ye yanıt başlar (28,29).

Trombositlerden kaynaklanan TXA2 artışı ve PGI2 baskılanması, trombosit yıkımı ve uteroplasental kan akışındaki azalma ile sonuçlanır. Tromboz ve plasental iskemi preeklampsinin maternal ve fetal olumsuz sonuçlarını doğurmaktadır. Ana patoloji spiral arterlerde meydana gelir. Hipertansiyon ile renal fonksiyon bozuklukları da unutulmamalıdır. Böbreklerde PGE2 ve PGI2 yapımının azalması renal plazma akımında, glomerül filtrasyon hızında ve ürik asit klirensinde azalma ile sonuçlanır. Bu durum proteinüri gelişmesi ile ilişkilendirilebilir (30).

Eklampsi etyolojisi de yine net olarak aydınlatılamamakla beraber; hipertansiyona bağlı ensefalopati ve serebral kan basıncı regülasyonunun bozulması ile açıklanmaktadır. Her ne kadar bu açıklama kabul görse de eklamptik vakaların bazılarının normotansif olması bu açıklamayı yetersiz kılmaktadır. Bu durum ek mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Bu mekanizmalara örnek olarak mikroinfarktlar, tromboz ve ödem gösterilebilir (31, 32,33).

2.2.4.2. Preeklampsinin Fizyopatolojisi

Preeklampside kan hacminde azalma ile birlikte kardiyak debide azalma veya artma izlenebilir. Bununla beraber periferik direnç ve arteryal kan basıncı artar. Uteroplasental ve renal kan akımı azalır. Serebral kan akımı ve hepatik kan akımının ise değişmediği kabul edilmektedir (7). Meydana gelen bu değişikliklerden fetal/paternal allograft ile maternal doku etkileşimi sorumlu tutulmaktadır. Gebeliğin

başından itibaren karşılıklı izlenen immünolojik tolerans annede çeşitli morfolojik ve fizyolojik değişimlere yol açmaktadır (34).

Myometriyumun spiral arterlerinin trofoblastlarca invazyonu sonucunda düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek akımlı bir uteroplasental yatak meydana gelir. Trofoblastlar spiral arterlerin muskuler tabakasını ve otonom sinir inervasyonunu tahrip etmektedir. Uteroplasental arterlerin iç tabakasında ise vazodilatasyonu sağlamak amacıyla prostaglandin üretimi başlar (35).

PGI2'nin vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu TXA2'nin vazokonstriktör ve trombosit agregan etkilerine baskın gelir. Bu durum normal gebelikte izlenmektedir. Preeklampside ise bu vazodilatör-vazokonstruktör etki arasında dengesizlik meydana gelir. Bu dengesizlik preeklampsi fizyopatolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Preeklampside TXA2 biyosentezi artar ve bu artış ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (36).

Spiral arterlerde normal koşullarda gerçekleşen değişiklikler preeklampside desiduada sınırlı kalır musküler segmentlere ve sinir ağına ulaşmaz. Adrenerjik sinir ağı varlığını sürdürür. Molar gebeliklerde de preeklampsi gelişebilmesi fetal faktörün şart olmadığını düşündürmektedir (37).

Preeklampside plasental yataktaki nötrofil infiltrasyonu dikkat çekmektedir (38). Aktive nötrofillerin salgıladığı maddeler de vasküler harabiyeti arttırır. Bu maddelere örnek olarak elastaz ve proteazlar gösterilebilir. Elastaz ve proteazlar endotel hücre bütünlüğünü bozabilir. Meydana gelen toksik oksijen radikalleri de endotel hücre lizisine ve vasküler permeabilite artışına yol açar (39).

Peroksidazlar siklooksijenaz sisteminde aktivasyona yol açar. Siklooksijenaz aktivasyonu ile prostasiklin sentezi bozulur ve prostasiklin/tromboksan dengesi tromboksan lehine bozulur. Ortaya çıkan serbest radikaller endotelin salgısını arttırır ve vazokonstrüksiyona yol açar (40). Renin-anjiyotensin-aldesteron aksının normal dengesi bozulur. Anjiyotensin-II ve norepinefrin duyarlılığı artar. Nitrik oksit üretiminde azalma meydana gelir (41, 42). Perfüzyonun bozulması ile birlikte anjiyogenik faktörler orantısız olarak salgılanır bu durum endotel fonksiyonunun bozulması ile sonuçlanır (43). Bütün bu olaylar trombosit aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyonu meydana gelir (44). Vazodilatasyon ve konstrüksiyon

arasındaki bu dengesizlik preeklampside meydana gelen hipertansiyonu açıklamada dikkat çekmektedir (45).

Tahrip olmamış endotele normalde trombosit agregasyonu gerçekleşmez (46). Endotel tahribatı ile ortaya çıkan subendotelyal tabaka TXA2 salgılanmasına yol açar ve koagülasyon kaskadını aktive eder. Trombosit agregasyonu artar (47).

Hasarlı endotel hücrelerinde ortaya çıkan antijenler bu hücreleri immünolojik olarak hedef haline getirir. Preeklampsi hastalarında yapılan çalışmalar bu antijenlere karşı antikorlar oluştuğunu göstermektedir (48). Ayrıca preeklampsi hastalarının serumları invitro olarak incelendiğinde endotel hücre harabiyetine yol açmaktadır (49).

Endotel hasarı neticesinde Von Willebrand Faktör salgılanır ve trombin aktivasyonu meydana gelir. Trombin aktivasyonu tromboemboli eğilimini arttırır. Trombosit aktivasyonu trombositopeni ile sonuçlanır. Preeklampsi hastalarının %15-30'unda trombositopeni izlendiği gösterilmiştir. Trombositler hem sayı olarak azalır hem de fonksiyon bozukluğu meydana gelir (50).

Böbreklere giden akımının azalması böbrek fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanır. İskemiye bağlı glomerüler hasar meydana gelir. Glomerül hasarı neticesinde protein geçirgenliği artar. Bu durum proteinüri gelişimini açıklamaktadır. Proteinürinin şiddeti glomerül hasarı ve hipertansiyon ile korelasyon göstermektedir (51).

2.2.4.3 Preeklampsinin Sınıflandırılması

Preeklampsi geçmişte hafif ve şiddetli preeklampsi olarak sınıflandırılırken; günümüzde preeklampsinin ortaya çıkış zamanının prognozdaki etkisi nedeniyle erken ve geç ortaya çıkan preeklampsi olarak da sınıflandırılması gündeme gelmiştir. Preeklampsinin ortaya çıkış zamanı morbidite ve mortalite açısından farklılık göstermektedir. 34.gebelik haftasından önce izlenen preeklampsi erken preeklampsi olarak adlandırılırken kimi kaynaklar erken preeklampsi için 32.haftayı sınır kabul etmektedir. 34.haftadan sonra ortaya çıkan preeklampsi ise geç preeklampsi olarak adlandırılır. Bununla beraber 37.hafta öncesinde ortaya çıkan preeklampsiyi preterm preeklampsi; 37.haftadan sonra ortaya çıkan preeklampsiyi ise term preeklampsi olarak adlandıran çalışmalar da mevcuttur (52). Erken başlangıçlı preeklampsiler geç

başlangıçlı preeklampsilere göre daha çok maternal ve fetal morbidite/mortaliteye yol açmaktadır (53, 54, 55).

Morbidite ve mortaliteyi arttıran faktörler arasında iyatrojenik prematürite, plasental kan akımındaki azalmaya bağlı gelişme geriliği gösterilmektedir. Erken başlangıçlı preeklampsilerde plasentada kan akımı ve anjiyogenez azalmakta; geç başlangıçlı preeklampside ise damar direncinde azalma olduğu ancak anjiyogenezde değişiklik olmadığı bunun sonucunda ise plasental kan akımının korunduğu düşünülmektedir (53). Erken başlangıçlı preeklampside meydana gelen kan akımı azalması hem şiddetli preeklampsi ile hem de intrauterin gelişme geriliği ile ilişkilendirilmektedir (56).

Preeklampsinin meydana geliş zamanına göre değil şiddetine göre sınıflandırılmasının prognozu belirlemede daha etkili olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (57).

Tablo 1. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Sınıflandırılması
1. Kronik Hipertansiyon: gebelik öncesi herhangi bir nedenle hipertansiyonu olan hastalar
2. Gebelik hipertansiyonu: Gebeliğin 20. Haftasından sonra kan basıncının yükselmesi proteinürinin eşlik etmemesi ve gebelikten sonra tansiyonun normale dönmesi
3. Hafif preeklampsi: gebeliğin 20.haftasından sonra en az 6 saat arayla iki ölçümde kan basıncının >140/90 mmHg olması ve proteinürinin eşlik etmesi doğumdan sonra normale dönmesi
4. Şiddetli preeklampsi: preeklempsi olgularında aşağıdakilerden en az birinin saptanması: a. İstirahat halindeki bir gebede 6 saat arayla diyastolik kan basıncının >110 mmHg olması b. 24 saatlik idrarda >5g/L protein olması c. Oligüri, baş ağrısı, skotom, bilinç bozukluğu, serebral ve vizüel bulgular d. Pulmoner ödem, siyanoz, sağ üst kadran ağrısı e. HELLP sendromu
5. Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon (süperimpoze preeklampsi)
6. Eklampsi: preeklamptik gebede konvülziyon görülmesi

(ACOG, 1986). (58).

2.2.4.3.1.Hafif Preeklampsi

ACOG'a göre hafif preeklampsi: "Gebeliğin ikinci yarısında hipertansiyon (en az 6 saat arayla iki ölçümde kan basıncı ≥140/90 mmHg) ve proteinüri (≥300 mg/gün)

ortaya çıkması ve doğumdan sonra normale dönmesidir.” şeklinde tanımlanmaktadır (58).

2.2.4.3.2.Şiddetli Preeklampsi

ACOG’a göre şiddetli preeklampsi: “kan basıncının en az 4 saat arayla ölçülmesi ve sistolik basıncın 160 mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110 mmHg ve üzeri tespit edilmesi, progresif böbrek yetmezliğinin olması (serum kreatinin konsantrasyonunun >1,1 mg/dL olması ya da başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması), serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksüda ya da hemoraji saptanması), pulmoner ödem veya siyanoz varlığı, başka bir tanı ile açıklanamayan süregelen şiddetli sağ üst kadran ağrısının varlığı ya da tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrının olması veya her ikisinin birlikte olması, karaciğer fonksiyonlarının bozulması (Karaciğer enzimlerinin kan düzeylerinin normal sınırların iki kat üzerine çıkması), trombositopeni (Trombosit sayısı < 100.000/mikrolitre)” şeklinde tanımlanmaktadır. (58)

2.2.4.3.3.Eklampsi

Preeklampsili bir gebede yeni başlangıçlı genel tonik-klonik nöbetler veya koma izlenmesi eklampsi olarak adlandırılır. Preeklampsinin konvulzif bulgusudur ve şiddetli preeklampsinin komplikasyonlarından biridir (13). Şiddetli preeklampsi hastalarının %1-2’sinde eklampsi geliştiği görülmektedir (59). Eklampsi gelişen hastalarda maternal mortalite oranları %15’e kadar yükselmektedir (60).

2.2.4.4. Preeklampsi Risk Faktörleri

Preeklampside bloke edici antikorların yokluğu, hücresel yanıtın azalması, nötrofillerin aktivasyonu ve sitokinlerin katılımı gibi immünolojik faktörler de yer almaktadır. Muhtemelen yabancı paternal/ fetal antijen ile ilk karşılaşma immün reaksiyonu başlatmaktadır. İlk gebeliklerde daha sık preeklampsi görülmesi, partner değiştirildiğinde ya da bariyer kontraseptif kullanımını takip eden gebeliklerde insidansın artması da olayın bu yönüne dikkati çekmektedir (34, 61,62,63)

Genetik predispozisyonun da önemli katılımı bulunmaktadır. Fetal genotip ve maternal immün yanıt arasındaki dengenin bozulması da preeklampsiye yol açabilir.

Çeşitli genetik çalışmalar resessif geçiş-defektif gen olasılığını düşündürmektedir (64) Şiddetli preeklampsi-eklampsi familyal bir eğilim göstermektedir. Hastalık tek bir resessif gene ya da inkomplet penetransı olan dominant bir gene bağlanabilir, hatta penetrans fetal genotipe bağlı olabilir (65).

