T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİ HASTALARINDA PROTEİNÜRİ MİKTARI VE PROTEİNÜRİNİN BAŞLADIĞI GEBELİK HAFTASI İLE MATERNAL, FETAL SONUÇLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esra SAKARSU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ – 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

KOCAELİ ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİ HASTALARINDA PROTEİNÜRİ MİKTARI VE PROTEİNÜRİNİN BAŞLADIĞI GEBELİK HAFTASI İLE MATERNAL, FETAL SONUÇLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esra SAKARSU

Tez Danışmanı:
Dr. Öğretim Üyesi Emre SERTEL

Yardımcı Tez Danışmanı:

Op. Dr. Gökçe Naz Küçükbaş Özönder

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ – 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, destek ve rehberliğini her zaman yanımda hissettiğim, birçok konuda fikir aldığım ve düşüncelerine büyük değer verdiğim, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalanma ayrıcalığını yaşadığım, mesleki ve insani anlamda bana ilham veren değerli canım hocam **Op. Dr. Arzu YAVUZ**'a,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim **Prof. Dr. İnan İlker ARIKAN**'a,

Tez sürecimde yanımda olan, bilgisi ve katkılarıyla bu çalışmanın gerçekleşmesinde rol oynayan tez danışmanım **Op. Dr. Emre SERTEL**'e ve her aşamada görüşlerine başvurduğum, insanlığı ve çalışkanlığıyla örnek aldığım sevgili canım ablam ve aynı zamanda tez danışmanım Op. **Dr. Gökçe Naz KÜÇÜKBAŞ ÖZÖNDER**'e,

Cerrahi eğitimimin en önemli parçalarından biri olan, deneyim ve becerilerini benimle paylaşan, vakalarda hayranlığımızı gizleyemediğimiz kıymetli abim **Op.Dr. Alparslan PULUR**'a; asistanlık sürecime katkılarından dolayı başta **Op Dr. İtibar EMİNLİ**, **Op Dr. Nazan KARADENİZ** ve emeği geçen tüm uzman doktorlarıma,

Bu zorlu süreci birlikte göğüslediğimiz, desteği ve arkadaşlığıyla her zaman yanımda olan, meslektaşım, eşkıdemim ve canım dostum Dr. **Tuğba HÜNER**'e,

Kıdemli olarak her zaman örnek aldığım, dostluğu ve profesyonelliğiyle bana yol gösteren canım arkadaşım **Op. Dr. Bahadır DEMİRLİ**'ye; insan sevgisiyle bizi her zaman motive eden kıdemlim **Op.Dr.Oktay ŞAHİN**'e; disiplini ve çalışkanlığıyla örnek aldığım, kıymetli arkadaşım **Op.Dr.Refika GÜVENİLİR YILDIZ**'a; eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, dayanışma içinde olduğumuz; arkadaşlıkla, kardeşlikle yol aldığımız tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her daim yanımda olan, en büyük destekçim olan varlığı ve desteğiyle güç bulduğum, her zorluğu birlikte aştığımız; dualarıyla, sabrıyla ve sevgisiyle hep yanımda duran canım **ANNEM**'e; güçlü kadın olmanın gururunu yaşatan, dört kız kardeş olmanın en büyük şansım olduğunu düşündüren, kadın doğum asistanı olarak güçlü birer anne olma yolculuklarına şahitlik ettiğim sevgili ablalarım **Canan**, **Gülhan** ve **Nurdan**'a; onların gözümdeki en büyük neşesi, canım yeğenlerim **Yaman**, **Mert** ve **Deniz**'e,

Ve en büyük teşekkürüm, sevgisi, sabrı, anlayışı ve bana olan inancıyla her koşulda yanımda olan, bana benden daha fazla inanan, bu zorlu süreci birlikte göğüslediğim ve bana en çok güç veren eşim **Sevgili Ekin**'e...

TÜM KALBİMLE, **EN DERİN ŞÜKRANLARIMI SUNARIM.**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-I Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor

ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists

ALT Alanin Aminotransferaz

ARB Angiotensin Receptor Blocker

ASPRE Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention

AST Aspartat Aminotransferaz

BPP Biophysical Profile

BT Bilgisayarlı Tomografi

C/S Cesarean Section (Sezaryen Doğum)

CPD Cephalopelvic Disproportion (Baş-Pelvis Uyumsuzluğu)

CRL Crown-Rump Length (Baş-Popo Uzunluğu)

DIC Disseminated Intravascular Coagulation (Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma)

FBK Fetal Büyüme Kısıtlılığı

FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics

HELLP Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count

HYPITAT Hypertension and Pre-eclampsia Intervention Trial At Term

ISUOG International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

ISSHP International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

LDH Laktat Dehidrogenaz

MR Manyetik Rezonans

NICU Neonatal Intensive Care Unit (Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi)

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NSD Normal Spontan Doğum

NST Non-Stress Test

PIGF Placental Growth Factor

PLT Platelet (Trombosit)

SFLT-1 Soluble fms-like tyrosine kinase-1

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

VKİ Vücut Kitle İndeksi

WHO World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

YBÜ Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:Çalışmaya alınan tüm gebelerin demografik ve klinik özellikleri 28
Tablo 2: Tüm gebelerin proteinüri düzeyi ve doğum sonrası en yüksek maternal arteryal tansiyon değerlerine göre dağılımı.....29
Tablo 3: Çalışmaya alınan gebelerin nicel demografik verileri, laboratuvar bulguları, doğum sonuçları.....29
Tablo 4: Yirmidört saatlik idrardaki protein miktarına göre preeklamptik gebelerin nitel özelliklerinin karşılaştırılması 30
Tablo 5: Yirmidört saatlik idrardaki protein miktarına göre preeklamptik gebelerin nicel özelliklerinin karşılaştırılması 31
Tablo 6: Yirmidört Saatlik İdrarda Protein Miktarına (nefritik ve nefrotik) Göre Maternal ve Neonatal Sonuçların Karşılaştırılması 32
Tablo 7: Proteinüri Başlangıç Zamanına Göre Toplam Gebelik Süresi, Laboratuvar Bulguları ve Yenidoğan Sonuçlarının Karşılaştırılması 34
Tablo 8: Proteinüri Başlangıç Zamanına Göre Klinik Özellikler, Doğum Şekli, Tedavi ve Yenidoğan Sonuçlarının Karşılaştırılması 35

Grafik 1: Yirmidört saatlik idrarda proteinüri düzeylerine göre maternal prodromal bulgu saptanma oranı 34

İÇİNDEKİLER

ÖZET 1
ABSTRACT 3
1. GİRİŞ VE AMAÇ 5
2. GENEL BİLGİLER 6
2.1 İNSİDANS 7
2.2 PATOGENEZ 8
2.3 PREEKLAMPSİNİN BAŞLICA MATERNAL ETKİLERİ 9
2.4 PREEKLAMPSİ KLİNİĞİ 10
2.5 KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VE TANIDAKİ YERİ 11
2.6 LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME VE HİSTOPATOLOJİK BULGU 12
2.6.1 Laboratuvar Bulguları 12
2.6.2 Görüntüleme Bulguları 13
2.6.3 Histopatolojik Bulgular 14
2.7 DÜŞÜK DOZ ASPİRİN İLE PREEKLAMPSİ PREVENSİYONU 15
2.8 TIBBI İZLEM, DOĞUM ÖNCESİ YÖNETİM VE DOĞUM ZAMANLAMASI 17
2.8.1 Şiddetli Preeklampsi 18
2.8.2 Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsi 20
2.8.3 Süperempoze Preeklampsi 22
2.8.4 Kronik Hipertansiyon 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 24
3.1 ETİK ONAY VE ÇALIŞMA TASARIMI 24
3.2 KATILIMCI SEÇİMİ 25
3.3 TANIM VE TANI KRİTERLERİ 25
3.4 VERİ TOPLAMA SÜRECİ VE ÖLÇÜMLER 26
3.5 GRUPLAMA VE KARŞILAŞTIRMALAR 26
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ 27
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇLAR 43
7. KAYNAKLAR 44

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada, preeklampsi olgularında proteinüri miktarı ile başladığı gebelik haftasının anne ve bebek sonuçlarına etkileri araştırılmıştır. Proteinüri düzeyi nefrotik (≥3 g/24 saat) ve nefritik (<3g/24 saat) olmak üzere proteinüri başlangıcı ise, erken başlangıçlı (<34. gebelik haftası) ve geç başlangıçlı (≥34. gebelik haftası) olmak üzere preeklamptik gebelerin sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışma, proteinüri başlangıç zamanı ve miktarını birlikte ele alarak, proteinürinin preeklamptik gebelik sonuçlarına etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışma, retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmış olup, bu çalışma, 2023 Nisan-2025 Ocak ayları arasında Kocaeli Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takibi ve doğumu gerçekleşen 171 preeklamptik gebe üzerinde yürütülmüştür. Hastaların demografik ve klinik verileri analiz edilmiştir. Proteinüri miktarına göre nefritik (<3 g/24 saat) ve nefrotik (≥3 g/24 saat); başlangıç zamanına göre <34. hafta ve ≥34. hafta olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Değişkenler nicel ve nitel olmalarıyladağılımlarına göre uygun istatistiksel testlerle analiz edilmiş, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular:

Nefrotik proteinürisi olan olgularda gebelik süresi daha kısa; yenidoğan ağırlığı, boyu ve Apgar skorları daha düşüktür. Ayrıca bu grupta prodromal semptom, postpartum hipertansiyon ve şiddetli preeklampsi oranı nefritik gruba göre daha yüksektir. Yaş, vücut kitle indeksi, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trombosit sayısı(PLT), kreatinin düzeyleri ve doğum şekli gibi incelenen diğer parametrelerde proteinüri düzeyine göre anlamlı fark saptanmamıştır.
Proteinürisi <34. haftada başlayan olgularda gebelik süresi ve yenidoğan ölçümleri daha düşük, maternal kreatinin düzeyleri ve tansiyon regülasyonu için gerekli antihipertansif ihtiyacı geç başlayanlara göre daha yüksektir. Geç başlangıçlı proteinürili preeklamptik gebelerde şiddetli preeklampsi, sezaryen oranı ve yenidoğan Yenidoğan Bakım Ünitesi (YBÜ) ihtiyacı daha düşüktür. ALT, AST, PLT düzeyleri ve doğum şekli yönünden proteinüri başlangıç zamanına göre fark izlenmemiştir.