Tablo 2. Preeklampsi risk faktörleri

İlk gebelik	Ailede preeklampsi öyküsü
Önceki gebelikte preeklampsi	Uzamış doğum aralığı >10 yıl
Antifosfolipid sendromu ya da kalıtsal trombofili	Tip I veya Tip II DM
Kronik hipertansiyon	Yüksek VKİ >35
Çoğul gebelik	Sistemik lupus eritamatozus
Anne yaşı <18 veya >40 olması	Kronik böbrek hastalığı
Açıklanamayan fetal büyüme geriliği	Vasküler ya da bağ doku hastalığı
Iugr, ıumf, plasenta dekolmanı öyküsü	Partnerle ilişkili faktörler (sınırlanmış sperm maruziyeti)
Mol gebelik	Genetik yatkınlık
İnvitro fertilizasyon	Siyah ırk

(Vest AR ve Cho, 2014; PRECOG, 2004). (66, 67)

2.2.4.5. Preeklampsinin Komplikasyonları

Preeklampsinin hem maternal hem fetal ölüme varabilecek çeşitli komplikasyonları mevcuttur. Maternal komplikasyonlar arasında plasenta dekolmanı, intrakranyal kanama, dissemine intravasküler koagülopati, HELLP (H: hemoliz, EL: karaciğer enzim yüksekliği, LP: düşük trombosit sayısı) sendromu, karaciğer ve böbrek yetmezliği sayılabilir (68). Fetal komplikasyonlar arasında ise intrauterin gelişme geriliği, prematürite, asfiksi gösterilebilir. Preeklampside meydana gelen uterosplasental kan akımı azalması ile fetus yeterince beslenemez ve fetoplasental hipoksi izlenir. Fetal hipoksi de lipid peroksidasyonu, hipertansiyon, trombosit aktivasyonu ve endotel fonksiyon bozukluğunu tetikler (69).

2.2.4.5.1. Plasenta Dekolmanı

Gebeliğin 20.haftasından sonra ve doğumdan önce meydana gelen uteroplasental ayrışma plasenta dekolmanı olarak adlandırılır. Plasenta dekolmanı maternal ve fetal mortaliteye yol açabilen önemli bir gebelik komplikasyonudur (70).

Bu plasental ayrılma spiral arterlerdeki harabiyet ve yırtılma sonucunda meydana gelir. Kan akışı bozulur ve retroplasental hematom meydana gelir. Hematom genişleyerek desidua bazalis içerisine kanamaya sebep olur (71). Oluşan hematom komşu plasenta dokusuna bası yapar ve ayrışmanın derinleşmesiyle giderek bası artar. Fetal dolaşım bozulur ve hipoksi meydana gelir (72).

Hipertansif gebeler, normal gebelere kıyasla 5 kat daha fazla risk altındadır. Ayrıca hipertansif gebelerde dekolman şiddeti de daha fazladır. Kronik hipertansif gebelerde antihipertansif tedavinin ani şiddetli plasenta dekolmanı riskini azaltmadığı gösterilmiştir (73).

2.2.4.5.2. Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK)

Koagülasyon sisteminin aktivasyonu neticesinde damar içinde yaygın fibrin oluşumu gerçekleşir ve dolaşım bozulur. Dolaşımın bozulması hipoperfüzyon ile sonuçlanır ve organlarda iskemi oluşmaya başlar. İskemi sonucunda organ fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelir. DİK bir hastalık değildir. Çeşitli patolojik bulguları içeren bir sendromdur. Ağır enfeksiyonlar, sepsis, büyük travmalar, toksisite DİK oluşumuna sebebiyet verebilir (74).

Endotel hasarı fibrinolitik sistem düzenlenmesi ile ilişkilidir. Endotel hasarı sonucunda koagülasyon kaskadı aktive olur. Hasarsız endotel normalde antikoagülan özelliğe sahiptir. Endotelde meydana gelen hasar dolaşıma yıkım ürünleri salınmasına sebep olur. Dolaşıma katılan yıkım ürünleri hipoksi ve asidoza yol açar. Sonuç olarak doku faktör 3 salgılanır. Doku faktörü salgılanması koagülasyon sistemi aktivasyonunda kilit rol oynar. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile trombin üretimi artar. Trombin üretimi DİK gelişmesinde ana faktördür. Trombin üretimi neticesinde fibrinojen, faktör 5 ve faktör 8 gibi maddeler yıkılır. Bu süreç fibrinojenin kontrolsüz azalması ile sonuçlanır. Fibrin yıkılamaz ve damarlarda staza yol açar. Staz sonucunda perfüzyon bozulur ve organ yetmezliği gelişir. Diğer yandan kontrolsüz fibrinolizis izlenir ve kan elemanları tüketilir. Bu nedenle DİK tablosu hem kanama hem de trombüs oluşumu ile karakterizedir (75).

2.2.4.5.3. HELLP Sendromu

İlk olarak 1954 yılında fark edilmiş ve 1982 yılında tanımlanmış olan HELLP sendromu H: hemoliz, EL: karaciğer enzim yüksekliği, LP: düşük trombosit sayısı şeklinde açıklanır. Gebeliğe özgüdür ve preeklampsiye ait ağır bir komplikasyondur (76).

Mikroanjiyopati kan ürünlerinin hemolizine yol açar. Hemoliz bu durumdan kaynaklanmaktadır (77). Karaciğer enzimleri hem hemolize sekonder olarak hem de uç organ hasarına bağlı olarak gelişebilir (78). Trombsitopeni ise aşırı tüketime/koagülasyona bağlı olarak meydana gelir (79, 80) Komplet HELLP sendromunun üç majör komponenti hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopenidir. 3 major komponentten en az birinin varlığı akla HELLP sendromunu getirmelidir. İnkomplet HELLP sendromu daha hafif seyreder ancak komplet HELLP e dönüşebilmektedir (81, 82, 83).

HELLP sendromunda dissemine intravasküler koagülopati, ARDS ve organ yetmezliği gelişebilmektedir (84). Bu komplikasyonlar maternal ve fetal prognozu belirler. Patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır ancak etyolojiden trofoblast invazyonu, plasenta iskemi ve genetik sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın kesin bir tedavisi olmamakla beraber semptomatik tedavi önerilmektedir. Kesin tedavi olarak ise doğum önerilmektedir (85).

2.2.4.6. Preeklampsinin Maternal ve Fetal Sonuçları

Preeklampsinin multi organ hastalığı kabul edilmesi sistemik olarak bütün organlarda vazokonstriksiyona yok açmasından kaynaklanmaktadır. Vazokonstriksiyon iskemi, tromboz ve pıhtılaşma bozuklukları ile seyretmekte ve bu süreç organ hasarı ile sonuçlanmaktadır (86).

Preeklampside maternal mortalite ve morbiditeye; plasenta dekolmanı, karaciğer rüptürü, DİK, ARDS, pulmoner ödem, pnömoni, ABY ve eklampsi neden olmaktadır. Preeklampsi, eklampsi, HELLP gibi durumlar iyatrojenik olarak erken doğumla sonuçlanabilir. Bu durum fetal prognozu etkiler. Ayrıca plasental dolaşım yetersizliği neticesinde intrauterin gelişim geriliği söz konusu olmaktadır (87).

Eklampsi nöbetlerinin nasıl tetiklendiği bilinmemekle beraber beyinde de diğer organlara benzer olaylar sorumlu tutulmaktadır. Vazospazm, beyin ödemi, iskemi, hemoraji nöbetlerden sorumlu tutulan mekanizmalar arasında yer almaktadır (88, 89).

Hastaların plasentalarında yapılan incelemelerde hipoperfüzyon (kanlanmanın az) olduğu görülmüştür. Burada myometriyal arterlerden plasentaya giden kanın vazokontruksiyon nedeniyle azaldığı saptanmıştır. Plasentaya ulaşan kan akımının azalması fetusa daha az oksijen ve beslenme faktörlerinin gitmesi anlamına gelir. Sonuçta beslenme bozukluğuna bağlı intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve ölü doğumlar kaçınılmaz hale gelir (26).

2.2.4.7. Gebelikte Hipertansiyon ve Preeklampsi Tedavisi

2019 NICE kılavuzuna göre gebede hipertansiyon eşiği 140/90 mmHg ve üzeri kabul edilmiş ve tedavi başlanması önerilmiştir. Tedavide 135/85 mmHg ve altına düşürmek amaçlanmaktadır (90). 2017 yılında AHA/ACC Kılavuzuna göre yine benzer şekilde 140/90 mmHg üzeri tedavi başlanması önerilir. Kan basıncı 130/80 mmHg iken tedavi başlanmasının maternal ve fetal prognoza olumlu etkisinin olmadığı ancak şiddetli hipertansiyona ilerlemeyi önleyebileceği düşünülmektedir (91).

Maternal tansiyon regülasyonunda amaç beyin kanaması ve inmenin önüne geçebilmektir. Preeklampsili kadınlarda peripartum dönemde inme oranı 100.000'de 133'tür ve hemorajik inme, iskemik inmeden daha yaygındır (92). NICE, başlangıç tedavisi olarak oral labetalol, ardından alternatif olarak nifedipin ve ardından metildopa önermektedir (90). İkinci ve üçüncü sıra ajanlar arasında hidralazin ve prazosin bulunur (93). Kan basıncı ≥160/110 mmHg olan hastalar şiddetli hipertansif kabul edilir ve hastane yatışı gereklidir. Şiddetli hipertansif gebelere profilaksi olarak antikonvulsan magnezyumsülfat başlanmalıdır. Labetalol, non-selective bir beta blokerdir ve gebelikte en sık kullanılan beta blokerdir. Bisoprolol ve metoprolol gibi diğer β1 selektif ilaçlar da kullanılabilir ancak atenololden kaçınılmalıdır. Beta bloker kullanırken astımı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (94).

Şiddetli preeklampsi tanısı konulduğunda hastalara 37.hafta öncesinde doğum planlanmalıdır (90).

Tablo 3. 37.gebelik haftasından önce doğum planlanması gerektiren şiddetli preeklampsi özellikleri
Maternal kan basıncının uygun dozlarda 3 veya daha fazla sınıf antihipertansif kullanımına rağmen kontrol altına alınamaması
Karaciğer, böbrek fonksiyonlarında bozulma, hemoliz, progresif trombositopeni
Maternal oksijen satürasyonunun 90 ın altına düşmesi
Şiddetli baş ağrısı görme bozukluğu, eklampsi düşündüren nörolojik bulgular
Plasenta dekolmanı
Umblikal arter dopplerinde ters diyastol sonu akımı, güven vermeyen NST veya ölü doğum
Kısaltmalar: NST : non stress test

(Karahan ve ark., 2022). (91).

Akut başlangıçlı şiddetli hipertansiyonu olan hastalar için doğru sıvı uygulaması önerilir, ancak IV hidralazin ile birlikte 500 ml'ye kadar kristalloid sıvı infüzyonu gerekebilir. Kan basıncı yüksek kalırsa, 2 dakika boyunca 5-10 mg hidralazin IV verilebilir, başlangıç dozunu takiben 20 dakika sonra 10 mg daha IV uygulanabilir. Hızlı salınımlı oral nifedipin için önerilen başlangıç dozu 10 mg'dir, 20 dakika sonra kan basıncı hala yüksekse 20 mg daha uygulanır (95, 96).

Preeklampsi tanısı koyulmuş bir hastada şiddetli baş ağrısı, vizüel semptom, klonus gibi bulgular izlendiğinde eklamptik nöbetleri önlemek için magnezyum sülfat ilk seçenektir (97). Magnezyum sülfat yükleme dozu 4-6gr ıv 20-30 dakika içerisinde verilir devamında idame dozu 1-2gr/saat 24saat boyunca/ doğuma kadar verilmelidir (98). Nöbet tekrarlaması halinde 2-4 gr bolus verilebilir. Magnezyum tedavisi sürecinde magnezyum toksisitesi açısından dikkatli olunmalı derin tendon refleksi kontrol edilmelidir. Böbrek yetmezliği durumunda magnezyum toksisitesi riski artar ve kas paralizisi ve solunum yetmezliğine yol açabilir. Hedeflenen magnezyum serum düzeyi 2-4 mmol/L'dir. Magnezyum toksisitesi tespit edildiğinde tedavisi kalsiyum glukonattır. 10 mL'lik %10'luk kalsiyum glukonat 10 dakika ıv verilir (99). NICE Kılavuzuna göre eklamptik nöbetlerde magnezyum dışı antikonvulzanlar önerilmez (90).

2.3. ANTİKOAGÜLANLARIN ETKİ MEKANİZMASI

Anfraksiyone Heparin (AFH)'ların bir türevi olan düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH) plasentayı geçmez. Fetal hemoraji ve teratojenite ile ilişkisi yoktur. DMAH'lar antikoagülan aktivitelerini antitrombin aktivasyonu ile gösterirler.

Aralarındaki farklar faktör Xa ve trombine karşı inhibitör aktivitelerinden kaynaklanır. AFH faktör Xa ve trombine karşı eşdeğer aktiviteye sahiptir DMAH'lar ise etkilerini daha çok faktör Xa üzerinden göstermektedir. DMAH'ların biyoyararlanımları daha yüksektir. Yarı ömürleri daha uzundur, dozdan bağımsız klirense sahiptirler ve trombosit etkileşimleri daha azdır. Bu nedenle AFH'lara göre daha öngörülebilirlerdir ve daha az kanama komplikasyonuna yol açarlar. DMAH'lar böbrekten atılırlar ve bu nedenle böbrek yetmezliği gibi durumlarda dikkatli kullanılmalıdırlar (100).

2.4.GEBELİKTE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI

Gebelerde antikoagülanlar vasküler patolojilerin tedavisinde ve önlenmesinde kullanılırlar. Bunun dışında habitüel abortus, preeklampsi, plasenta dekolmanı öyküsü ve IUGR gibi gebelik komplikasyonlarında ve antifosfolipid antikor pozitifliği gibi trombofililerde kullanılırlar.

Bu tedaviler;

1. K vitamini antagonistleri
2. Heparin
   a. Anfraksiyone heparinler
   b. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler
   c. Heparinoid (Danoıx-onoid)
3. Düşük doz aspirin
4. Diğerleri (Kısa ve uzun etkili sentetik pentasakkaridler,tienopridinler, univalan ve hivalan direk trombin inhibitörleri ve direk Faktör Xa inhibitörleri), Plasentayı geçtikleri için gebelikte kullanılmazlar (101).

K vitamini: fetusta intraventriküler kanama ve bununla ilişkili mikrosefali ve mental retardasyona sebep olabilir (102).

Anfraksiyone Heparin (AFH): özellikle böbrek yetmezliği durumunda ilk seçenektir. Yarı ömrü kısadır. 8-12 saat süren antikoagülan etkinliğe sahiptir (103). Aralıklı aPTT düzeyi ölçümü gereklidir (104). Trombosit düzeyleri tedavi başlanmadan kontrol edilmelidir çünkü 5-7.günlerde heparinin indüklediği trombositopeni gelişebilir (101).

Düşük Doz Aspirin: Aspirin (asetilsalisilik asit) nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ailesindendir ve analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkileri vardır (105).

DMAH'lar gebelerde VTE önlemede ve tedavisinde kullanılan ilk ajandır. Gebelik boyunca kullanımı güvenlidir. Ancak heparin intoleransı, danaparoid sodyumla çapraz reaksiyonu ve nadir yan etkileri vardır (101).

Tablo 4.: ACCP Konferansı antitrombotik ve trombolitik tedavi 2004 (106).

Venöz Tromboemboli (VTE) VTEsiz trombofili öyküsü	DMAH veya AFH Proflaktik DMAH veya mini doz AFH
1 kez vte atağı öyküsü	Proflaktik veya düşük doz DMAH veya orta doz AFH
VTE öyküsü yok	Proflaktik DMAH veya mini doz AFH
Antitrombin eksikliği Protrombin ve faktör V leiden mutasyonu Yukardakilerin homozigot mutasyonu VTE öyküsü var	Proflaktik orta düzey DMAH Veya orta düzeyde doz AFH
Antitrombin eksikliği Protrombin ve faktör V leiden mutasyonu Yukardakilerin homozigot mutasyonu 2 veya daha fazla VTE öyküsü Gebelikten önce uzun süre antikoagülan kullanımı Konjenital trombofilik eksiklik	AFH DMAH
Gebelik komplikasyonu öyküsü Gebelik komplikasyonu veya VTE olmadan antifosfolipid antikorlar	Mini doz AFH + düşük doz aspirin Proflaktik DMAH Mini doz Heparin, proflaktik DMAH
Antifosfolipid antikor ve çoğul gebelik komplikasyonu	Düşük doz aspirin Mini doz veya orta düzey AFH Proflaktik DMAH
Antifosfolipid antikor ve VTE öyküsü tedaviyle beraber düşük doz aspirin	DMAH veya AFH

2.5. PREEKLAMPSİDE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI

Preeklampsinin başlangıç zamanı önem arz etmektedir. Ana semptom tansiyon yüksekliği olarak kabul edildiğinden gebeliğin başlangıcından itibaren düzenli tansiyon takibi yapılması büyük önem arz etmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterindeki yüksek ölçümlerin gebeliğin ilerleyen döneminde hipertansiyon gelişebileceğini gösterebileceğini ifade eden çalışmalar bulunmaktadır (107). En azından gebeliğin erken dönemindeki tansiyon ölçümleri gebeliğin sonraki dönemlerinde kıyaslama yapılabilmesini sağlayacaktır (108).

Annede koagülasyon sisteminin aktive olması, düşük basınçlı intervillöz kan akımına yol açabilir. Yine trofoblastik disfonksiyon neticesinde plasentada fibrin depolanabilir ve plasental enfarktüslere yol açabilir. Preeklampsinin temelinde endotel hasarı ve koagülasyon aktivasyonunun yer aldığına yönelik birçok kanıt bulunmuştur (109). Sellüler fibronektin, von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör gibi endotelyal markerlar, preeklamptik kadınların serumlarında yüksektir (110). Şiddetli preeklampsi ve faktör V leiden mutasyonu ilişkisi plasentada tromboz eğilimi ile ilişkili olabilir. Gebeliğin başlangıcında trofoblast invazyonundaki bozukluk ve plasenta damar gelişiminin anormal olması kötü prognozun göstergesidir. Defekt eğer çok büyükse ilk trimesterde abortla sonuçlanabilir. Defekt daha küçük ise ve daha geç meydana gelir ise sonuç 20.haftadan sonra preeklampsi gelişmesi, IUGR ve fetal ölüm gibi komplikasyonlar olacaktır (111).

Şiddetli preeklampsinin tekrarlama olasılığı yüksektir. Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü veya trombofili öyküsü olan kadınlarda tekrarlama riski daha da artmaktadır (112).

Düşük doz aspirin uygulanması preeklampsinin önlenmesinde kabul görmüş bir proflaktik tedavidir (113). Aspirin uygulaması ile tromboxan A2 baskılanmaktadır, prostasiklin düzeyleri ise etkilenmemektedir. Genellikle aspirin tek başına veya dipyridamole ile birlikte verilir. Risk gruplarında 60-100mg/gün aspirin uygulaması

önerilmektedir. Düşük doz aspirin maternal trombositlerde TXA2 yapımında azalmaya neden olmaktadır. Günde 60 mgr'lık aspirin uygulaması TXA2 yapımını baskıladığı halde prostasiklin yapımı üzerinde etkili değildir (114).

Düşük doz aspirin ifadesi 300mg'ın altındaki dozları anlatmaktadır. Düşük doz aspirin selektif ve geri dönüşümsüz olarak cyclooxygenase (COX)-1 enzimini inaktive ederek tromboksan'ın üretimini inhibe eder ve trombosit agregasyonunu önler (115). Düşük doz aspirinin plasentasyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Plasentasyondaki olumlu etkisi, trombosit agregasyonunun önüne geçmesi ile preeklampside koruyucu rol oynamaktadır. Aspirinin sitotrofoblastlardan PIGF ve farklı sitokinlerin salınımında artışa, apoptosis ve erken trofoblast farklılaşmasında azalmaya neden olarak plasenta oluşumunda olumlu rol oynadığı kabul edilmektedir (105, 116)

ACOG'a göre: "12-28 gebelik haftaları arasında (tercihen <16GEBELİK HAFTA) başlayarak 81 mg/gün"; NICE'ye göre: "12 gebelik haftasında başlayarak 75-150 mg/gün, FIGO 11- 13 gebelik haftaları arasında başlayarak 100-150 mg/gün" şeklinde düşük doz aspirin önerilmektedir. (98, 90). Pek çok kılavuz gebeliğin 16.haftasından önce düşük doz aspirin profilaksisinin başlanmasını ve 36.gebelik haftasına kadar 75 ila 162 mg/gün arasında değişken dozlarda verilmesini önermektedir (117). Aspirin kullanımı postpartum kanama riskini düşük olasılıkla artırabilmektedir (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

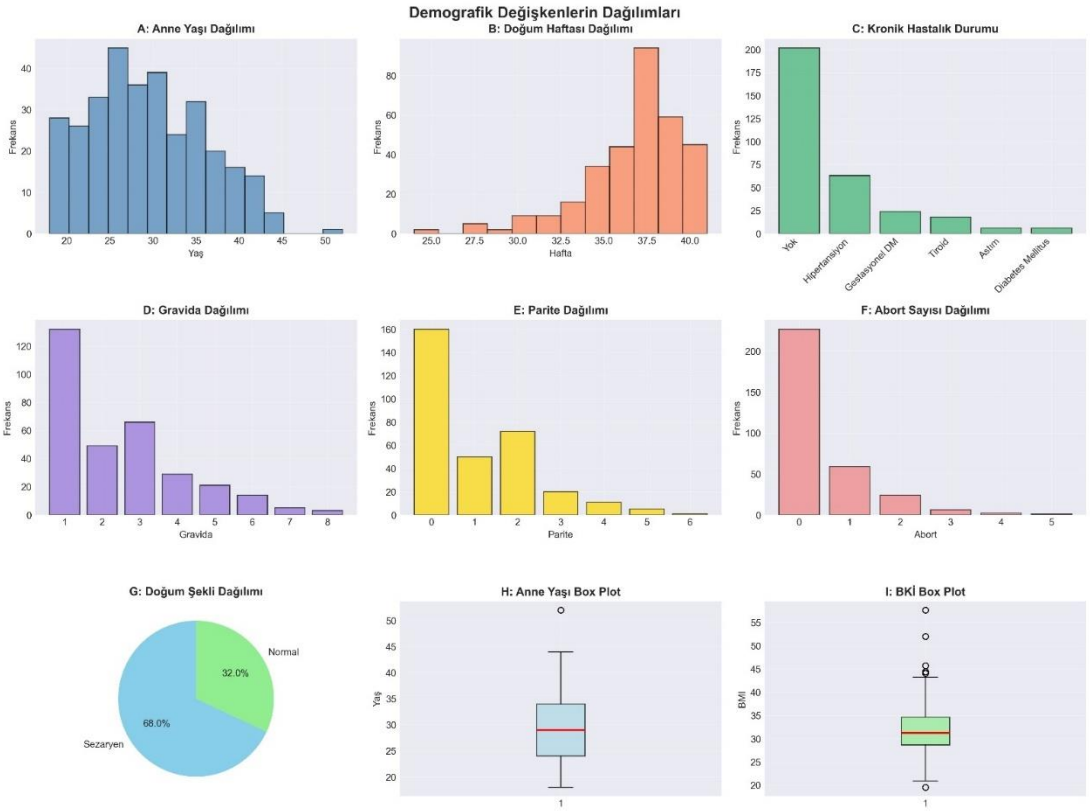
Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1 Ocak 2019 ve 31 Ağustos 2025 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum bölümünde doğum yapan, çalışma kriterlerine uygun preeklampsi tanısı almış gebelerin antenatal klinik ve laboratuar değerleri hastanemizden alınan 2025/63 sayı numaralı etik kurul onayı ile **retrospektif** olarak incelendi. Çalışmada preeklampsi tanısı almış ve hastanemizde doğum yapmış olan hastaların hastane elektronik bilgi sistemi üzerinde dosyaları incelendi. Preeklampsi tanısının koyulması için kullanılan kriterler ACOG uygulama bülteninden (*4 saatlik aralıklarla ölçülen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg üstünde olması veya 24 saatte toplanan idrarda 300 mg/gün üstünde protein saptanması veya idrar dipstick testi ile +1 ve üstünde proteinüri saptanması ya da daha önceden normotansif olan hastanın 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon geliştirmesi olarak kabul edilecektir*) elde edilmiştir (ACOG, 2019) (98). Hastaların doğum yaptıkları gelişleri üzerinden yaş, boy, kilo, gravida, parite, abort, doğum haftası ve günü, doğum şekli, doğuma giriş ve çıkış hemoglobin ve platelet değerleri, kronik hastalıklarının olup olmadığı var ise ilaç kullanımları elde edildi. Gebeliğin başından itibaren başvuruları incelenerek gebelik sürecinde antikoagülan veya aspirin tedavisi başlanıp başlanmadığı, başlanıldıysa hangi haftada başlandığı öğrenildi. Yenidoğan dosyasına gidilerek bebeğin doğum ağırlığı, 1. Ve 5. Dakika apgar skorları, yenidoğan yoğun bakıma gidip gitmediği, gitti ise hangi endikasyonla gittiği öğrenildi.

Verilerin analizi Python 3.13 programlama dili ve ilgili kütüphaneler (pandas, numpy, scipy.stats, matplotlib, seaborn) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu skewness (çarpıklık) ve kurtosis (basıklık) değerlerinin standart hataya oranı değerlendirilmiş, skewness değeri -2 ile +2 arasında ve kurtosis değeri -7 ile +7 arasında olan değişkenler normal dağılım gösteren olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan [1.-3. çeyrekler] olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare

testi, beklenen değerlerin 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher exact testi, çok kategorili değişkenler için likelihood ratio testi uygulanmıştır. Çoklu grup karşılaştırmalarında one-way ANOVA (normal dağılım) veya Kruskal-Wallis testi (normal dağılmayan) kullanılmış, post-hoc analizler için varyans homojenliği durumuna göre LSD veya Games-Howell testleri tercih edilmiştir. Değişkenler arası ilişkiler Pearson (normal dağılım) veya Spearman (normal dağılmayan) korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya 319 hasta katılmıştır.