Sonuç:

Proteinüri düzeyi ve başlangıç haftası, preeklamptik gebelerin bazı maternal-fetal sonuçlarında anlamlı fark ile ilişkili bulunmuştur. Proteinürinin miktarı arttıkça ve başladığı

gebelik haftası küçüldükçe maternofetal olumsuz sonuçlarla olan ilişkisi artmaktadır. Klinik yaklaşımda, proteinüri miktar ve zamanının değerlendirilmesi, proteinürili preeklamptik gebe yönetiminde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: *başlangıç zamanı, gebelik sonuçları, preeklampsi, proteinüri, proteinüri miktarı*

ABSTRACT

Aim:

This study aimed to investigate the effects of the amount of proteinuria and the gestational week at which it begins on maternal and neonatal outcomes in preeclamptic pregnancies. Proteinuria was classified as nephrotic (≥3 g/24 hours) or non-nephrotic (<3 g/24 hours), and the onset of proteinuria was categorized as early (<34 weeks of gestation) or late (≥34 weeks). The study sought to evaluate the impact of both the amount and onset timing of proteinuria on the clinical course of preeclampsia.

Materials and Methods:

This retrospective cohort study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Kocaeli City Hospital, between 2023 and April 2025. A total of 171 pregnant women diagnosed with preeclampsia were included. Demographic and clinical data were analyzed. Patients were grouped based on proteinuria amount (non-nephrotic: <3 g/24h and nephrotic: ≥3 g/24h) and onset time (<34 weeks and ≥34 weeks). Appropriate statistical tests were applied according to the type and distribution of the variables. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results:

Patients with nephrotic-range proteinuria had shorter gestational durations and lower neonatal birth weight, length, and Apgar scores. Additionally, this group had higher rates of prodromal symptoms, postpartum hypertension, and severe preeclampsia. No significant differences were observed in age, body mass ındex, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, platelet count, creatinine levels, or mode of delivery based on proteinuria level.

Among cases with proteinuria onset before 34 weeks, gestational duration and neonatal measurements were lower, while maternal creatinine levels and antihypertensive treatment requirements were higher. In contrast, patients with late-onset proteinuria had lower rates of

severe preeclampsia, cesarean delivery, and neonatal intensive care unit (NICU) admission. No significant differences were found between the groups regarding ALT, AST, PLT levels, or delivery mode based on the timing of proteinuria onset.

Conclusion:

Both the level and onset time of proteinuria are significantly associated with certain maternal and neonatal outcomes in preeclamptic pregnancies. As the amount of proteinuria increases and the onset occurs earlier in gestation, the risk of adverse maternofetal outcomes rises. Therefore, evaluating the amount and timing of proteinuria may provide important guidance in the clinical management of preeclamptic patients.

Keywords: *onset time, preeclampsia, proteinuria, proteinuria level, pregnancy outcomes*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyonla birlikte proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize, gebeliğe özgü sistemik bir sendromdur. Maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan preeklampsi, klinik seyir bakımından heterojen özellikler gösterebilir. Bu farklılıklar, hastalığın başlangıç zamanı (erken/geç), proteinüri varlığı ve düzeyi, eşlik eden sistemik komplikasyonlar gibi birçok parametreye bağlıdır.

Proteinüri, preeklampsi tanısının klasik bileşenlerinden biridir ve böbrek tutulumu ile ilişkili özgül bir bulgu olarak kabul edilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, proteinüri varlığının ve miktarının preeklampsi yönetimindeki önemine bir kriter olup olmadığı tartışılmaktadır. Bazı rehberlerde tanı için zorunlu tutulmazken, bazı araştırmalar proteinüri miktarının maternal-fetal prognoz üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir.

Proteinürinin başladığı gebelik haftasının da hastalığın klinik gidişatını etkileyebileceği öne sürülmektedir. Erken dönemde başlayan proteinüri, genellikle daha ciddi plasental yetmezlik ve sistemik disfonksiyon ile ilişkilidir. Bu nedenle, proteinüri düzeyi ve başlangıç zamanı gibi parametrelerin, preeklampsi yönetiminde ve doğum zamanlamasının planlanmasında potansiyel belirleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bu araştırmanın amacı, preeklamptik gebelerde 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ile proteinürinin başladığı gebelik haftasının, maternal ve fetal sonuçlarla olan ilişkisini değerlendirmektir. Çalışmada proteinüri miktarı nefrotik(≥3g) olan olgular ile nefritik(<3g) olan olguların ve 34. Gebelik haftasından önce veya sonra proteinüri saptanan olguların klinik özellikleri karşılaştırılarak, yüksek proteinüri düzeyinin ve erken başlangıçlı proteinürinin preeklampsi fenotipine ve gebelik sonuçlarında anlamlı farklılık yaratıp yaratmadığı ortaya konacaktır.Araştırmada test edilen temel hipotezler:

24 saatlik idrarda proteinüri miktarı nefrotik(≥3g) olan preeklamptik gebeler, daha fazla olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkilidir.

Proteinürisi 34. gebelik haftasından önce başlayan preeklamptik gebeler, daha fazla olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkilidir.

Elde edilen sonuçlarla, preeklampside görülen proteinürinin başlangıç zamanı ve miktarının klinik sonuçlar üzerinde olumsuz etkisi olup olmadığını ortaya koyarak, preeklampsi tanı ve izlem sürecinde proteinürinin yeniden değerlendirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir. Ayrıca bu veriler, hasta yönetiminde hazırlıklı olunması gereken sonuçlara destek olacak potansiyele sahiptir.

2. GENEL BİLGİLER

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyonla birlikte proteinüri veya diğer organ disfonksiyon bulgularının eşlik ettiği, gebeliğe özgü bir multisistem sendromdur (1). Klasik tanım, kan basıncının ≥140/90 mmHg ölçülmesi ve 24 saatlik idrarda ≥300 mg protein atılımının saptanması şeklindedir (2). Proteinüri olmasa bile, hipertansiyona eşlik eden trombositopeni (≤100.000/mm³), karaciğer enzim yüksekliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi organ hasarı bulguları da preeklampsi tanısını destekler (3). Klinik spektrum hafiften ağıra değişkenlik gösterebilir; ciddi formlarında nörolojik semptomlar, akciğer ödemi veya diğer end-organ hasarı bulguları görülebilir. Preeklampsi tabloları genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde geriler, ancak nadiren doğum sonrası preeklampsi de ortaya çıkabilir (4).

Gebelikte görülen hipertansif bozukluklar, uluslararası kılavuzlara göre farklı alt gruplara ayrılır (9). Gestasyonel hipertansiyon, 20. haftadan sonra ortaya çıkan ancak proteinüri veya organ hasarı olmayan izole hipertansiyondur. Preeklampsi ise yeni hipertansiyonla birlikte proteinüri ve/veya organ disfonksiyonunun görüldüğü durumdur. En sık görülen formlar, erken başlangıçlı (<34 hafta) ve geç başlangıçlı (≥34 hafta) preeklampsi şeklindedir Şiddetli preeklampsi (preeclampsia with severe features) terimi, ciddi hipertansiyon düzeyleri (ör. ≥160/110 mmHg) veya belirgin organ tutulumu bulguları varlığında kullanılır (6). Nöbet gelişimiyle karakterize eklampsi, preeklampsinin nörolojik komplikasyonu olup anne için yaşamı tehdit eden bir durumdur (5,6). HELLP sendromu (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count) preeklampsinin ağır bir varyantı olup mikroanjiyopatik hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni ile seyreder (8). Ayrıca kronik hipertansiyonu olan gebelerde, gebelik ilerledikçe preeklampsinin tabloya eklenmesi süperempoze preeklampsi olarak adlandırılır (8). Bu sınıflandırmalar, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve The International Society for the Study of

Hypertension in Pregnancy (ISSHP) gibi otoritelerin tanımları ile uyumludur ve tanı ile yönetimi yönlendirmede önemlidir (9).

Preeklampsi, anne ve fetüs için ciddi sonuçları olabilen kritik bir obstetrik sorundur. Dünyada anne ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olup, hipertansif gebelik komplikasyonları küresel maternal ölümlerin yaklaşık %10–15'inden sorumludur (10).Preeklampsi ve eklampsi, özellikle düşük kaynaklı ülkelerde anne ve perinatal mortaliteyi belirgin ölçüde artırır. Bu nedenle erken tanı ve uygun yönetim, anne ve bebek sağlığı açısından hayati önem taşır.

2.1 İNSİDANS

Preeklampsi **gebeliklerin %2–10'unda** görülmektedir ve insidansı popülasyona ve risk faktörlerine göre değişkenlik gösterir (11). Dünya genelinde ortalama görülme sıklığı yaklaşık %5 civarında olmakla birlikte, ilk gebelik, çoğul gebelik ve altta yatan kronik hastalık varlığı gibi risk faktörleri insidansı artırmaktadır (12). Gelişmiş ülkelerde preeklampsi oranları genellikle %3–5 düzeylerinde bildirilmektedir. Buna karşın, gelişmekte olan ülkelerde yetersiz antenatal bakım ve risk faktörlerinin yaygınlığı nedeniyle insidans %5–14 gibi daha yüksek oranlara ulaşabilmektedir (13). Örneğin, bazı Afrika ve Asya ülkelerinde gebeliklerin %10'una kadar preeklampsi görülürken, Latin Amerika'da maternal ölümlerin %20–25'inden preeklampsi/eklampsi sorumlu olabilmektedir (14).

Preeklampsinin ortaya çıkış zamanı ve şiddeti de insidansı etkiler. **Erken başlangıçlı preeklampsi** (gebeliğin 34. haftasından önce) daha nadir görülür (~%0.5–1) ancak anne ve fetus açısından daha ciddi seyredebilir (15). **Geç başlangıçlı preeklampsi** (34. hafta ve sonrası) vakaların çoğunluğunu oluşturur ve genellikle daha iyi prognozludur. Primer (ilk) gebeliklerde preeklampsi riski, multipar gebelere kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir (nulliparite önemli bir risk faktörüdür) (16). Ayrıca anne yaşı (>35), obezite, diyabet, kronik hipertansiyon, antifosfolipid sendromu gibi durumlar da preeklampsi insidansını artırmaktadır (17). Irksal ve etnik farklılıklar da rapor edilmiştir; örneğin Afrika kökenli populasyonlarda preeklampsi riskinin bir miktar daha yüksek olduğu bildirilmektedir (18).

Türkiye'de de preeklampsi önemli bir obstetrik morbidite nedenidir ve genel insidansının dünya ortalamalarına benzer şekilde %5 civarında olduğu tahmin edilmektedir (19). Ancak ülke içinde bölgeler arası sosyoekonomik ve sağlık hizmeti farkları insidansı etkileyebilir. Sonuç olarak, preeklampsinin sıklığı azımsanamayacak düzeydedir ve risk faktörleri taşıyan gebelerde yakın takip ile profilaksi stratejileri insidansı azaltmada kritik rol oynar.

2.2 PATOGENEZ

Preeklampsinin altta yatan nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da kabul gören mekanizma, **plasentaya ait anormalliklerin anneye yansıyan yaygın endotel hasarı ve inflamasyona yol açması** şeklindedir (20). Güncel teoriler, preeklampsiyi iki evreli bir süreç olarak açıklar: **Birinci evre**, gebeliğin erken döneminde **abnormal plasentasyon** ile başlar. Normalde trofoblast hücreleri uterin spiral arterleri remodelasyona uğratarak genişlemelerini ve düşük dirençli uteroplasental dolaşım oluşmasını sağlar. Preeklampside ise spiral arterlerin yetersiz invazyonu sonucu dar kalması ve **uteroplasental kan akımında azalma** söz konusudur (21). Bu yetersiz perfüzyon ve plasental iskemi, plasentada **oksidatif stres** ve hasara yol açarak, ilerleyen dönemde anne dolaşımına çeşitli mediatörlerin salınmasına neden olur.

İkinci evrede, plasentadan salınan faktörler annenin damar endotelinde disfonksiyon yaratır ve klinik preeklampsi bulguları ortaya çıkar (22). Özellikle **anti-anjiyoganik faktörlerin** artışı ve **pro-anjiyogenik faktörlerin** (örn. Plasental Büyüme Faktörü [PlGF], Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]) relatif azalması, endotel bütünlüğünün bozulmasına ve vazokonstriksiyon, hipertansiyon, organ hasarı gelişimine yol açar (23). Endotel disfonksiyonu sonucu anne damar yataklarında yaygın **vazospazm** ve **pıhtılaşma eğilimi** meydana gelir. Böbrek glomerüllerinde endotelial hasar ve fibrin birikimi klasik **glomerüler endotelyoz** ile sonuçlanarak proteinüri ve böbrek disfonksiyonunu açıklar (24). Karaciğer sinüzoidlerinde mikrotrombüs ve periportal nekroz gelişimi, serebral damarlarda otoregülasyon bozulması ile beyin ödemi ve nöbet eşiğinde düşme gibi patolojiler hep yaygın endotel hasarının organ seviyesindeki yansımalarıdır.

İmmünolojik mekanizmalar da patogenezde rol oynar. Anne ile fetüs arasındaki **immün toleransın bozulması** ve plasental dokudaki babaya ait antijenlere karşı uygunsuz maternal immün yanıt, trofoblast invazyonunu engelleyebilir (25). İlk gebelikte riskin yüksek olması, uzun süre aynı partnere maruz kalınmasıyla riskin azalması veya donör sperm/embriyo ile gebeliklerde riskin artması, preeklampside immünolojik etkileşimin önemini destekler. Ayrıca genetik faktörler de etkili olabilir; anne veya babada preeklampsi öyküsü varlığında risk artmaktadır (26).

Preeklampsinin heterojen bir sendrom olduğu kabul edilir. **Erken başlangıçlı** (preterm) preeklampsi genellikle belirgin plasental yetmezlik ve fetal büyüme kısıtlılığı ile seyrederken, **geç başlangıçlı** (term) preeklampside annedeki metabolik faktörler ve kardiyovasküler risk profili daha ön planda olabilir (27). Bu nedenle preeklampsinin farklı fenotipleri olabileceği ve altında yatan mekanizmaların kısmen farklılık gösterebileceği düşünülür. Yine de ortak payda, plasentadan kaynaklanan ve annenin damar yataklarını hedef alan bir süreç olmasıdır. Plasentanın doğumla birlikte uzaklaştırılması, preeklampsi bulgularının genellikle kısa sürede gerilemesiyle sonuçlanır; bu da patogenezde plasental faktörlerin merkezî rolünü teyit etmektedir (28).

2.3 PREEKLAMPSİNİN BAŞLICA MATERNAL ETKİLERİ

Preeklampsi, anne vücudunda hemen her organ sistemini etkileyebilen yaygın bir disfonksiyona yol açar. **Kardiyovasküler sistemde**, sistemik vazospazm ve hipertansiyon nedeniyle **kan basıncı yüksekliği**, sol ventrikül yüklenmesi ve **akciğer ödemi** görülebilir. Şiddetli hipertansiyon durumunda serebral kanama (intraserebral hemoraj) riski belirgin artar (29). **Santral sinir sistemi** etkilenmesine bağlı olarak hastalarda şiddetli **baş ağrısı**, **görme bozuklukları** (bulanık görme, skotomlar, çift görme) ve **mental konfüzyon** gelişebilir. Beyin ödemi ve serebral vazospazm sonucu **eklampsi** (jeneralize tonik-klonik nöbet) ortaya çıkması, preeklampsinin en dramatik maternal etkilerindendir (30). Eklamptik nöbetler, anne adayında travma, hipoksi ve aspirasyona bağlı akciğer hasarı gibi komplikasyonlara yol açarak maternal morbidite ve mortaliteyi artırır.

Hematolojik sistemde, preeklampsi **koagülasyon sisteminin aktivasyonu** ve **endotelyal hasar** nedeniyle dissemine intravasküler koagülopati (DIC) benzeri bir tabloya eğilim yaratabilir. Trombositlerin tüketimi sonucu **trombositopeni** gelişebilir; özellikle HELLP sendromunda trombosit sayısı ciddi düzeylere iner. Mikroanjiyopatik hemoliz, artmış Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin düzeyleriyle kendini gösterir (31). **Karaciğer** tutulumu, periportal hepatik nekrozdan subkapsüler hematoma kadar değişebilir. Hastalarda **sağ üst kadran (epigastrik) ağrısı** ve karaciğer kapsül gerilmesine bağlı hassasiyet gelişebilir. Karaciğer enzimleri; **ALT, AST** belirgin yükselerek hepatoselüler

hasarı yansıtır. Nadir fakat ölümcül bir komplikasyon, karaciğer kapsülünün yırtılmasıyla masif intraabdominal kanamadır (32).

Böbrek etkilenimi, preeklampside erken ve yaygın olarak görülür. Glomerüler endotelyoz sonucu **glomerüler filtrasyon hızı azalır**, **serum kreatinin yükselir** ve **idrarda protein kaybı** olur. Oligüri gelişmesi ciddi preeklampsi göstergelerinden biridir ve akut böbrek yetmezliğine ilerleyebilir (33). **Pulmoner sistem**de, kapiller kaçak ve sol ventrikül disfonksiyonu ile **pulmoner ödem** oluşabilir; bu da dispne ve hipoksemiye yol açarak yoğun bakım gerektirebilir. **Plasental ayrılma (abruptio placentae)** riski preeklampside belirgin olarak artmıştır; kontrolsüz hipertansiyon ve damar hasarı, plasental yatağın zamanından önce ayrılmasına ve anne-fetüs için acil bir durum oluşmasına neden olabilir (34).