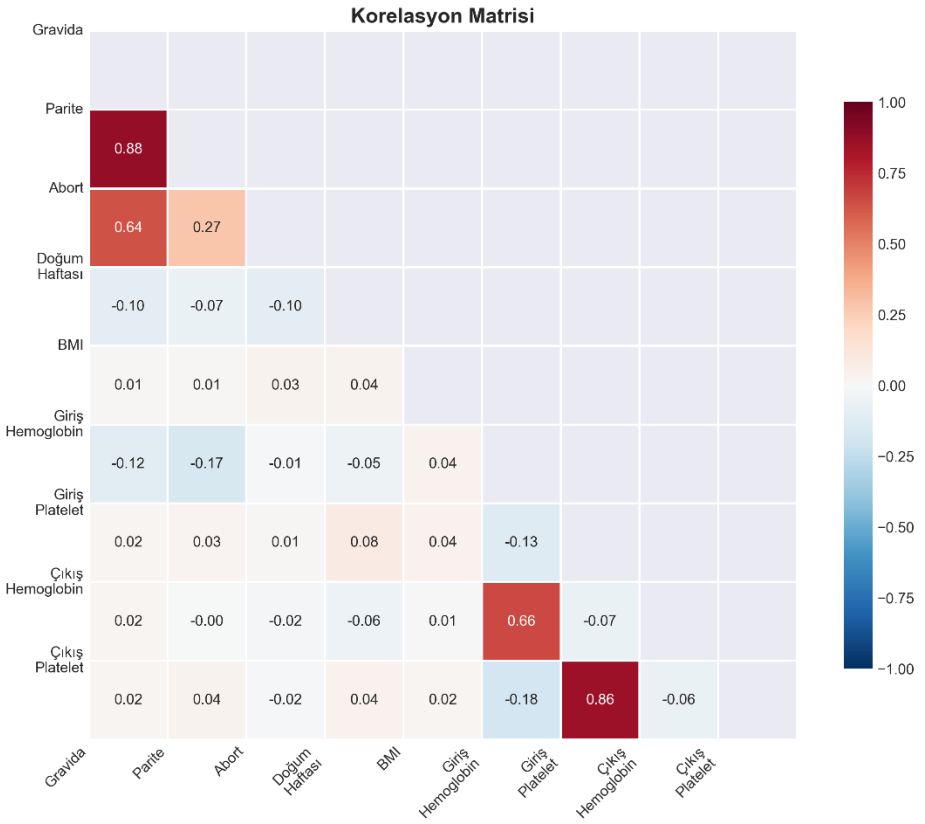


Şekil 1. Katılımcılara ilişkin özellikler

A:anne yaşı dağılımı, B: Doğum haftası dağılımı C: kronik hastalık durumu, D:gravida dağılımı, E: parite dağılımı F: abort sayısı dağılımı, G: doğum şekli dağılımı, H:anne yaşı box plot I: VKI box plot

Çalışmaya dahil edilen 319 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde, anne yaşının 18-52 arasında değiştiği, ortalama yaşın 29.4±6.6 yıl ve medyan yaşın 29 yıl olduğu görülmektedir. Maternal yaş dağılımında hastaların büyük çoğunluğunun (%75) 23-35 yaş aralığında olduğu dikkati çekmektedir. Vücut kütle indeksi (VKİ) değerlendirmesinde, ortalama VKİ'nin 31.8±4.9 kg/m² olduğu, minimum ve maksimum değerlerin sırasıyla 19.5 ve 57.7 kg/m² olduğu saptanmıştır. Bu bulgular,

çalışma popülasyonunun önemli bir kısmının obez kategorisinde (VKİ ≥30 kg/m²) yer aldığını göstermektedir. Doğum haftası açısından değerlendirildiğinde, gebeliklerin büyük çoğunluğunun (%47.5) 37-39. haftalarda (term dönemde) sonlandığı, ortalama doğum haftasının 36.8±3.0 (medyan: 37 hafta) olduğu belirlenmiştir. Doğum haftası dağılımı 24-41 hafta arasında değişmekte olup, preterm doğum oranının (<37 hafta) %22.8 olduğu, özellikle 36. haftada doğumların yoğunlaştığı (%13.8) saptanmıştır. Geç preterm dönem (34-36 hafta) doğumların %24.5 oranında gerçekleştiği, erken preterm (<34 hafta) doğumların ise %10.3 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %63.3'ünde (n=202) herhangi bir kronik hastalık bulunmazken, %36.7'sinde (n=117) en az bir kronik hastalık mevcuttur. En sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%19.7, n=63), gestasyonel diyabet (%7.5, n=24), tiroid hastalıkları (%5.6, n=18), astım (%1.9, n=6) ve diabetes mellitus (%1.9, n=6) olarak belirlenmiştir. Obstetrik öykü açısından değerlendirildiğinde, hastaların %41.4'ünün (n=132) primigravida olduğu, ortalama gravida sayısının 2.5±1.7 (aralık: 1-8, medyan: 2) olduğu görülmüştür. Parite açısından hastaların yarısının (%50.2, n=160) nullipar olduğu, ortalama parite sayısının 1.0±1.3 (aralık: 0-6, medyan: 0) olduğu saptanmıştır. ≥3 doğum yapan hasta oranı %10.2 olarak belirlenmiştir. Abort öyküsü incelendiğinde, hastaların %71.2'sinin (n=227) daha önce abort öyküsü bulunmadığı, %18.5'inde bir, %7.5'inde iki, %2.8'inde üç veya daha fazla abort öyküsü olduğu, ortalama abort sayısının 0.4±0.8 (aralık: 0-5, medyan: 0) olduğu tespit edilmiştir. Doğum şekli dağılımında sezaryen oranının %68.0 (n=217) ile belirgin yüksek olduğu, normal vajinal doğum oranının %32.0 (n=102) olduğu görülmüştür. Hastaneye başvuru ve aspirin kullanımına ilişkin verileri bulunan 42 katılımcı arasında, %31.0'ı (n=13) ilk trimesterde hastaneye başvurmuş, %26.2'si (n=11) ise 16. haftadan önce aspirin kullanmıştır.



Şekil 2. Obstetrik öykü, maternal özellikler ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

Korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan önemli ilişkiler saptanmıştır. Gravida ile abort arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0.637$, $p<0.001$, Spearman) tespit edilmiş olup, gebelik sayısı arttıkça abort öyküsünün de artma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde, giriş hemoglobin değerleri ile çıkış hemoglobin değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0.660$, $p<0.001$, Pearson) mevcuttur. Benzer şekilde, giriş ve çıkış platelet değerleri arasında çok güçlü pozitif korelasyon ($r=0.858$, $p<0.001$, Pearson) saptanmıştır.

Tablo 5. Obstetrik parametrelerin doğum şekli ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacına göre karşılaştırılması

Değişken	Gravida (Ort ± SS)	Parite (Ort ± SS)	Abort (Medyan [Q1–Q3])
Doğum Şekli			
Normal (n=102)	2.44 ± 1.77	1.02 ± 1.37	0.0 [0.0–1.0]
Sezaryen (n=217)	2.50 ± 1.62	1.04 ± 1.23	0.0 [0.0–1.0]
Test (t/U)	t=-0.305	t=-0.113	U=10760.0
p-değeri	0.7608	0.9103	0.6160
Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi			
Yok (n=172)	2.50 ± 1.65	1.12 ± 1.32	0.0 [0.0–1.0]
Var (n=147)	2.46 ± 1.70	0.93 ± 1.21	0.0 [0.0–1.0]
Test (t/U)	t=0.199	t=1.290	U=11693.5
p-değeri	0.8422	0.1980	0.1467

t: Bağımsız örneklemler t testi; U: Mann Whitney U testi

Obstetrik parametrelerin gruplar arası karşılaştırması incelendiğinde, doğum şekli ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Doğum şekline göre değerlendirildiğinde, gravida (normal doğum: 2.44±1.77, sezaryen: 2.50±1.62; p=0.761), parite (normal doğum: 1.02±1.37, sezaryen: 1.04±1.23; p=0.910) ve abort (her iki grupta medyan 0.0; p=0.616) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, YDYBÜ ihtiyacına göre yapılan karşılaştırmada da gravida (yok: 2.50±1.65, var: 2.46±1.70; p=0.842), parite (yok: 1.12±1.32, var: 0.93±1.21; p=0.198) ve abort (her iki grupta medyan 0.0; p=0.147) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 6. Antikoagülan kullanımı, preeklampsi öyküsü ve kronik hastalık varlığına göre obstetrik ve hematolojik parametrelerin analizi

Değişken	Doğum haftası (Ort ± SS)	BKI (Ort ± SS)	Giriş Hb (Ort ± SS)	Giriş Plt (Ort ± SS)	Çıkış Hb (Ort ± SS)	Çıkış Plt (Ort ± SS)
Metildopa						
Yok (n=267)	37.07 ± 2.68	31.73 ± 4.71	11.34 ± 1.48	242.82 ± 83.27	9.37 ± 1.57	217.48 ± 74.76
Var (n=52)	35.15 ± 3.77	32.28 ± 5.70	11.67 ± 1.44	212.88 ± 75.12	9.52 ± 1.74	204.17 ± 67.70
Test (t)	**4.383**	-0.742	-1.456	**2.408**	-0.639	1.191
p-değeri	**<0.0001*** **	0.4585	0.1463	**0.0166***	0.5233	0.2345
Gebelikte DMAH						
Yok (n=305)	36.85 ± 2.83	31.84 ± 4.75	11.37 ± 1.46	237.93 ± 81.73	9.37 ± 1.58	215.37 ± 73.13
Var (n=14)	34.71 ± 4.79	31.28 ± 7.31	11.98 ± 1.76	238.14 ± 103.88	9.89 ± 1.80	213.93 ± 88.81
Test (t)	**2.661**	0.417	-1.510	-0.009	-1.177	0.071
p-değeri	**0.0082*** *	0.6772	0.1320	0.9927	0.2402	0.9431
Gebelikte Aspirin						
Yok (n=288)	36.91 ± 2.86	31.74 ± 4.65	11.37 ± 1.51	240.33 ± 82.25	9.36 ± 1.63	216.91 ± 73.50
Var (n=31)	35.35 ± 3.61	32.51 ± 6.69	11.67 ± 1.05	215.81 ± 84.24	9.69 ± 1.15	200.42 ± 75.37
Test (t)	**2.802**	-0.828	-1.088	1.574	-1.083	1.184
p-değeri	**0.0054*** *	0.4083	0.2775	0.1166	0.2795	0.2373
Preeklampsi öyküsü						
Yok (n=299)	36.83 ± 2.98	31.90 ± 4.92	11.40 ± 1.48	238.25 ± 80.68	9.37 ± 1.61	214.95 ± 72.87
Var (n=20)	35.70 ± 2.66	30.62 ± 4.20	11.31 ± 1.42	233.35 ± 110.21	9.75 ± 1.27	220.60 ± 87.45
Test (t)	1.652	1.137	0.287	0.256	-1.027	-0.331
p-değeri	0.0995	0.2564	0.7744	0.7978	0.3054	0.7407
Kronik Hastalık						
Yok (n=202)	37.18 ± 2.72	31.62 ± 4.41	11.34 ± 1.52	242.20 ± 82.42	9.44 ± 1.63	215.68 ± 70.81
GHT (n=63)	35.22 ± 3.58	31.69 ± 5.55	11.54 ± 1.43	223.08 ± 86.30	9.43 ± 1.69	211.70 ± 80.71
GDM (n=24)	37.00 ± 2.02	34.48 ± 6.25	11.38 ± 1.67	266.46 ± 82.90	9.23 ± 1.42	242.79 ± 77.16
Tiroit (n=18)	37.11 ± 3.34	31.06 ± 4.24	11.62 ± 0.91	229.56 ± 67.49	9.23 ± 1.26	182.17 ± 69.67
Astım (n=6)	37.50 ± 2.51	31.46 ± 5.84	11.70 ± 1.71	191.00 ± 50.36	9.27 ± 1.52	186.33 ± 46.56
DM (n=6)	36.00 ± 1.41	31.64 ± 5.93	10.97 ± 0.63	208.67 ± 88.50	8.73 ± 1.53	259.17 ± 78.72
Test (F, ANOVA)	**4.677**	1.616	0.417	1.680	0.338	2.070
p-değeri	**0.0004*** **	0.1554	0.8368	0.1391	0.8895	0.0689
Post-hoc	GHT> Yok, GDM, Tirot					

*t: Bağımsız örneklemler t testi; F: tek yönlü varyans analizi; *:p<0,05; **:p<0,01;***:p<0,001*