Preeklampsinin anne üzerindeki etkileri sadece akut döneme özgü değildir; bu sendromun geçirmiş olduğu kadınlarda uzun vadede **kardiyovasküler hastalık riski** artmıştır. Özellikle erken başlangıçlı veya ağır preeklampsi öyküsü olan kadınların ileriki yaşamlarında hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve inme geçirme ihtimallerinin, normal gebelik geçirenlere oranla 2 kat veya daha fazla arttığı bildirilmiştir (35). Dolayısıyla preeklampsi, anne sağlığını gebelik boyunca tehdit ettiği gibi, sonraki yaşamındaki sağlık durumuna da etki eden önemli bir durumdur.

2.4 PREEKLAMPSİ KLİNİĞİ

Preeklampsinin klinik tablo ve belirtileri geniş bir yelpazede seyredebilir. Hafif preeklampsi olguları **asemptomatik** olabilir ve rutin prenatal kontrolde yüksek kan basıncı ve proteinüri saptanmasıyla teşhis edilir. Daha ileri şiddetteki olgularda anne adayları **baş ağrısı**, özellikle görme alanında **ışıltılar veya kararma (skotom)**, **bulanık görme** gibi görsel semptomlar tarifleyebilir. **Epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı** sık görülen bir yakınmadır ve karaciğer kapsül gerilmesine bağlıdır (36). Bulantı, kusma gibi semptomlar da preeklampsi kliniğinde ortaya çıkabilir ve özellikle HELLP sendromunda sık görülür. Ani başlayan **yüz ve el şişliği** (ödem), gebeliğin sonunda sık görülen masum periferik ödemden farklı olarak preeklampside belirgin ve yaygın olabilir; ancak ödem tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır, sadece destekleyici bir bulgu sayılır (37).

Fizik muayenede, **hipertansiyon** saptanması esastır. Kan basıncı genellikle 140/90 mmHg üzerindedir; ciddi durumlarda 160/110 mmHg'yi aşabilir. Muayenede pretibial veya genel ödem görülebilir. **Derin tendon reflekslerinde artış** ve **klonus** varlığı, santral sinir sistemi tutulumunun bir işareti olarak değerlendirilebilir ve eklampsi riski ile ilişkilidir. Fundoskopik muayenede retina damarlarında daralma, ödem veya kanama odakları gibi hipertansiyona bağlı değişiklikler görülebilir. Laboratuvar incelemesi yapılmadan önce bile, dipstik ile idrar analizi sonucu **proteinüri** saptanması tanıya yönelik önemli bir ipucudur (dipstik 2+ ve üzeri olması anlamlı olabilir) (38).

Preeklampsi genellikle **üçüncü trimester**de (28. hafta sonrası) klinik verir, ancak risk faktörü yüksek olanlarda **ikinci trimesterin sonlarında** da başlayabilir. 20. haftadan önce preeklampsi gelişmesi olağandışı olup, mol hidatiform gibi trofoblastik hastalıklar akla getirilmelidir. **Postpartum preeklampsi** ise doğumdan sonraki 48 saat içinde en sık ortaya çıkar ancak 6 haftaya kadar gecikmiş başlangıç mümkün olup, yeni annelerin bu dönemde de yüksek tansiyon ve nörolojik semptomlar açısından eğitilmesi ve takibi önerilir (39). Preeklampsi kliniğinin seyri, hafif olgularda yavaş ilerleyebilirken, bazı hastalarda hızlı bir şekilde ağırlaşabilir. Bu nedenle, preeklampsi tanısı alan gebelerin yakın hastane takibi, düzenli kan basıncı ölçümleri, semptom sorgulaması ve laboratuvar kontrolleriyle gidişatın izlenmesi kritiktir. Klinik kötüleşme belirtileri (şiddetli baş ağrısı, görme değişikliği, karın ağrısı, kan basıncında ani yükselme, oligüri gibi) ortaya çıktığında yönetimin acil olarak yeniden değerlendirilmesi gerekir.

2.5 KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VE TANIDAKİ YERİ

Doğru kan basıncı ölçümü, preeklampsinin tanı ve yönetiminde köşe taşıdır. Ölçüm yapılırken **standart teknik** kullanılmalıdır: Hasta en az 5 dakika istirahat ettikten sonra, sırtı destekli oturur pozisyonda veya sol yan pozisyonda olmalı, kol seviyesinde uygun genişlikte bir manşon kullanılmalıdır (40). **Uygun manşon boyutu** özellikle önemlidir; küçük manşon kullanımı yalancı yüksek, büyük manşon ise yalancı düşük ölçümlere neden olabilir. Kan basıncı **brachial arter seviyesinde** ölçülmeli ve değerin doğrulanması için kısa bir aralıkla **en az iki ölçüm** yapılmalıdır (41). Tanı için klasik olarak 4 saat arayla alınan iki ölçümde sistolik ≥140 mmHg veya diyastolik ≥90 mmHg bulunması gereklidir. Ancak şiddetli hipertansiyon

durumunda (örneğin ≥160/110 mmHg) ikinci ölçüm için 15 dakika bile beklemeden doğrulama yapılıp acil tedaviye başlanabilir (42).

Preeklampsi tanısında **kan basıncı eşik değerleri** uluslararası kılavuzlarda tutarlıdır. ACOG ve National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kriterlerine göre ≥140/90 mmHg ve üzeri değerler hipertansiyon olarak kabul edilirken, **şiddetli hipertansiyon** eşiği ≥160/110 mmHg'dir (6). Ölçümlerde **Korotkoff faz V** (sesin kaybolması) diyastolik basınç olarak alınmalıdır. Otomatik osilometrik tansiyon aletleri gebelerde kullanılabilse de, preeklampsi hastalarında ödem ve vazospazm nedeniyle bazen hatalı ölçümler verebilir; şüphe halinde **civalı veya aneroid manometre ile manuel ölçüm** yapılması önerilir (43). Ayrıca, klinik ortamdaki ölçümlerde **"beyaz önlük hipertansiyonu"** görülebileceği için risk altındaki hastalarda evde düzenli kan basıncı takibi veya gerekirse 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu tanıda destekleyici olabilir (44). Bununla birlikte, preeklampsi tanısı için halen ofis ölçümleri ve klinik değerlendirme esas alınmaktadır.

Kan basıncı ölçümünün tanıdaki yeri yalnızca hipertansiyonun tespiti değil, aynı zamanda hastalığın ciddiyetinin izlenmesidir. Tedavi altında veya bekleme sürecindeki bir preeklampsi hastasında kan basıncının seyri, ne zaman doğum kararı verileceği konusunda önemli ipuçları sağlar. Örneğin, uygun tedaviye rağmen sistolik tansiyonun 160 mmHg üzerinde seyretmesi, maternal strok riskini yükselttiğinden doğumun gerçekleştirilmesini gerektirebilir (45). Tersine, kan basıncı kontrol altında ve stabil seyreden hafif preeklampsi olgularında, gebelik belirli bir süre daha devam ettirilebilir. Bu nedenle, güvenilir bir şekilde yapılan kan basıncı ölçümleri hem tanı koymada hem de izlemde en kritik parametrelerden biri olmaya devam etmektedir.

2.6 LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME VE HİSTOPATOLOJİK BULGU

2.6.1 Laboratuvar Bulguları

Preeklampsi tanısını desteklemek ve şiddetini değerlendirmek için çeşitli laboratuvar testleri kullanılır. **Proteinüri tespiti**, temel tanı kriterlerinden biridir. En güvenilir yöntem **24 saatlik idrarda protein** ölçümüdür ve ≥300 mg/24 saatin üzeri anlamlı kabul edilir (3). Pratikte zaman kısıtı olduğunda **spot idrarda protein/kreatinin oranı** da kullanılabilir; ≥0,3 (mg/mg)

üzeri değerler genellikle 300 mg/24 saati karşılar ve tanı koydurucudur (46). Dipstik yöntemiyle ≥1+ protein saptanması tarama amacıyla kullanılabilir ancak yalancı pozitif/negatif sonuçlar verebileceğinden kesin tanı için kantitatif yöntemlerle doğrulanmalıdır. **Böbrek fonksiyon testleri** preeklampside önemlidir:

Serum **kreatinin** düzeyi >1.1 mg/dL olması veya önceki değerin iki katına çıkması böbrek disfonksiyonunu gösterir (3). Şiddetli preeklampside kreatinin yükselerek oligüri ile birlikte akut böbrek hasarına işaret edebilir. **Karaciğer enzimleri** (AST, ALT) preeklampside izlenmesi gereken diğer parametrelerdir; normalin 2 katını aşan değerler ve beraberinde klinik epigastrik ağrı varlığı şiddetli preeklampsi kriterlerindendir (6). **LDH** yüksekliği, hemoliz ve doku hasarını yansıtarak özellikle HELLP sendromunda belirginleşir. **Tam kan sayımı** ile **trombosit** düzeyi izlenir; <100.000/mm³ trombosit sayısı ciddi trombositopeniyi gösterir ve HELLP sendromunun komponentidir. Hemoglobin/hematokrit yüksekliği hemokonsantrasyonu, düşüklüğü ise hemoliz veya kan kaybını işaret edebilir. Preeklampside **serum ürik asit** seviyeleri sıklıkla yükselir ve endotel hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilir; yüksek düzeyler ağır seyirle korele bulunmuştur (47). Ancak ürik asit tanı kriteri değildir, sadece destekleyici bir bulgu olarak kullanılır.

Güncel bazı kılavuzlar, preeklampsi şüphesi olan olgularda **plasenta büyüme faktörü (PlGF)** veya Soluble fms-like tyrosine kinase-1 **(sFlt-1)/PlGF oranı** gibi **anjiyogenez belirteçlerini** kullanmayı önermektedir. Özellikle NICE kılavuzu, 20–35. haftalar arasında preeklampsi şüphesi varlığında PlGF tabanlı testlerin yapılmasını, düşük PlGF seviyesinin preeklampsi lehine olup tanıyı desteklediğini bildirmiştir (48). Bu biyobelirteçler anne serumunda bakılır ve preeklampsi gelişmeden haftalar önce dahi anormallik gösterebilir. Klinik uygulamada yaygın olmasa da, ileriki dönemde preeklampsi tanı ve takibinde rutin laboratuvarlar arasına girmesi beklenmektedir.

2.6.2 Görüntüleme Bulguları

Preeklampside temel görüntüleme yöntemi **obstetrik ultrasonografi**dir. Plasental yetmezlik ve uteroplasental dolaşım bozukluğu nedeniyle, özellikle erken başlangıçlı preeklampside **fetal büyüme kısıtlılığı** sık görülür. Ultrasonografide fetüsün gebelik haftasına göre küçük ölçülmesi (fetal büyüme kısıtlılığı) preeklampsiyle ilişkili olabilir ve fetusun takibini gerektirir (49). **Amniyotik sıvı miktarında azalma** (oligohidroamnios), plasental

yetmezliğin bir diğer göstergesi olarak izlenebilir. Rutin obstetrik ultrason dışında **Doppler ultrasonografi** önemli bilgiler sağlar: **Uterin arter Doppler** incelemesinde yüksek **rezistans indeksleri** ve diyastolik kesintiler (çentik) saptanması, uteroplasental perfüzyonun bozuk olduğunu gösterir ve preeklampsi riskinin artmasıyla ilişkilidir (50). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) tarafından yayınlanan kılavuzlarda, 11–14. hafta taramasında uterin arter Doppler ölçümünün ve maternal serum biyokimyasının birlikte kullanılarak yüksek riskli gebelerin belirlenmesi önerilmektedir. Yüksek riskli olgularda düşük doz aspirin profilaksisiyle preeklampsinin önlenebileceğine dair kanıtlar ışığında, birinci trimester taramasında **uterin arter Doppler** uygulaması bazı merkezlerde rutin bakıma girmiştir (bkz. Bölüm 7.9) (51). Preeklampsi tanısı almış bir gebede fetal büyüme kısıtlılığı eşlik etmesi durumunda, **umbilikal arter Doppler** ile fetal kan akımı değerlendirilmeli, gerektiğinde orta serebral arter Doppler ve diğer ileri tekniklerle fetal iyilik hali takip edilmelidir. Şiddetli uteroplasental yetmezlik durumunda umbilikal arter end-diastolik akımının azalması veya tersine dönmesi, ciddi fetal tehlike belirtisi olup acil doğum gerekliliğini gösterebilir.

Preeklampsinin bazı komplikasyonlarında da görüntüleme yöntemleri kullanılır. **Plasental dekolman** şüphesinde ultrasonografide retroplasental hematom görülebilir. **Karaciğer subkapsüler hematomu** düşündürecek şiddetli karın ağrısı ve şok durumlarında karaciğer ultrasonografisi veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) taraması gerekebilir. **Serebral hemoraji** veya **inme** bulguları gelişen eklampsi olgularında kraniyal BT/MR (Manyetik Rezonans) incelemesi tanı ve tedavi planlaması için hayati önem taşır.

2.6.3 Histopatolojik Bulgular

Preeklampsiye özgü değişiklikler en belirgin olarak **plasenta ve uterus spiral arterlerinde** izlenir. Plasentanın patolojik incelenmesinde **maternal vasküler malperfüzyon** bulguları saptanır: Spiral arterlerde **fibrinoid nekroz**, **lipid birikimi (akut ateroz)** ve inflamatuar değişiklikler sık tanımlanır (52). Normal gebelikte görülen spiral arter genişlemesi yerine dar kalmış lumen ve duvarlarda fibrin depolanması, preeklampsiyle uyumlu histolojik bulgulardandır. Plasental villuslarda **iskemik değişiklikler**, **kronik intervillöz fibrozis** ve **infarktlar** da özellikle şiddetli olgularda görülebilir, bu patolojik değişiklikler, neden olduğu fetal büyüme kısıtlılığı ve hipoksiyi açıklar niteliktedir. **Böbrek biyopsisi** preeklampside rutin yapılmasa da, geçmiş çalışmalarda glomerüllerde

tipik **glomerüler endotelyoz** lezyonu tanımlanmıştır: Glomerüler kılcal endotel hücrelerinde şişme, lümenlerde daralma ve kapiller duvar boyunca elektron mikroskobik düzeyde immün kompleks birikimi olmaksızın protein içeren materyal depolanması karakteristiktir (53). Bu lezyonlar böbrek fonksiyon bozukluğunun ve proteinürinin patolojik korelatif bulgusu kabul edilir. Karaciğer dokusunda ise periportal nekroz odakları ve sinusoidlerde fibrin birikimi, bazı olgularda da mikroinfarktlar görülebilir. Preeklampsi seyri sırasında oluşan DIC benzeri koagülopati nedeniyle, çeşitli organların mikrovaskülatüründe trombüsler ve buna bağlı küçük enfarktüs alanları gelişebilir. Sonuç olarak, preeklampsinin histopatolojisi hem plasenta hem de anne organlarında yaygın endotelyal hasar ve malperfüzyon bulgularıyla karakterizedir. Bu bulgular, hastalığın çok sistemli doğasını ve plasental kaynaklı bir endotel hasarı süreci olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

2.7 DÜŞÜK DOZ ASPİRİN İLE PREEKLAMPSİ PREVENSİYONU

Preeklampsiyi önlemeye yönelik en başarılı yöntem, riskli gebelere **düşük doz aspirin profilaksisi** uygulanmasıdır. Aspirinin trombosit agregasyonunu ve prostaglandin dengesini etkileyerek uteroplasental kan akımını iyileştirdiği düşünülmektedir. Birçok randomize kontrollü çalışma ve meta-analizin gösterdiği üzere, uygun hastalarda gebelik sürecinde düşük doz aspirin kullanımı preeklampsi insidansını anlamlı oranda azaltabilmektedir (54). Özellikle **erken başlangıçlı (preterm) preeklampsi** riskini düşürdüğü, buna bağlı ciddi maternal-fetal komplikasyonların önüne geçebildiği gösterilmiştir (55). Bunun üzerine, uluslararası rehberler yüksek riskli gebelere aspirin önerisini standart bakımın bir parçası haline getirmiştir.

ACOG ve United States Preventive Services Task Force (USPSTF)'un kriterlerine göre **yüksek risk faktörü** taşıyan her gebeye aspirin profilaksisi önerilir (56). Yüksek risk faktörleri arasında önceki gebelikte preeklampsi öyküsü (özellikle erken ve şiddetli), çoklu gebelik (ikiz, üçüz), kronik hipertansiyon, tip 1 veya tip 2 diyabet, kronik böbrek hastalığı ve antifosfolipid antikor sendromu gibi otoimmün hastalıklar sayılmaktadır. Bu risklerden **en az biri** mevcutsa aspirin başlanması uygundur. **Orta dereceli risk faktörleri** (örneğin obezite, ailede preeklampsi öyküsü, ileri anne yaşı, ilk gebelik, düşük sosyoekonomik durum, aralıklı üreme teknikleri ile gebelik gibi) birden fazla olduğunda da aspirin düşünülmelidir (56). NICE kılavuzu da benzer şekilde ≥1 yüksek risk veya ≥2 orta risk faktörü varlığında 75–150 mg dozda aspirin kullanımını önermektedir (57). Dolayısıyla, risk değerlendirmesi erken gebelik haftalarında

yapılarak, preeklampsi gelişme olasılığı yüksek olanlar belirlenmeli ve gecikmeden profilaksiye alınmalıdır.

Aspirin profilaksisine genellikle **gebeliğin 12. – 16. haftaları** arasında başlanması önerilir (58). Plasental implantasyonun büyük ölçüde tamamlandığı bu döneme kadar aspirinin başlanması, etkili olabilmesi açısından kritik kabul edilir. En ideal başlanma zamanı 12–13. gebelik haftaları olup, bazı çalışmalarda 16. haftadan sonra başlanan aspirin ile preeklampsi önlenmesinde belirgin fayda sağlanamadığı belirtilmiştir (59). Günlük doz konusunda yapılan çalışmalarda **düşük doz** tanımı 75–150 mg aralığını kapsamıştır. Son yıllarda Avrupa International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)' ya göre **150 mg gece dozu** ile daha iyi sonuçlar alındığını bildirmiştir (60). Özellikle Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention (ASPRE) çalışmasında yüksek riskli olgulara 150 mg aspirin verildiğinde preterm preeklampsi riskinin %60'a varan oranda azaldığı gösterilmiştir (55). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yaygın uygulama **81 mg aspirin (baby aspirin)** kullanımıdır; bu doz da riskli olgularda anlamlı yarar sağlamaktadır (54). Doz tercihi kısmen ülkeye ve tablet formulasyonlarına bağlı olmakla birlikte, 100 mg ve üzeri dozların aspirin etkinliğinde daha avantajlı olabileceği ileri sürülmektedir (61). Aspirin genellikle **36. gebelik haftasına** kadar sürdürülür ve bu haftadan sonra kesilmesi önerilir, zira doğum eylemi ve lohusalıkta kanama riskini artırmamak hedeflenir (57). Bununla birlikte, kanama riskinin çok düşük dozlarda minimal olduğu, bazı uzmanların devam ettirmeyi de uygun gördüğü belirtilmektedir; uygulama klinisyenin tercihine göre değişebilir.