Metildopa kullanan gebelerde doğum haftası anlamlı şekilde daha düşük olup (37.07 ± 2.68'e karşı 35.15 ± 3.77; p<0.001), benzer biçimde gebelikte DMAH (36.85 ± 2.83'e karşı 34.71 ± 4.79; p=0.008) ve aspirin (36.91 ± 2.86'ya karşı 35.35 ± 3.61; p=0.005) kullananlarda da daha erken doğum haftaları saptanmıştır. Metildopa grubunda ayrıca giriş platelet sayısı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (242.82 ± 83.27'ye karşı 212.88 ± 75.12; p=0.016), ancak diğer hematolojik parametrelerde (hemoglobin ve çıkış platelet) fark gözlenmemiştir. Hem aspirin hem de DMAH kullanan gruplarda VKI ve hemogram değerleri açısından fark bulunmamış, preeklampsi öyküsü olan ve olmayan gebeler arasında da incelenen tüm parametrelerde anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Kronik hastalık grupları değerlendirildiğinde, ANOVA analizi yalnızca doğum haftasında anlamlı fark göstermiştir (F=4.677; p=0.0004), diğer değişkenlerde farklılık bulunmamıştır. Kronik hastalık grupları arasındaki post-hoc karşılaştırmalar incelendiğinde, anlamlı farkların esasen gestasyonel hipertansiyon (GHT) grubundan kaynaklandığı görülmüştür. Kronik hastalığı olmayanların grubuna kıyasla GHT'de doğum haftası belirgin şekilde daha düşüktür (p=0.0000). Ayrıca GHT grubu, gestasyonel diyabet (GDM) (p=0.0107) ve tiroit hastalığı (p=0.0149) gruplarına kıyasla da daha düşük doğum haftasına sahiptir. Diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7. Maternal risk faktörlerinin ve kronik hastalıkların doğum şekline göre kıyası

	Doğum Şekli			
Değişken	**Normal n (%)**	**Sezaryen n (%)**	**Toplam n (%)**	**p-değeri**
Kronik hastalık durumu				
Yok	78 (38.6)	124 (61.4)	202 (63.3)	0.0017**[a]
Astım	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (1.9)	
DM	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (1.9)	
GDM	4 (16.7)	20 (83.3)	24 (7.5)	
GHT	9 (14.3)	54 (85.7)	63 (19.7)	
Tiroit	7 (38.9)	11 (61.1)	18 (5.6)	
Metildopa				
Var	9 (17.3)	43 (82.7)	52 (16.3)	0.0205*[b]
Yok	93 (34.8)	174 (65.2)	267 (83.7)	
Gebelikte DMAH				
Var	3 (21.4)	11 (78.6)	14 (4.4)	0.5671[b]
Yok	99 (32.5)	206 (67.5)	305 (95.6)	
Gebelikte Aspirin				
Var	5 (16.1)	26 (83.9)	31 (9.7)	0.0737[b]
Yok	97 (33.7)	191 (66.3)	288 (90.3)	
Preeklampsi öyküsü				
Var	5 (25.0)	15 (75.0)	20 (6.3)	0.6576[b]
Yok	97 (32.4)	202 (67.6)	299 (93.7)	

a: Olabilirlik oranı test; b: Ki-kare testi; *:p<0,05;**:p<0,01

Doğum şekline göre maternal faktörler incelendiğinde, kronik hastalık varlığı ve metildopa kullanımının doğum şekli açısından anlamlı farkı bulunduğu saptanmıştır. Kronik hastalık durumu açısından değerlendirildiğinde, sağlıklı gebelerde sezaryen oranı %61.4 iken, gestasyonel hipertansiyon (%85.7), gestasyonel diyabet (%83.3) ve diabetes mellitus (%83.3) olan hastalarda bu oranın belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0.0017). Astım (%50.0) ve tiroid hastalığı (%61.1) olan gebelerde ise sezaryen oranları sağlıklı gruba benzer bulunmuştur. Maternal ilaç kullanımı açısından, metildopa kullanan hastalarda sezaryen oranı (%82.7) kullanmayanlara (%65.2) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0.0205). Gebelikte aspirin kullanımında sezaryen oranı (%83.9 vs %66.3) fazla olma eğiliminde olsa da bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.0737). DMAH kullanımı (p=0.567) ve preeklampsi öyküsü (p=0.658) bakımından ise doğum şeklinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 8. Maternal risk faktörlerinin ve kronik hastalıkların yenidoğan yoğun bakım ihtiyacına göre kıyası

	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi			
Değişken	**YDYBÜ Yok n (%)**	**YDYBÜ Var n (%)**	**Toplam n (%)**	**p-değeri**
Kronik hastalık durumu				
Yok	120 (59.4)	82 (40.6)	202 (63.3)	0.0613[a]
Astım	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (1.9)	
DM	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (1.9)	
GDM	8 (33.3)	16 (66.7)	24 (7.5)	
GHT	29 (46.0)	34 (54.0)	63 (19.7)	
Tiroit	11 (61.1)	7 (38.9)	18 (5.6)	
Metildopa				
Var	22 (42.3)	30 (57.7)	52 (16.3)	0.0922 [b]
Yok	150 (56.2)	117 (43.8)	267 (83.7)	
Gebelikte DMAH				
Var	4 (28.6)	10 (71.4)	14 (4.4)	0.0946[b]
Yok	168 (55.1)	137 (44.9)	305 (95.6)	
Gebelikte Aspirin				
Var	11 (35.5)	20 (64.5)	31 (9.7)	0.0480*[b]
Yok	161 (55.9)	127 (44.1)	288 (90.3)	
Preeklampsi öyküsü				
Var	10 (50.0)	10 (50.0)	20 (6.3)	0.8954[b]
Yok	162 (54.2)	137 (45.8)	299 (93.7)	

a: Olabilirlik oranı test; b: Ki-kare testi; *:p<0,05

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ile incelenen değişkenler arasında genel olarak güçlü bir ilişki saptanmamıştır. Kronik hastalık durumu değişkeninde ki-kare ve olasılık oranı testleri sınırda anlamlılık göstermiş olsa da ($p \approx 0.06$), istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Alt gruplara bakıldığında, astım, DM ve GDM olan olguların yaklaşık üçte ikisinin YDYBÜ'ye ihtiyaç duyduğu, buna karşın tiroit hastalığı ve kronik hastalığı olmayan grubunda YDYBÜ oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Metildopa ve DMAH kullanımı ile YDYBÜ ihtiyacı arasında da anlamlı fark bulunmamış ($p > 0.05$), ancak her iki değişkende de ilacı kullanan gebelerde YDYBÜ'ye ihtiyaç duyma oranının (metildopa: %57.7; DMAH: %71.4) kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Gebelikte aspirin kullanımı ise YDYBÜ ile anlamlı ilişki göstermiştir ($p = 0.048$). Aspirin kullananların %64.5'inde YDYBÜ gereksinimi gözlenirken, kullanmayanlarda bu oran %44.1'de kalmıştır. Preeklampsi öyküsü ile YDYBÜ ihtiyacı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.895$).

Tablo 9. DMAH kullanımına göre kronik hastalık durumunun, maternal faktörlerin ve neonatal faktörlerin kıyası

	DMAH kullanımı			
Değişken	**DMAH Yok n (%)**	**DMAH Var n (%)**	**Toplam n (%)**	**p-değeri**
Kronik hastalık durumu				
Astım	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (1.9)	0.0741[a]
DM	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (1.9)	
GDM	21 (87.5)	3 (12.5)	24 (7.5)	
GHT	58 (92.1)	5 (7.9)	63 (19.7)	
Tiroit	16 (88.9)	2 (11.1)	18 (5.6)	
Yok	198 (98.0)	4 (2.0)	202 (63.3)	
Preeklampsi öyküsü				
Var	19 (95.0)	1 (5.0)	20 (6.3)	0.6039[a]
Yok	286 (95.7)	13 (4.3)	299 (93.7)	
IUMF				
0	296 (95.5)	14 (4.5)	310 (97.2)	0.6637[b]
1	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (2.2)	
2	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	
YDYBÜ ihtiyacı				
Var	137 (93.2)	10 (6.8)	147 (46.1)	0.0592[b]
Yok	168 (97.7)	4 (2.3)	172 (53.9)	
YDYBÜ endikasyonu				
Hipoglisemi	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (4.1)	0.1754[a]
Preterm	40 (87.0)	6 (13.0)	46 (31.5)	
Sarılık	8 (88.9)	1 (11.1)	9 (6.2)	
Sepsis	16 (100.0)	0 (0.0)	16 (11.0)	
Solunum	66 (95.7)	3 (4.3)	69 (47.3)	

a: Olabilirlik oranı test; b: Fisher Exact testi

DMAH kullanımı ile maternal ve neonatal faktörler arasındaki ilişki incelendiğinde, anlamlı düzeyde istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Kronik hastalık durumu ile DMAH kullanımı arasında gözlenen fark sınırda olup (LR p=0.074), DMAH kullanım oranı özellikle GDM (%12.5), tiroit hastalığı (%11.1) ve GHT (%7.9) olan olgularda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Preeklampsi öyküsü açısından değerlendirildiğinde, DMAH kullananların oranı öyküsü olanlarda (%5.0) ve olmayanlarda (%4.3) birbirine oldukça benzer olup anlamlı fark bulunmamıştır (Fisher p=0.604). IUMF öyküsü olan olguların hiçbirinde DMAH kullanımı gözlenmemiştir (p=0.664). YDYBÜ ihtiyacı olan

bebeklerde DMAH kullanım oranı (%6.8), ihtiyacı olmayanlara (%2.3) göre daha yüksek olup, bu fark istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır (Fisher p=0.059). YDYBÜ endikasyonları incelendiğinde ise preterm doğum (%13.0), sarılık (%11.1) ve solunum sıkıntısı (%4.3) endikasyonlarında DMAH kullanım oranları daha yüksek olmasına rağmen genel karşılaştırmada anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (LR p=0.175). Genel olarak, DMAH kullanımının daha çok riskli gruplarda yoğunlaştığı, ancak örneklem büyüklüğü ve alt gruplardaki sayıların düşüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farkların ortaya konamadığı söylenebilir.

Tablo 10. Aspirin kullanımına göre kronik hastalık durumunun, maternal faktörlerin ve neonatal faktörlerin kıyası

	Aspirin kullanımı			
Değişken	**Aspirin Yok n (%)**	**Aspirin Var n (%)**	**Toplam n (%)**	**p-değeri**
Kronik hastalık durumu				
Astım	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (1.9)	0.0002** a
DM	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (1.9)	
GDM	23 (95.8)	1 (4.2)	24 (7.5)	
GHT	48 (76.2)	15 (23.8)	63 (19.7)	
Tiroit	16 (88.9)	2 (11.1)	18 (5.6)	
Yok	191 (94.6)	11 (5.4)	202 (63.3)	
Preeklampsi öyküsü				
Var	19 (95.0)	1 (5.0)	20 (6.3)	<0.0001*** b
Yok	286 (95.7)	13 (4.3)	299 (93.7)	
IUMF				
0	296 (95.5)	14 (4.5)	310 (97.2)	0.8260a
1	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (2.2)	
2	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	
YDYBÜ ihtiyacı				
Var	137 (93.2)	10 (6.8)	147 (46.1)	0.0368*b
Yok	168 (97.7)	4 (2.3)	172 (53.9)	
YDYBÜ endikasyonu				
Hipoglisemi	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (4.1)	0.8127a
Preterm	40 (87.0)	6 (13.0)	46 (31.5)	
Sarılık	8 (88.9)	1 (11.1)	9 (6.2)	
Sepsis	16 (100.0)	0 (0.0)	16 (11.0)	
Solunum	66 (95.7)	3 (4.3)	69 (47.3)	

a: Fisher Exact testi; b: Olabilirlik oranı test; *:p<0,05;**:p<0,001;***:p<0,0001

Aspirin kullanımı ile maternal ve neonatal faktörler arasındaki ilişki incelendiğinde, bazı değişkenlerde belirgin farklılıklar ortaya çıkmıştır. Kronik hastalık durumu ile aspirin kullanımı arasında güçlü bir ilişki saptanmış olup (p=0.0002), özellikle gestasyonel hipertansiyon olgularında aspirin kullanım oranı

%23.8 ile dikkat çekici düzeydedir. Preeklampsi öyküsü olan olgularda aspirin kullanımı %55.0 iken, öyküsü olmayanlarda bu oran %6.7'de kalmış ve ilişki istatistiksel olarak son derece anlamlı bulunmuştur (Fisher exact test, $p<0.001$). Bu durum, aspirin kullanımının özellikle yüksek riskli gebelere, özellikle de preeklampsi riski taşıyanlara yönelik olarak tercih edildiğini göstermiştir. YDYBÜ ihtiyacı olan bebeklerde aspirin kullanım oranı (%13.6), YDYBÜ ihtiyacı olmayanlara (%6.4) kıyasla daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ($p=0.037$). Buna karşılık, IUMF öyküsü ve YDYBÜ endikasyonları (hipoglisemi, preterm doğum, sarılık, sepsis, solunum sıkıntısı) ile aspirin kullanımı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 11. Metildopa kullanımına göre kronik hastalık durumunun, maternal faktörlerin ve neonatal faktörlerin kıyası