Aspirinin preeklampsi gelişimini engellemedeki güvenilirliği ve etkinliği kanıtlandığı için, **evrensel profilaksi yerine risk temelli profilaksi** önerilmektedir. Tüm gebelere rutin aspirin vermek yerine, yukarıda tanımlanan risk kriterlerini karşılayanlarda kullanımı, gereksiz ilaç maruziyetini önlerken yüksek risklileri korumayı amaçlar. Aspirin dışında preeklampsi önlenmesine yönelik denenmiş diğer yaklaşımlar (kalsiyum, antioksidan vitaminler, heparin, statin, metformin vb.) genelde ya belirli alt gruplar dışında etkisiz bulunmuş ya da araştırma aşamasındadır (62). Örneğin, kalsiyum desteği yalnızca ciddi kalsiyum eksikliği olan toplumlarda (düşük kalsiyum alımı) preeklampsi riskini azaltmıştır ve **WHO (World Health Organization) bu gibi popülasyonlarda günlük kalsiyum desteğini önermektedir**. Ancak Türkiye gibi yeterli kalsiyum alımının olduğu bölgelerde rutinde gerekli değildir. Yine antifosfolipid sendromu olan gebelerde heparin+aspirin kombinasyonu gerekebilir, fakat bu spesifik bir durumdur. Genel popülasyonda en etkili ve rutin uygulanması önerilen yöntem düşük doz aspirin olmaya devam etmektedir (63).

Sonuç olarak, düşük doz aspirin uygun endikasyonla başlandığında preeklampsi insidansını ve özellikle ağır formlarını azaltabilen, güvenli, ucuz ve kolay uygulanabilir bir önlemdir. Güncel uluslararası kılavuzlar (ACOG, NICE, FIGO) bu profilaksiyi güçlü şekilde

desteklemekte olup, risk faktörü saptanan gebelere zamanında aspirin başlanması gebelik bakımının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (56,57,62).

2.8 TIBBI İZLEM, DOĞUM ÖNCESİ YÖNETİM VE DOĞUM ZAMANLAMASI

Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon (≥140/90 mmHg, en az iki kez ölçülmüş) ile birlikte proteinüri (24 saatlik idrarda ≥300 mg, spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥0.3 veya dipstick ile ≥1+) bulunması durumunda konur. Ancak proteinüri saptanmasa dahi, hipertansiyona eşlik eden organ disfonksiyonu bulgularından herhangi biri (trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, serum kreatinin artışı, pulmoner ödem veya santral sinir sistemi belirtileri) varlığında da preeklampsi tanısı konulabilir. Bu yaklaşım, hastalığın proteinüri dışındaki sistemik etkilerini de göz önünde bulundurarak daha geniş bir tanısal çerçeve sunar (1).

Preeklampsi tanısı almış gebelerin takibi; hastalığın şiddetine, gestasyonel yaşa ve maternal-fetal durumun stabilitesine göre bireyselleştirilmelidir. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsili olgularda, hasta ayaktan izlenebilecek durumdaysa haftada en az bir-iki kez kan basıncı takibi, semptom sorgulaması (baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı vb.) ve fetal iyilik haline yönelik non-stres test (NST) veya biyofizik profil (BPP) önerilmektedir. Laboratuvar kontrolleri (AST, ALT, kreatinin, trombosit sayısı) genellikle haftada bir yapılmakta olup, klinik değişikliklere göre daha sık tekrarlanabilir. Şiddetli preeklampsi varlığında ise hasta mutlaka hastaneye yatırılarak takip edilmeli; kan basıncı ölçümleri ve semptom kontrolü günde birden fazla yapılmalı, NST en az günde bir kez uygulanmalı ve laboratuvar değerlendirmeleri ise genellikle 48 saatte bir olacak şekilde düzenlenmelidir. Fetal büyüme ve amniyotik sıvı değerlendirmesi ultrasonografi ile 1–2 haftada bir yapılmalıdır. Bu bireyselleştirilmiş yaklaşım, hem maternal komplikasyonların erken saptanmasını hem de fetal morbidite ve mortalitenin azaltılmasını hedeflemektedir (1). Preeklampsi tanısı konulan gebelerde, uygun yönetim ve doğum zamanlaması anne ve fetüsün sağlığını optimize etmek için esastır. Yönetim stratejisi, preeklampsinin şiddetine, gebelik haftasına, maternal-fetal durumun stabilitesine ve mevcut kaynaklara göre belirlenir. Genel ilke, **anne sağlığını ön planda tutmak** ve uygun zamanda doğumu gerçekleştirmektir, çünkü

preeklampsinin kesin tedavisi gebeliğin sonlandırılması yani plasentanın uzaklaştırılmasıdır (1). Bununla birlikte, özellikle erken gebelik haftalarında fetüsün olgunlaşmasına fırsat vermek amacıyla, dikkatli bir izlemin altında gebeliğin bir süre devam ettirilmesi düşünülebilir. Aşağıda farklı klinik senaryolara göre yönetim ve doğum zamanlaması ele alınmıştır:

2.8.1 Şiddetli Preeklampsi

Şiddetli preeklampsi (severe features) saptandığında temel prensip, **anne veya fetüsü tehdit eden durumu sonlandırmak için doğumu uygun zamanda gerçekleştirmektir**. ACOG kılavuzuna göre, şiddetli özellikleri olan preeklampsi veya ağır gestasyonel hipertansiyon tanısı **34. gebelik haftasından itibaren** konmuşsa, maternal stabilizasyon sağlandıktan sonra doğumun gerçekleştirilmesi önerilir (64). 34. hafta ve sonrasında beklemenin anneye ek faydası olmadığı gibi, devam eden gebelik ciddi komplikasyon riskini arttırır. Bu nedenle, şiddetli preeklampsi tanısı konduğunda eğer gebelik 34 hafta veya üzerinde ise doğum genellikle **derhal (stabilizasyonun hemen ardından)** planlanır. Doğum eylemi başlatılmadan önce anneye **magnezyum sülfat** ile nöbet profilaksisi uygulanır ve ciddi hipertansiyon varsa **antihipertansif tedavi** (ör. IV labetalol, hidralazin veya oral nifedipin) ile kan basıncı kontrol altına alınır (62). Eğer zaman varsa ve fetus açısından kazanım söz konusu olacaksa 48 saatlik kortikosteroid (betametazon) kürü uygulanarak prematüre fetal akciğer matürasyonu desteklenir (65). Bununla birlikte, **geciktirmenin anne açısından riskli olduğu durumlarda (ör. kontrol edilemeyen ağır hipertansiyon, ilerleyici organ yetmezliği, eklampsi, pulmoner ödem, DIC, fetal kalp seslerinde belirgin bozulma)** beklemek uygun değildir ve gebelik haftasına bakılmaksızın acil doğum (genellikle sezaryen ile) gerçekleştirilmelidir (66).

Şiddetli preeklampsi kriterleri şunlardır:

- Sistolik ≥160 mmHg veya diyastolik ≥110 mmHg
- Trombosit <100.000/mikroL
- Serum kreatinin >1.1 mg/dL veya kreatinin bazal değerinin 2 katına çıkması
- Karaciğer enzimlerinde belirgin artış

- Şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu, sağ üst kadran ağrısı gibi prodromal semptomların varlığı
- Pulmoner ödem

Bu özelliklerden biri mevcutsa doğum endikasyonu vardır. 34+0 hafta ve üzerindeki gebeliklerde doğum önerilir. Ancak maternal veya fetal instabilite varsa gebelik haftasından bağımsız olarak doğum planlanmalıdır (1,62). Şiddetli Preeklampside 34 hafta öncesinde doğum endikasyonu olan durumlar

Anneye Ait Endikasyonlar

- Eklampsi (konvülziyon gelişimi)
- Kontrol altına alınamayan ciddi hipertansiyon (≥160/110 mmHg, tedaviye yanıtsız)
- İnatçı, tedaviye dirençli şiddetli baş ağrısı, görme bozuklukları
- HELPP sendromu (Hemoliz, Yükselmiş karaciğer enzimleri, Düşük trombosit)
- Akut böbrek yetmezliği
- Pulmoner ödem
- DIC
- Anlamlı karaciğer fonksiyon bozukluğu ve şiddetli epigastrik / sağ üst kadran ağrısı
- Plasental dekolman (ablatio plasentae)
- Maternal çoklu organ disfonksiyonu belirtileri

Fetusa Ait Endikasyonlar

- Şiddetli fetal büyüme kısıtlılığı (FBK)
- Anormal duktus venozus doppleri
- Anormal umblikal arter doppleri (örn. ters veya yok end-diastolik akım)
- Fetal distress
- Oligohidramnios
- Fetal distres

24–34 hafta aralığındaki stabil olgularda bekleme yönetimi düşünülebilir. Bu süreçte:

Hastanede yakın maternal-fetal izlem, antenatal kortikosteroid uygulaması, eklampsi profilaksisi, perinatoloji ve neonatoloji desteği önemlidir [1,3].

2.8.2 Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsi

Bu hastalarda doğum zamanlaması daha esnektir. Term gebeliklerde (≥37 hafta) doğum önerilir. 37. hafta ve üzeri doğumun maternal morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (62,64). Şiddetli preeklampsi 34. haftanın altında ortaya çıkarsa, yönetim daha zordur ve vakaya göre bireyselleştirilir. 24–34 hafta arası şiddetli preeklampside, eğer anne ve fetus durumu stabil ise ve yoğun bakım düzeyinde takip imkânı varsa, kısa süreli bir bekleme ile steroid uygulaması ve gerekliyse anneye magnesium + antihipertansif tedavi verilip, bebeğe maksimum faydanın sağlanması amaçlanabilir (65). Bu süre zarfında anne vital bulguları, laboratuvar değerleri (özellikle böbrek, karaciğer fonksiyonları ve koagülasyon) sık aralıklarla izlenir; fetus için günlük NST ve periyodik biyofizik profil takibi yapılır. Ancak bu bekleme süreci genellikle çok sınırlıdır (birkaç gün ile en fazla 1-2 hafta), çünkü şiddetli preeklampsi genellikle hızla ilerleyicidir. Bu süre içinde en ufak bir kötüleşme bulgusunda (örneğin kan basıncının yeniden yükselmesi, kreatinin/karaciğer enzimlerinde artış, HELLP gelişimi, şiddetli baş ağrısı veya görme bozukluğu ortaya çıkması, fetal distres bulguları) derhal doğum kararı alınır (66).

34 haftanın altında doğum gerektiğinde, yenidoğan yoğun bakım desteği planlanarak prematüre bebeğin yönetimine hazırlanılmalıdır. Viabilite sınırı olan 23-24 haftalardan önce gelişen şiddetli preeklampside ise maalesef fetüsün yaşam şansı çok düşüktür; bu durumda anne hayatını korumak önceliğiyle gebeliğin sonlandırılması gerekebilir.

Özetle, şiddetli preeklampside doğum zamanlaması anne sağlığı odaklı olup, ≥34 hf ise beklemeden, <34 hf ise mümkünse kısa geciktirme sonrasında gerçekleştirilir. Her iki durumda da, magnezyum sülfat ile eklampsi profilaksisi standarttır ve doğum eylemi sırasında ve sonrasında 24 saate kadar devam ettirilir (**62**). Doğum şekline gelince; anne veya fetüsün acil durumu varsa veya serviks uygun değilse sezaryen tercih edilebilir, ancak uygun olgularda ve özellikle anne stabil ise vajinal doğum da gerçekleştirilebilir. Karar, obstetrik koşullara ve gebelik haftasına göre bireyselleştirilir.

Şiddetlenmemiş preeklampside bulguların olmadığı (eski sınıflamayla “hafif preeklampsi” veya sadece proteinüri ve hafif hipertansiyon mevcut) olgularda yönetim, gebelik haftasına göre değişir. 37. gebelik haftasını doldurmuş preeklampsi hastalarında, artık fetus matür kabul edildiği için doğum ile sonlandırma önerilir (67). Çalışmalar, 37 hafta sonrası preeklampsi varlığında gebeliğin devam etmesinin anneye anlamlı bir fayda sağlamadığını, aksine plasental yetmezlik ilerleyebileceği için fetal risklerin arttığını göstermiştir. Hypertension and Pre-eclampsia Intervention Trial At Term (HYPITAT) adlı randomize çalışmada, hafif preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde 37. haftada doğumun başlatılması, beklemeye kıyasla maternal komplikasyonları azaltmış ve neonatal sonuçları olumsuz etkilememiştir (68). Bu nedenle kılavuzlar, 37+0 haftasında preeklampsi (veya sadece hipertansiyon) saptanan tüm gebelerde doğum eyleminin indüklenmesini veya sezaryen ile doğumu önermektedir (67).

Gebelik 34–36+6 haftalar arasında hafif preeklampsi varlığında ise yönetim tartışmalıdır. ACOG, ciddi bulgu yoksa ve anne-fetus durumları iyiyse 37. haftaya kadar dikkatli izlemin makul olduğunu belirtir (64). Bu “bekle-gör” yaklaşımı sırasında anne yakın takip altında tutulur: Kan basıncı günlük izlenir, anne semptomları sorgulanır, haftada en az iki kez NST ve gerektiğinde ultrason ile fetal büyüme ve amniyon sıvısı değerlendirilir. Laboratuvar testleri (trombosit, karaciğer enzimleri, kreatinin) başlangıçta ve seyir boyunca periyodik kontrol edilir. Eğer 37. haftaya ulaşılabilirse doğum indüklenir. Ancak bu bekleme dönemi içinde her an durum kötüleşebileceğinden, anneye evde istirahat ve belirtiler konusunda eğitim verilir, en ufak ilerleme işaretinde (örn. tansiyon yükselmesi, baş ağrısı başlaması, lab sonuçlarında bozulma) hastaneye yatırılarak doğum gerçekleştirilir. NICE kılavuzu da benzer şekilde 34–36 haftada yakın takip şartıyla idare edilebileceğini, ancak 37. haftada doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir (57). Öte yandan bazı merkezler, 34–36 hafta hafif preeklampside de erken doğumu seçebilmektedir; bu karar genellikle merkezin deneyimi ve ailenin tercihleriyle de şekillenir.

Preterm şiddetlenmemiş preeklampsi (34 hf altı) olgularında ise olası olduğu müddetçe gebeliği sürdürmek fetus açısından faydalıdır. Şiddetli kriter gelişmedikçe 34 haftaya dek izlem altına almak ve 34’te veya ileride doğurtmak uygun görülür (65). Bu süreçte yine preterm yönetim ilkeleri uygulanır: Anne ve fetüs stabil halde tutulur, haftalık/daha sık değerlendirmelerle durum kontrol edilir. Ancak hafif dahi başlasa, preeklampsinin dinamik bir durum olduğu unutulmamalı; bu nedenle hafif başlayan vakaların belirli bir oranında

zamanla şiddetli forma dönüşebileceği aileye açıklanmalıdır. Beklenmedik bir ağırlaşma halinde plan hızla değiştirilip acil doğuma geçileceği konusunda hazırlıklı olunur.

Özetle, şiddetlenmemiş preeklampside genel yaklaşım eğer term ise doğum, eğer preterm ise dikkatli takip şeklindedir. Bu hastalarda profilaktik magnezyum sülfat rutinde önerilmez, yalnızca şiddet bulguları ortaya çıkarsa başlanması vaka bazlı bireyselleştirilebilir (66). Kan basıncı belirli seviyeleri aşarsa (örn. >150/100 mmHg) antihipertansif tedavi düşünülebilir, ancak hafif preeklampsi genelde ilaçsız yönetilir ve hedef gebeliği mümkün olduğunca ileri haftaya taşımaktır.

2.8.3 Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyonlu bir gebede preeklampsi gelişmesi, maternal-fetal riskleri daha da artıran bir durumdur. Süperempoze preeklampsi tanısı, kronik hipertansif gebede **proteinürinin yeni ortaya çıkması** veya mevcut proteinürinin/basıncın belirgin artışı, ya da diğer organ disfonksiyon bulgularının eklenmesi ile konur (8). Bu hastaların yönetiminde, halihazırda hipertansiyon varlığı nedeniyle zaten yakın takip altında olduklarından, preeklampsinin eklenmesiyle **erken müdahale** önem kazanır. Süperempoze preeklampsi tespit edildiğinde, eğer **şiddetli seyrediyorsa** (örn. tansiyon çok yüksek değerlere çıkmış, organ hasarı bulguları var) **şiddetli preeklampsi protokolü** uygulanır ve gebelik haftasına bakılmaksızın acil stabilizasyon ve uygun zamanda doğum prensibi benimsenir (64). Kronik hipertansiflerde eklampsi riski de yüksek olduğundan, ciddi durumlarda magnezyum profaksisi erken dönemde verilir. Eğer süperempoze preeklampsi **hafif bulgularla** ortaya çıkmışsa ve **37. hafta altındaysa**, yakın takiple mümkünse 37. haftaya ulaşılması hedeflenebilir. Ancak kronik hipertansiyonun uteroplasental dolaşımı zaten etkileyebileceği unutulmamalı ve fetus dikkatle izlenmelidir (61,71). Bu hastalarda, kronik hipertansiyon nedeniyle önceden başlanmış antihipertansif tedavi varsa devam edilir ve gerekirse doz artırılır; yoksa daha düşük tansiyon eşiklerinde dahi tedaviye başlanabilir çünkü hedef kan basıncı değerleri kronik hipertansiyon varlığında genellikle <140/90 mmHg olacak şekilde ayarlanır (69).

Süperempoze preeklampsi, hem anne hem bebek açısından komplikasyon insidansını yükseltir: Plasental abruption, akut böbrek yetmezliği, serebrovasküler olay riski anne için; ciddi büyüme geriliği ve prematürite de fetus için daha olasıdır (18,64). Bu nedenle, bu tablo

geliştiğinde gebelik sonlandırılması genellikle daha erken haftalarda gündeme gelir (65). Örneğin, kronik hipertansiyonlu bir gebenin tansiyonu kontrollü giderken 32. haftada preeklampsi gelişirse, 34 haftaya kadar beklense bile 34'te doğum planlanacaktır. Eğer 32'de şiddetli şekilde ortaya çıkarsa, steroid uygulaması sonrası 33'te dahi doğum düşünülebilir. Optimal zamanlama, preeklampsinin şiddeti ve kontrol altına alınabilirliği ile orantılıdır.