	Metildopa kullanımı			
Değişken	**Metildopa Yok n (%)**	**Metildopa Var n (%)**	**Toplam n (%)**	**p-değeri**
Kronik hastalık durumu				
Astım	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (1.9)	<0.0001 *a
DM	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (1.9)	
GDM	24 (100.0)	0 (0.0)	24 (7.5)	
GHT	14 (22.2)	49 (77.8)	63 (19.7)	
Tiroit	18 (100.0)	0 (0.0)	18 (5.6)	
Yok	200 (99.0)	2 (1.0)	202 (63.3)	
Preeklampsi öyküsü				
Var	8 (40.0)	12 (60.0)	20 (6.3)	<0.0001 *b
Yok	259 (86.6)	40 (13.4)	299 (93.7)	
IUMF				
0	261 (84.2)	49 (15.8)	310 (97.2)	0.3816a
1	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (2.2)	
2	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (0.6)	
YDYBÜ ihtiyacı				
Var	117 (79.6)	30 (20.4)	147 (46.1)	0.0701b
Yok	150 (87.2)	22 (12.8)	172 (53.9)	
YDYBÜ endikasyonu				
Hipoglisemi	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (4.1)	0.1597a
Preterm	32 (69.6)	14 (30.4)	46 (31.5)	
Sarılık	7 (77.8)	2 (22.2)	9 (6.2)	
Sepsis	12 (75.0)	4 (25.0)	16 (11.0)	
Solunum	61 (88.4)	8 (11.6)	69 (47.3)	

a: Fisher Exact testi; b: Olabilirlik oranı test; *:p<0,0001

Preeklampsi öyküsü ile metildopa kullanımı arasında da güçlü bir ilişki görülmüş, öyküsü olan gebelerde metildopa kullanım oranı %60.0 iken öyküsü olmayanlarda %13.4 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). IUMF öyküsü açısından değerlendirildiğinde metildopa kullanımı ile anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p=0.382$). YDYBÜ ihtiyacı olan bebeklerde metildopa kullanım oranı (%20.4), YDYBÜ ihtiyacı olmayanlara (%12.8) göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır ($p=0.070$). YDYBÜ endikasyonları arasında preterm doğum (%30.4) ve sepsis (%25.0) olan bebeklerde metildopa kullanım oranları daha yüksek olmasına rağmen genel karşılaştırmada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.160$).

Tablo 12. DMAH, aspirin ve metildopa kullanımına göre abort sayısı, Apgar skorları ve doğum ağırlığı kıyası

Değişken	Abort (Medyan [Q_1–Q_3])	Apgar 0 (Medyan [Q_1–Q_3])	Apgar 5 (Medyan [Q_1–Q_3])	Doğum ağırlığı (Ort ± SS)
DMAH kullanımı				
Yok (n=305)	0.0 [0.0–1.0]	8.0 [7.0–8.0]	9.0 [8.0–9.0]	2833.84 ± 779.50
Var (n=14)	0.5 [0.0–2.0]	7.0 [6.0–8.0]	8.0 [7.0–9.0]	2396.93 ± 1097.42
Test	U=1536.5	U=2569.5	U=2847.0	t=2.011
p-değeri	0.0259*	0.1545	0.0135*	0.0452*
Aspirin kullanımı				
Yok (n=288)	0.0 [0.0–1.0]	8.0 [7.0–8.0]	9.0 [8.0–9.0]	2833.40 ± 781.00
Var (n=31)	0.0 [0.0–1.0]	7.0 [5.5–8.0]	9.0 [7.5–9.0]	2640.65 ± 945.68
Test	U=4211.0	U=5283.0	U=5056.5	t=1.278
p-değeri	0.5154	0.0633	0.1551	0.2023
Metildopa kullanımı				
Yok (n=267)	0.0 [0.0–1.0]	8.0 [7.0–8.0]	9.0 [8.0–9.0]	2851.06 ± 747.38
Var (n=52)	0.0 [0.0–1.0]	7.0 [6.0–8.0]	9.0 [7.0–9.0]	2627.79 ± 1011.47
Test	U=6398.0	U=8197.5	U=7959.0	t=1.851
p-değeri	0.2615	0.0224*	0.0503	0.0651

*t: Bağımsız örneklemler t testi; U: Mann Whitney U testi; *:p<0,05*

İlaç kullanımı ile abort sayısı, Apgar skorları ve doğum ağırlığı arasındaki ilişkiler incelendiğinde, en belirgin farklılıklar DMAH grubunda ortaya çıkmıştır. DMAH kullanan olgularda abort sayısı daha yüksek (medyan 0.5 [0.0–2.0] vs. 0.0 [0.0–1.0]; p=0.026), Apgar 5. dakika skorları daha düşük (8.0 [7.0–9.0] vs. 9.0 [8.0–9.0]; p=0.014) ve doğum ağırlığı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (2396.9±1097.4 g vs. 2833.8±779.5 g; p=0.045). Apgar 0. dakika skorunda ise fark gözlenmemiştir (p=0.155). Aspirin kullanımı ile değerlendirilen değişkenler arasında anlamlı fark bulunmamıştır; aspirin kullananlarda Apgar 0. dakika skorlarının daha düşük (7.0 [5.5–8.0]) eğilim göstermesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.063). Metildopa kullananlarda ise yalnızca Apgar 0. dakika skoru daha düşük saptanmıştır (7.0 [6.0–8.0] vs. 8.0 [7.0–8.0]; p=0.022), ancak abort, Apgar 5 ve doğum ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 13. Preeklempsi öyküsü olanlarda DMAH veya aspirin kullanımına göre kronik hastalık durumunun, maternal faktörlerin ve neonatal faktörlerin kıyası

	DMAH veya aspirin kullanımı			
Değişken	**Kullanım Yok n (%)**	**Kullanım Var n (%)**	**Toplam n (%)**	**p-değeri**
Doğum şekli				
Normal	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (25.0)	0.3473 [a]
Sezaryen	5 (33.3)	10 (66.7)	15 (75.0)	
YDYBÜ ihtiyacı				
Var	2 (20.0)	8 (80.0)	10 (50.0)	0.1698* [a]
Yok	6 (60.0)	4 (40.0)	10 (50.0)	
YDYBÜ endikasyonu				
Hipoglisemi	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0.1381 [b]
Preterm	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (40.0)	
Sepsis	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (10.0)	
Solunum	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (40.0)	

a: Fisher Exact testi; b: Olabilirlik oranı test; *:p<0,01

Preeklampsi öyküsü olan 20 hasta üzerinden yapılan alt grup analizinde, DMAH veya aspirin kullanımı ile doğum şekli, YDYBÜ ihtiyacı ve YDYBÜ endikasyonları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Sonuçlar, tüm değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermektedir. Doğum şekli açısından, ilaç kullananlarda sezaryen oranı daha yüksek olmasına rağmen (%83.3 vs. %62.5), fark anlamlı değildir (Fisher p=0.347). YDYBÜ ihtiyacı olan bebeklerde ilaç kullanım oranı %80.0 iken, YDYBÜ ihtiyacı olmayanlarda bu oran %40.0 bulunmuş, fark dikkate değer olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Fisher p=0.170, OR=6.0). YDYBÜ endikasyonları incelendiğinde, özellikle preterm doğan (n=4) ve solunum

sıkıntısı olan (n=4) olguların çoğunda ilaç kullanıldığı görülmektedir; ancak örneklem küçüklüğü nedeniyle istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır (LR p=0.138).

Tablo 14. Preeklampsi öyküsü olan gebelerde DMAH veya aspirin kullanım durumuna göre obstetrik bulgularının ve laboratuvar bulgularının kıyası

Değişken	DMAH/Aspirin Kullanan (n=12) Ort ± SS	DMAH/Aspirin Kullanmayan (n=8) Ort ± SS	Test (t)	p-değeri
Doğum haftası	34.92 ± 3.09	36.88 ± 1.25	-1.692	0.1080
Apgar 0	7.00 ± 1.28	7.12 ± 0.99	-0.233	0.8184
Apgar 5	8.33 ± 1.07	8.50 ± 0.93	-0.359	0.7241
Doğum ağırlığı (g)	2663.33 ± 984.26	3086.88 ± 608.16	-1.082	0.2937
Giriş hemoglobin	11.53 ± 1.50	10.97 ± 1.33	0.839	0.4124
Giriş platelet	180.08 ± 77.16	313.25 ± 107.03	-3.243	0.0045*
Çıkış hemoglobin	9.93 ± 1.54	9.49 ± 0.73	0.743	0.4669
Çıkış platelet	181.42 ± 59.06	279.38 ± 93.26	-2.890	0.0097*

*t: Bağımsız örneklemler t testi; *:p<0,01*

Preeklampsi öyküsü olan gebelerde DMAH veya aspirin kullanımına göre obstetrik ve laboratuvar bulgularında genel olarak benzerlik gözlenmektedir. Doğum haftası, Apgar 0 ve 5. dakika skorları, doğum ağırlığı ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır (tümü p>0.05). Bununla birlikte, platelet değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. İlaç kullananlarda hem giriş platelet sayısı (180.1 ± 77.2) hem de çıkış platelet sayısı (181.4 ± 59.1), kullanmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla 313.3 ± 107.0 ve 279.4 ± 93.3; p=0.0045 ve p=0.0097).

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda Çalışmaya dahil edilen 319 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde, anne yaşının 18-52 arasında değiştiği ve ortalama yaşın 29.4±6.6 yıl olduğu görülmektedir. Preeklampsi için en önemli risk faktörleri arasında ileri anne yaşı yer almaktadır. Yapılan çalışmalar 35 yaş üstü gebelerde preeklampsi riskinin 1,2 kat, 40yaş üstü gebelerde ise 1,5 kat arttığını göstermiştir (98).

Çalışmamızda Vücut kütle indeksi (VKİ) değerlendirmesinde, ortalama VKİ'nin 31.8±4.9 kg/m² olduğu, minimum ve maksimum değerlerin sırasıyla 19.5 ve 57.7 kg/m² olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, çalışma popülasyonunun literatürle uyumlu olarak önemli bir kısmının obez kategorisinde (VKİ ≥30 kg/m²) yer aldığını göstermektedir. Gebelikte obezitenin preeklampsi ve gestasyonel diyabet gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir (119). Sağlıklı bir gebenin gebelikte 10-14kg alması normal kabul edilmektedir (120)

Çalışmamızda gebeler doğum haftası açısından değerlendirildiğinde ortalama doğum haftasının 36.8±3.0 (medyan: 37 hafta) olduğu belirlenmiştir. Doğum haftası dağılımı 24-41 hafta arasında değişmekte olup, preterm doğum oranının (<37 hafta) %22.8 olduğu, özellikle 36. haftada doğumların yoğunlaştığı (%13.8) saptanmıştır. Geç preterm dönem (34-36 hafta) doğumların %24.5 oranında gerçekleştiği, erken preterm (<34 hafta) doğumların ise %10.3 olduğu tespit edilmiştir. Bu durum literatür ile uyumludur. Preeklampsi hastalarında yapılan çalışmalarda ortalama doğum haftasının sağlıklı gebeliklere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu gösterilmiştir (121).

Bizim çalışmamızda hastaların %63.3'ünde (n=202) herhangi bir kronik hastalık bulunmazken, %36.7'sinde (n=117) en az bir kronik hastalık mevcuttur. En sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%19.7, n=63), gestasyonel diyabet (%7.5, n=24), tiroid hastalıkları (%5.6, n=18), astım (%1.9, n=6) ve diabetes mellitus (%1.9, n=6) olarak belirlenmiştir. Literatürde de bulgularımızla uyumlu olarak preeklampsinin gestansiyon hipertansiyon, gestasyonel diyabet ve tiroit hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Saudan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gestasyonel hipertansiyonun preeklampsi gelişimi açısından risk teşkil ettiği gestasyonel hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %10 ila 25'inde preeklampsi

geliştiği tespit edilmiştir (122). Braham ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada kronik hipertansiyonu olan hastalarda gelişen preeklampsinin erken doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve perinatal ölümle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (123). Khadir ve arkadaşları gestasyonel diyabetin sağlıklı gebelere oranla preeklampsili hastalarda daha sık olduğunu göstermiştir (124). Mistry ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik inceleme tüm çalışmalar GDM ile PE arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (125). Yapılan başka bir çalışma ile de hipotiroidili hastaların olmayanlara oranla preeklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir (126).

Bizim çalışmamızda hastaların %41.4'ünün (n=132) primigravida olduğu, ortalama gravida sayısının 2.5±1.7 (aralık: 1-8, medyan: 2) olduğu görülmüştür. Parite açısından hastaların yarısının (%50.2, n=160) nullipar olduğu, ortalama parite sayısının 1.0±1.3 (aralık: 0-6, medyan: 0) olduğu saptanmıştır. ≥3 doğum yapan hasta oranı %10.2 olarak belirlenmiştir. Nulliparite, nedeni net olmamakla birlikte preeklampsi için en yaygın predispozan faktördür (RR 2.1, 95% CI 1.9-2.4) (127).

Doğum şekli dağılımında sezaryen oranının %68.0 (n=217) ile belirgin yüksek olduğu, normal vajinal doğum oranının %32.0 (n=102) olduğu görülmüştür. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Yapılan çalışmalar preeklampsi sıklığı arttıkça sezaryen oranlarında artış olduğunu göstermektedir (128). Sukopan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada preeklampsilerin sezaryen oranı sağlıklı gebelere oranla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (129).

Bizim çalışmamızda beklenmedik şekilde gebelikte aspirin kullanımı YDYBÜ ile anlamlı ilişki göstermiştir (p=0.048). Aspirin kullananların %64.5'inde YDYBÜ gereksinimi gözlenirken, kullanmayanlarda bu oran %44.1'de kalmıştır. Hastaneye başvuru ve aspirin kullanımına ilişkin verileri bulunan 42 katılımcı arasında, %31.0'ı (n=13) ilk trimesterde hastaneye başvurmuş, %26.2'si (n=11) ise 16. haftadan önce aspirin başlanmıştır. Yapılan çalışmalar preeklampsi gelişme riski yüksek gebelerde düşük doz aspirin tedavisinin 16.hafta öncesinde başlandığında preeklampsiyi %50 oranında önlediğini; 16.hafta sonrasında başlandığında bu oranın %20'ye düştüğünü göstermektedir (130).

Ayrıca, 16. gebelik haftası öncesinde başlanılan aspirin profilaksisinin preterm preeklampsi riskini, term preeklampsiden ve ağır preeklampsiyi de hafif preeklampsiden daha anlamlı oranda azaltığı belirlendi yine aynı çalışmada aspirinin 16.gebelik haftasından önce başlandığında şiddetli preeklampsi ve IUGR risklerini anlamlı derece azalttığı16 gebelik haftası sonrasında başlanılan aspirin profilaksisinin ise preeklampsi riskini az oranda azalttığı, ağır preeklampsi ve FGK risklerinde ise anlamlı değişikliğe neden olmadığı belirlendi (131). Yapılan bir çalışmalarda profilaksi amaçlı aspirin başlanan gebelerin %50'sinde aspirin direnci olduğu saptanmış bu durum aspirin dozu, hasta uyumu, genetik polimorfizmler, ilaç etkileşimi ile açıklanmıştır (132, 133, 134, 135, 136). Bizim çalışmamızda ortalama VKİ'nin 31.8±4.9 kg/m² olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar obezitenin de inflamatuar süreçleri tetikleyerek aspirin direncine yol açabildiğini göstermiştir. Artmış vücut yağ oranı ve total vücut su hacmi, ilacın dağılım hacmini genişleterek plazma konsantrasyonlarını seyreltebilir. Ayrıca, obez bireylerde gastrointestinal absorbsiyon hızı değişebilir ve bu da biyoyararlanımı azaltabilir. Karaciğerdeki sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesindeki artış ise aspirinin presistemik metabolizmasını hızlandırarak sistemik etkisini azaltabilir. Bu bağlamda, obez gebelerde daha yüksek aspirin dozlarının veya alternatif antitrombotik stratejilerin değerlendirilmesi gerektiği literatürde de vurgulanmaktadır (137, 138). Literatürdeki iki farklı çalışmadan birinde 16.hafta öncesi başlanan düşük doz aspirinin IUGR riskini azalttığı gösterilmiş ancak diğer çalışmada plaseboya göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (139, 140). Mevcut literatürde de aspirin direncinin aspirin tedavisine suboptimal yanıtla ilişkili olduğu ve bu durumun erken doğum dahil olmak üzere advers obstetrik sonuçların sıklığını artırabileceği bildirilmiştir (132). Literatürde aspirin profilaksisinin etkinliğini arttırmaya yönelik başlıca öneriler olarak, hastaların farmakogenetik profillerinin belirlenmesi, platelet fonksiyon testlerinin yapılması ve gebe tedavi uyumunun özenle takip edilmesi yer almaktadır (141,137 ,142). Bu durum çalışma grubumuzun obezite oranının yüksek olması bununla ilişkili olarak aspirin dirençlerinin olabileceği ve aspirin başlangıcının ağırlıklı olarak 16.hafta üzerinde olması nedeniyle efektif olamadığını düşündürmektedir.

Preeklampsi öyküsü olan gebelerde DMAH veya aspirin kullanımına göre İlaç kullananlarda hem giriş platelet sayısı (180.1 ± 77.2) hem de çıkış platelet sayısı (181.4

± 59.1), kullanmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla 313.3 ± 107.0 ve 279.4 ± 93.3; p=0.0045 ve p=0.0097).

Literatürde Hb ve platelet sayısı ortalaması PE şiddetiyle azalmış ve istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (143).

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak bu çalışmada preeklampsi hastalarında sezaryen oranının yüksek olduğu (%68.0) tespit edilmiştir. Çalışmadaki hasta popülasyonunun VKİ'lerinin 31.8±4.9 kg/m² olduğu görülmüştür. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta grubunun büyük çoğunlukta obez olduğunu göstermektedir. Literatürde beklenilenin aksine aspirin kullananların %64.5'inde YDYBÜ gereksinimi gözlenirken, kullanmayanlarda bu oran %44.1'de kalmıştır ve durum istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (p=0.048). bu durum aspirin kullanımının yenidoğan sonuçlarını olumsuz etkilediğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda ilk trimester hastaneye başvuru ve aspirin kullanımına ilişkin verileri bulunan 42 katılımcı arasında, %31.0'ı (n=13) ilk trimesterde hastaneye başvurmuş, %26.2'si (n=11) ise 16. haftadan önce aspirin kullanmıştır.

Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda obezitenin ve diğer birçok faktörün aspirin direncine sebep olabileceği ve preeklampsi için profilaksi planlanıyorsa literatürde önerildiği gibi gebeliğin 16.haftasından önce başlanılması gerektiği düşünülmektedir. Preeklampsinin önlenebilmesi için aspirin profilaksisi öncesi aspirin direnci varlığının araştırılmasının bu noktada yardımcı olabileceği ve bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKÇA

1. J. M. Roberts et al., “Care plan for individuals at risk for preeclampsia: shared approach to education, strategies for prevention, surveillance, and follow-up,” Am J Obstet Gynecol, vol. 229, no. 3, pp. 193–213, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.ajog.2023.04.023.
2. D. L. Rolnik et al., “ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia,” Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, vol. 50, no. 4, pp. 492–495, Oct. 2017, doi: 10.1002/uog.18816.
3. Avula, V., Thakkar, A., & Sharma, G. (2023). Preeclampsia: Effects on Cardiovascular Outcomes. In Contemporary Topics in Cardio-Obstetrics (pp. 157-195). Cham: Springer International Publishing
4. D. L. Rolnik et al., “Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia,” New England Journal of Medicine, vol. 377, no. 7, pp. 613–622, Aug. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
5. L. Duley, “The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia,” Seminars in Perinatology, vol. 33, no. 3. pp. 130–137, Jun. 2009. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
6. Kuklina, E. V., Ayala, C., & Callaghan, W. M. (2009). Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. Obstetrics & Gynecology, 113(6), 1299-1306.
7. Zuspan Frederick P: Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. Chapter 11. St Louis: Mosmy, 1992.
8. Van Oppen ACA, Van Der Tweel I, Alsbach GPJ, et al. A longitudional study of maternal hemodynamics during pregnancy. Obstet Gynecol 1996; 88: 40-6.
9. Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamic and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. In: Elkayam U, Gleicher N (eds). Cardiac Problems in Pregnancy. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1998: 3-20.
10. Duvekot JJ, Peeters LLH. Renal hemodynamics and volume hemostasis in pregnancy. Obstet Gynecol Survey 1994; 49: 830-9.

11. Itoh H, Sagawa N, Mori T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol 1993; 82: 71-7.
12. Podjarny E, Mandelbaum A, Bernheim J. Does nitric oxide play a role in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension? Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1527-40
13. Norwitz ER. "Eclampsia". In: Up To Date 2017 (online). Available from: www.UpToDateInc.com/card INTERNET. Accessed 2025 May 16.
14. Roberts JM. Hypertension in Pregnancy. The American Collage of Obstetricians and Gynecologists 2012-2013.
15. August P, Sibai BM. "Preeclampsia: Clinical Features and Diagnosis". Up To Date 2017 (online). Available from: www.UpToDateInc.com/card INTERNET. Accessed 2025 May 15.
16. Walker, JJ. (2000) Pre-eclampsia. Lancet. 7;356(9237):1260-5.
17. Phipps, E., Prasanna, D., Brima, W., and Jim, B. (2016). Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 11(6), 1102–1113.
18. Khan, KS., Wojdyla, D., Say, L., Gülmezoğlu, AM., Van Look, PFA. (2006) . WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet .367: 1066–74.
19. Long, Q., Oladapo, O. T., Leathersich, S., Vogel, J. P., Carroli, G., Lumbiganon, P., ... & Mugerwa, K. (2017). Clinical practice patterns on the use of magnesium sulphate for treatment of pre-eclampsia and eclampsia: a multi-country survey. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 124(12), 1883-1890.
20. Bilano VL.,Ota, E., Ganchimeg, T., Mori,nR., and Souza, JP. (2014) Risk factors of preeclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondaryanalysis, PLoS One. 21;9(3).
21. Yanık, F. (2014) Preeklampside Yeni Gelişmeler.TJOD Mayıs 2014, Malatya. www.tjod.org/wp.../2014/07/2014-Mayıs-TJOD-Preeklampside-yeni-gelişmeler, (Erişim Tarihi; 23 mayıs 2025).

22. Rodriguez, AAM., Vellisca, MAB. (2007) Management of eclampsia in the prehospital setting. Emerg Med J., 24(7): 504.
23. Ghulmiyyah, L. and Sibai, B. (2012) Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia, Seminars in Perinatology, 36:1, pp. 56–59.
24. Selçuk, SN., Yurdakök, M. (2015) Preeklamptik anne bebekleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.58: 110-122.
25. MacGillivray I: Pleeclampsia: the hypertensive disease of pregnancy. Phidalphia, WB Saunders, 1983.
26. Kovo, M., Schreiber, L., Bar, J. (2013). Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications. Thromb Res. 131 Suppl 1:18-21.
27. Furuya, M., Ishida, J., Aok, I., Fukamizu, A. (2008) . Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy-induced hypertension. Vasc Health Risk Manag. 4(6):1301-13
28. Friedman SA: Preeclampsia: an imbalance in placental pros tacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 161:1605,1989.
29. Gant NF, Daley GI, Chand S: A study of angiotensin-!! pressor response throughout primigravid pregnancy. J Clin Invest 52:2682, 1973.
30. Ferris TF: Prostanoids in normal and hypertensive pregnan cy. In: Rubin PC, ed. Handbook of hypertension: hypertension in pregnancy. Vol 10. New York: Elsevier, 102, 1988.
31. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypetensive disorders of pregnancy. J Neurol Neorosurg Psychiatr 1988; 51: 416-421.
32. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. Deutsches Ärzteblatt International 2009; 106(45): 733-738.
33. Airoldi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2007; 62: 117-124
34. Stirrat GM: The immunology of hypertension in pregnancy. In: Sharp F, Symonds EM. eds. Hypertension in Pregnancy. Itha ca, NY: Perinatology PRess, 249,1987

35. Den Ouden M, Cohen-Ovcrbeck TE, Wladiiniroff JW: Ute rine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 97:716-719, 1990.
36. Fitzgerald DJ, Rocki W, Murray M, Mayo G: Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. Lancet 335:751-754, 1990.
37. Rote NS: The immune response. In: Scott JR, Rote NS, eds. Immunology of obstetrics and gynecology. Norwalt, CT: Appleton-Ceniury-Crofts, 27k, 1985.
38. Greer IA, Butterworth B, Liston WA: Neutrophil activation in PIH: localisation to the placental bed. Proceedings VII World Congress of Hypertension in Pregnancy, Perugia, Italy, p. 276, 1990.
39. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relax ing factor. Nature 327, 524,1987.
40. Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, van Kamp GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstricotr peptide endothelin in severe preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 40: 215-220
41. Weiner C, Hdez M, Chestnut D, Wang JP, Herrig J. The interaction between serotonin and angiotensin II in the chronically instrumented guinea pig and its alteration by indomethacin. Am J Obstet Gynecol 1987 Apr; 156(4): 869-875.
42. Inayatulla A, Chemtob S, Nuwayhid B, Varma DR. Responses of placental arteries from normotensive and preeclamptic women to endogenous vasoactive agents. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 869-874.
43. Lee ES, Oh MJ, Jung JW, Lim JE, Seol HJ, Lee KJ, Kim HJ. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble FLT- 1 in pregnancies complicated by preeclampsia. J Korean Med Sci 2007 February; 22(1): 94-98.
44. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. Clin Obstet Gynecol 1992; 35: 317-357.
45. AbdAlla S, Luther H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhance angiotensin II responsiveness. Nat Med 2001; 7: 1003-1009. [PubMed: 11533702]

46. Jaffa EA: Endothelial cells. In: Gallin JI, Goldstein IM, Synderman R, eds. Inflammation: basic principles and clinical corre lates. New York: Raven, 559, 1988.
47. Pinto A, Sorrcntino R, Sorrcntino P, Biondi A: Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. Am JObstet Gynecol 164:507-513, 1991.
48. Robertson WB, Khong TY: Pathology of the uteroplacental bed. In: Shapp F, Seymonds EM. eds. Hypertension in Pregnancy. Ithaca, NY: Perinatology Press, 101, 1987.
49. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM: Preeclampsia is as sociated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. Am J Obstet Gynecol 159:908, 1988.
50. Scholtes MC, Gerretsen G, Haak HL. The factor VIII ratio in normal and pathological pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1983; 16: 89-95
51. Cunnigham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. N Eng Med 1992; 326: 927-932.
52. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. J Matern Fetal Neonatal Med 2008;21(1):9-23.
53. Escudero C, Sobrevia L. A hypothesis for preeclampsia: adenosine and inducible nitric oxide synthase in human placental microvascular endothelium. Placenta 2008;29(6):469- 83.
54. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y, Masumoto A, Inoue S, Akahori Y, et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. BJOG 2010;117(3):314-20.
55. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancyrelated mortality from preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001;97(4):533-8.

56. Zhao W, Qiao J, Zhang Q, Zhao Y, Chen Q. Levels of antiangiogenic factors in preeclamptic pregnancies. Growth Factors 2010;28(4): 293-8.
57. Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira EC, et al. [Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes?]. Rev Bras Ginecol Obstet 2010;32(12):584-90.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preeclampsia. ACOG Technical Bulletin no:91.1986.
59. Duley, L., Henderson-Smart, D. J., & Chou, D. (2010). Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews, (10).
60. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. Semin Perinatol 2006; 30: 16-19.
61. Feeney JG, Scott JS: Preeclampsia and changed paternity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 11:35, 1980.
62. Klonoff-Cohen HS, Sawitz DA, Cefalo RJ: An epidemiolog ic study of contraception and preeclampsia. JAMA 262:3143, 1989.
63. Cooper DW: Immunological relationships between mother and conceptus in man. In: Heam JP. eds. Immunological aspects of reproduction and fertility control. Lancaseter, UK: MTP PRess, 33,1980.
64. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT: Genetic and fa milial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. Br J Obstet Gynaecol 97:762-769, 1990
65. Johnson N, Moodley J, Hammond MG: HLA Status of the fetus bom to African women with eclampsia. Clin Exp Hypertens Pregnancy 89:311-321,1990.
66. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. Current atherosclerosis reports 2014; 16(3), 1-11.
67. PRECOG: Pre-Eclampsia Community Guideline 2004. http:// action-on-pre-eclampsia.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/PRECOG-Community-Guideline.pdf.
68. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclempsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced

ascorcic acid, α-tocopherol and beta-carotene in women with preeclampia. Am J Obstet Gynecol 1994;171(1):150-7

69. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 1992;327(10):733-4
70. Hall DR.Abruptio Placentae and Dissminated Intravascular Coagulopathy. Semin Perinatol 2009;33:189- 195.
71. Pitaphrom Amornrath, Sukcharoen Nares. Pregnancy outcomes in placental abruption - PubMed. J Med Assoc Thai. 2006; 89(10):1572–8. [PubMed | Full Text]
72. Williams Obstetrik Basım Kasım 2015; 793-795
73. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, et al. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:960
74. Levi, M. (2005). Disseminated intravascular coagulation: What's new?. Critical care clinics, 21(3), 449-467.
75. Franchini M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: an update. Clin Lab. 2005; 51: 633-9.
76. Weinstein, L. (1982). Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology, 142(2), 159-167.
77. Baxter, J. K., & Weinstein, L. (2004). HELLP syndrome: the state of the art. Obstetrical & gynecological survey, 59(12), 838-845.
78. Rath, W., Faridi, A., & Dudenhausen, J. W. (2000). HELLP syndrome.
79. Redman, C. W., Bonnar, J., & Beilin, L. J. (1978). Early platelet consumption in pre-eclampsia. Br Med J, 1(6111), 467-469.
80. Stubbs, T. M., Lazarchick, J., Van Dorsten, J. P., Cox, J., & Loadholt, C. B. (1986). Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology, 155(2), 263-265.
81. Sibai, B. M. (2004). Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstetrics & Gynecology, 103(5 Part 1), 981-991.

82. Audibert, F., Friedman, S. A., Frangieh, A. Y., & Sibai, B. M. (1996). Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. American journal of obstetrics and gynecology, 175(2), 460-464.
83. Barton, J. R., & Sibai, B. M. (2004). Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clinics in perinatology, 31(4), 807-833.
84. Magann, E. F., Perry Jr, K. G., Meydrech, E. F., Harris, R. L., Chauhan, S. P., & Martin Jr, J. N. (1994). Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). American journal of obstetrics and gynecology, 171(4), 1154-1158.
85. Onrust, S., Santema, J. G., & Aarnoudse, J. G. (1999). Pre-eclampsia and the HELLP syndrome still cause maternal mortality in the Netherlands and other developed countries; can we reduce it?. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 82(1), 41-46.
86. Vidaeff, AC., Carroll, MA., Ramin, SM. (2005). Acute hypertensive emergencies in pregnancy. Crit Care Med. 33(10 Suppl):S307-12.
87. Zhang J, Meikle s., Trumble A. Severe maternal morbidity associated hypertensive disorders in pregnancy in the Unitad States. Hypertens Pregnancy 2003; 22:203-12.
88. English, FA., Kenny , FA., McCarthy, FP. (2015) Risk factors and effective management of preeclampsia. Integrated Blood Pressure Control. 8:7-12.
89. Al-Jameil, N., Khan, FA., Khan, MF. and Tabassum, H. (2014) A Brief Overview of Preeclampsia, J Clin Med Res. 6(1): 1–7.
90. NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Natl Inst Heal Care Excell 2019; 77: S1e22.
91. Karahan, H. T., Karahan, E., & Tanoğlu, A. (2022). Gestasyonel hipertansiyon ve güncel tedavi yaklaşımları. Journal of Medicine and Palliative Care, 3(2), 122-127.
92. Liu S, Chan WS, Ray JG, et al. Stroke and cerebrovascular disease in pregnancy: incidence, temporal trends, and risk factors. Stroke 2019; 50: 13-20.

93. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP clas-sification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hyper-tension 2018; 72: 24-43.
94. Beech A, Mangos G. Management of hypertension in pregnancy. Aust Prescr 2021; 44: 148-152.
95. Watson K, Broscious R, Devabhakthuni S, Noel ZR. Focused update on pharmacologic ma-nagement of hypertensive emergencies. Curr Hypertens Rep 2018; 20: 56.
96. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2020; 223: 525-37.
97. Padda J, Khalid K, Colaco LB, et al. Efficacy of magnesium sulfate on maternal mortality in eclampsia. Cureus 2021; 20: e17322.
98. ACOG. ACOG practice bulletin no 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2019; 133: 1-25.
99. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-Kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. BMC Pregnancy Childbirth 2013; 5; 13: 34
100. Jacobsen, A. F., Qvigstad, E., & Sandset, P. M. (2003). Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 110(2), 139-144
101. GÖKCAN, G., MÜDERRİSOGLU, C., GÖKCAN, B., & POLAT, H. (2009). Gebelikte Antikoagülan Tedavi. İstanbul Tıp Dergisi, 1, 91-93
102. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of anticoagulants during pregnancy. Chest 1989; 95 (Suppl 2): 156-60.
103. Makris M., Hough R. E., Kitchen S., Poor reversal of low ınalecular weight heparİn by protamine. Br J Haematol 2000 108: 884-5.
104. Bussey H., Francis J. L., Heparin Consensus Group. Heparin overview and issues. Pharmacotheraphy 2004 24: pp 103 -7. Abstract

105. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. Am J Obstet Gynecol, 2022;226(2S):S1108- S1119.

106. ACCP Konferansı Antitrombotik ve Trombolitik Tedavi 2004

107. Villar MA, Sibai BM: Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in#systolic or diastolic blood pressure during third trimester. Am J Obstet Gynecol 160:419-23, 1989.

108. Reiss RE, O'Shaughnessy RW, Quilligan TJ, Zuspan FP: Retrospective comparison of blood pressure course during pree clamptic and matched control pregnancies. Am J Obstet Gynecol 156:894-8, 1987.

109. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am. J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-75

110. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 202-3.

111. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2005; 88: 265-70.

112. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 46.e1-e5.

113. Elder MG, de Swiet M, Robertson A, et al: Low-dose aspi rin in pregnancy. Lancet 1:410, 1988.

114. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, et al: Lowdose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre eclampsia in angiotensin-sensitive premigravidae. Lancet 1:1-3, 1986.

115. Brownfoot F, Rolnik DL Prevention of preeclampsia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2024;93: 10248

116. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. Prenat Diagn, 2014:34; 642–648

117. Ninan K, Ali R, Morfaw F,McDonald SD.Prevention of pre-eclampsia with aspirin: A systematic review of guidelines and evaluation of the quality of recommendation evidence. Int J Gynecol Obstet, 2023;161:26–39

118. Mone F, Mulcahy C, McParland P, et al.Trial of feasibility and acceptability of routine lowdose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. BMJ Open, 2018;8:e022056

119. Brewster C, Lim CC, Mahmood T. Obesity and preeclampsia. Handbook of Obesity in Obstetrics and Gynecology. 2023 Jan 1;323–30.

120. Samur G. Obezite ve Gebelik 2nd ed. Ankara; 2012. 7–11 p.

121. Wadhwani N, Dangat K, Randhir K, Poddar A, Joshi P, Pisal H, et al. Longitudinal Assessment of Calcium and Magnesium Levels in Women with Preeclampsia. Biol Trace Elem Res. 2023;201(7):3245-55.

122. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1998;105(11):1177-84.

123. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2014;348:g2301.

124. Khadir F, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Shakiba E, Naseri R. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Hypothyroidism, and Gene Variants (Keap1 Rs11085735) in Patients with Preeclampsia. Rep Biochem Mol Biol. 2022;11(3):493-501

125. Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, Kaur K, Shamim AA, Puthussery S. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review. Endocrinol Diabetes Metab. 2021;4(4):e00285.

126. Su X, Liu Y, Li G, Liu X, Huang S, Duan T, et al. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:777152.

127. K. Duckitt and D. Harrington, “Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies,” British Medical Journal, vol. 330, no. 7491. pp. 565–567, Mar. 12, 2005. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0

128. 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

129. Sukonpan K, Phupong V. Serum calcium and serum magnesium in normal and preeclamptic pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2005;273(1):12-6.

130. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013; 41(5):491–9

131. Roberge S, Giguere Y, Villa P et al.Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Perinatol, 2012;29(7):551–6.

132. Navaratnam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? BJOG. 2016 Aug 1;123(9):1481–7.

133. Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2- independent pathway: A 700-patient study of aspirin resistance. Circulation. 2006 Jun;113(25):2888–96.

134. Sane DC, Mckee SA, Malinin AI, Serebruany VL. Frequency of Aspirin Resistance in Patients With Congestive Heart Failure Treated With Antecedent Aspirin. Am J Cardiol. 2002 Oct 15;90:893–5.

135. Navaratnam K, Alfirevic A, Jorgensen A, Alfirevic Z. Aspirin nonresponsiveness in pregnant women at high-risk of pre-eclampsia. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2018 Feb 1;221:144–50.

136. Caron N, Rivard GÉ, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, et al. Lowdose ASA Response Using the PFA-100 in Women With High-risk Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2009 Nov 1;31(11):1022–7.

137. Boelig RC, Kaushal G, Rochani A, McKenzie SE, Kraft WK. Aspirin pharmacokinetics and pharmacodynamics through gestation. Am J Obstet Gynecol. 2024 Sep 1;231(3):344.e1-344.e16.

138. Visagie JL, Aruwajoye GS, van der Sluis R. Pharmacokinetics of aspirin: evaluating shortcomings in the literature. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Aug 2;20(8):727–40.

139. Roberge S, Odibo AO, Bujold E. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. Clin Lab Med. 2016 Jun 1;36(2):319–29.

140. Rolnik DL, Syngelaki A, O'Gorman N, Wright D, Nicolaides KH, Poon LC. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effects of aspirin on maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and placental growth factor trajectories in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2024 Sep 1;231(3):342.e1-342.e9.

141. Hernandez F, Chavez H, Goemans SL, Kirakosyan Y, Luevano CD, Canfield D, et al. Aspirin resistance in pregnancy is associated with reduced interleukin-2 (IL2) concentrations in maternal serum: Implications for aspirin prophylaxis for preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2024 Sep 1;37.

142. Vinogradov R, Boag C, Murphy P, McGeeney D, Kunadian V, Robson SC. Aspirin non-response in pregnant women at increased risk of preeclampsia European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2020 Nov 1;254:292–7.

143. Mohamed RA, Ali IA. Role of neutrophil / lymphocyte ratio, uric acid / albumin ratio and uric acid / creatinine ratio as predictors to severity of preeclampsia. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):763.