Doğum şekli açısından, süperempoze preeklampsi vakalarında obstetrik durum (servikal skor, gebelik haftası, fetal durum) belirleyicidir. Çok erken haftalarda ve olumsuz serviksle, anne durumunu da riske atmamak için sezaryen daha sık tercih edilir. Daha ileri haftalarda ve anne stabilse, indüksiyonla vajinal doğum denenebilir. Önemli olan, anne sağlığını tehlikeye atmadan en kısa sürede gebeliğin sonlandırılmasıdır. Postpartum dönemde de bu hastalar yakın takip gerektirir; zira altta yatan kronik hipertansiyon devam edeceğinden, doğum sonrası ilk günlerde kan basıncı tekrar yükselebilir ve yoğun medikal tedavi ihtiyacı doğabilir (62).

2.8.4 Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyonlu gebelerin yönetimi, preeklampsi gelişmemiş olsa bile bu tez kapsamında değinilmeye değerdir, zira bu hastalar preeklampsi için yüksek risk taşırlar ve ayrıca gebelik sonunda elektif doğum zamanlaması gerektirirler. Kronik hipertansiyon, gebelikten önce var olan veya 20. haftadan önce tanı alan hipertansiyon olarak tanımlanır (62). Bu hastalar gebelik boyunca düzenli kan basıncı takibi ve uygun antihipertansif tedavi ile izlenmelidir. Gebelikte kullanılabilir güvenli antihipertansifler arasında metildopa, labetalol ve kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin) bulunur (70). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (**ACE-I**) ve Angiotensin Receptor Blocker (ARB)'leri teratojenik olduğundan gebelik planlandığında kesilmeli, yerine uygun ajanlar başlanmalıdır. Kronik hipertansiyonlu olgularda hedef kan basıncı uzun yıllar <150/100 mmHg olacak şekilde belirlenmişti; ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda daha sıkı kontrolün (örn. <140/90 mmHg) anne ve bebek sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir (70). Dolayısıyla, özellikle şiddetli kronik hipertansiyon olgularında gebelikte de kan basıncını <140/90 aralığında tutacak tedavi ayarlanması önerilmektedir (62). Bu yaklaşımın, preeklampsi gelişimini ve fetal prematüriteyi azalttığına dair yeni kanıtlar bulunmaktadır (70). Kronik hipertansiyonlu gebelerde ilk trimesterden itibaren düşük doz aspirin profilaksisi de standarttır (56). Ayrıca bazal olarak urinaliz, böbrek fonksiyon testleri ve retina muayenesi yapılarak organ hasarı değerlendirilir; gebelik ilerledikçe süperempoze preeklampsi gelişimi açısından bu bazal

değerlerle karşılaştırma yapılır. Doğum zamanlaması, kronik hipertansiyonun şiddeti ve kontrol durumuna göre planlanır. Genel olarak, kan basıncı iyi seyreden ve komplikasyonsuz kronik hipertansiyon olgularında 38–39. gebelik haftalarında elektif doğum önerilir (69). ACOG, hafif kronik hipertansiyonlu hastalarda 39. haftaya kadar, ancak tedavi gerektiren veya hedeflenenin üzerinde seyreden olgularda 37-38. haftalarda doğumu önermektedir (69). Örneğin, ilaç kullanmayan ve tüm gebelik boyunca tansiyonu <140/90 kalan bir hastada 39. haftada indüksiyon düşünülebilirken; ilaç kullanan veya dönem dönem 160/110 seviyelerine yaklaşan bir hastada 37. hafta civarında doğum gerçekleştirmek daha güvenli görülür. Eğer organ hasarı mevcut veya gebelikte preeklampsi eklenmişse doğum daha da erken planlanabilir. Doğum eylemi sırasında, kronik hipertansif annenin kan basıncı sık aralıklarla takip edilmelidir; çünkü efor ile ciddi yükselmeler olabilir. Gerekirse paranteral labetalol ile intrapartum kontrol sağlanır. Postpartum dönemde, kronik hipertansiyonlu kadınların büyük kısmında tansiyon yüksekliği devam edeceği için antihipertansif tedavi yeniden düzenlenerek sürdürülür. Emzirme ile uyumlu ajanlar (ör. beta blokerler, ACE-I– lohusalıkta ACE-I kullanılabilir –, diüretikler) seçilir. Ayrıca preeklampsi gelişmişse magnezyum tedavisine doğum sonrası 24 saat devam edilir. Anne, ileride kardiyovasküler riskleri açısından yönlendirilir (yaşam tarzı, gerekirse kardiyoloji takibi). Sonuç olarak, kronik hipertansiyonlu gebelerde temel amaç preeklampsiye gidişi önlemek ve gebeliği güvenle term yakınlarına ulaştırmaktır. Bu sağlanmışsa, uygun zamanda elektif doğum anne ve bebeğin sonuçlarını optimize edecektir (70,57).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ETİK ONAY VE ÇALIŞMA TASARIMI

Bu araştırma, retrospektif gözlemsel bir kohort çalışması olarak planlanmış ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Şehir Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Başkanlığı Etik Kurulu'ndan onay alınarak yürütülmüştür (Onay Tarihi: 09.01.2025, Protokol No: 2025-1). Çalışma, Nisan 2023 ile Ocak 2025 tarihleri arasında, gebelik süresince Kocaeli Şehir

Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen ve doğumunu aynı kurumda gerçekleştirmiş olan 171 preeklamptik gebe üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2 KATILIMCI SEÇİMİ

Verilere, hastanenin elektronik veri kayıt sistemi olan Keydata (KEYDATA Bilgi İşlem Teknoloji Sistemleri, Ankara/Türkiye) üzerinden erişilmiştir. Çalışmaya, 18–45 yaş aralığında, tekil gebeliği bulunan ve 24 saatlik idrar örneği alınmış preeklamptik gebeler dahil edilmiştir. Aşağıda belirtilen kriterleri taşıyan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır:

- Çoğul gebelikler
- Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon veya proteinüri tespit edilen olgular
- Kronik hipertansiyon tanısı olan gebeler
- Mol gebelikler
- Gebelik öncesinde kronik böbrek hastalığı öyküsü bulunanlar
- Diğer sistemik komorbid hastalıkları olan gebeler
- HELLP sendromu ya da eklampsi gelişen olgular
- 18 yaş altı gebeler
- Son adet tarihi ilk trimester ultrasonografi ile doğrulanamayan olgular
- Proteinürisi olmayan preeklamptik gebeler

3.3 TANIM VE TANI KRİTERLERİ

Preeklampsi tanısı, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği'nin 2020 tarihli Gebelikte Hipertansiyon Rehberi doğrultusunda konulmuştur (1). Öncesinde hipertansiyon öyküsü olmayan olgularda, 20. gebelik haftasından sonra ölçülen sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg olması ve buna eşlik eden proteinüri ya da son organ disfonksiyonu (örneğin pulmoner ödem, karaciğer/böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, görme bozukluğu, baş ağrısı, epigastrik ağrı) varlığı ile tanı konulmuştur. Kan basıncı <140/90 mmHg olan, proteinürisi bulunmayan, laboratuvar değerleri normal ve preeklampsiye ait semptomu olmayan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kan basıncı ölçümleri, en az dört saat arayla, 10 dakika istirahat sonrası, oturur pozisyonda, kol çevresine uygun manşon kullanılarak, kalp seviyesinde, sfingomanometre ile yapılmıştır.

Sistolik kan basınçları Korotkoff faz I, diyastolik kan basınçları ise Korotkoff faz V sesine göre kaydedilmiştir.

3.4 VERİ TOPLAMA SÜRECİ VE ÖLÇÜMLER

Veriler, hastane sistemindeki hasta geçmişi, ameliyat notları ve epikrizler incelenerek elde edilmiştir. Gebelik haftası, son adet tarihine göre hesaplanmış, baş-popo mesafesi (CRL) ölçümü ile yapılan ilk trimester ultrasonografisi ile tarih doğrulanmıştır.
Hasta öyküsü; gravida, parite, vücut kitle indeksi, kan basıncı değerleri, kullanılan ilaçlar, doğum şekli ve endikasyonu, doğum sonrası komplikasyon varlığı, preeklampsi tipi, prodromal bulgu varlığı, bilgileri toplanarak kaydedilmiştir.
Laboratuvar incelemeleri kapsamında:

- **İdrar örneklerinde**: 24 saatlik protein miktarı ve proteinürinin başladığı gebelik haftası (gün cinsinden)
- **Kan örneklerinde**: ALT, AST, kreatinin düzeyleri ve platelet sayımı değerlendirilmiştir.

Doğuma ait verilerde; doğum sonrası hastanede kalış süresi, postpartum ve postoperatif antihipertansif ilaç gereksinimi,postop tansiyon takipleri, postpartum hastanede kalış süreleri, yenidoğan doğum haftası, cinsiyeti, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ile yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı bilgileri kaydedilmiştir.

3.5 GRUPLAMA VE KARŞILAŞTIRMALAR

24 saatlik idrarda protein miktarına göre gebeler iki gruba ayrılmıştır:

- Grup 1: Nefritik - 0.3–2.99g
- Grup 2: Nefrotik - ≥3g

Proteinüri başlangıcının gebelik süresine göre dağılımı şu şekildedir:

- Grup 1: proteinüri saptandığı gün: <238. gün (<34 hafta) olanlar
- Grup 2: proteinüri saptandığı gün: ≥238. gün (≥34 haftaa) olanlardır.

Bu iki değişken (proteinüri miktarı ve başlangıç zamanı) doğrultusunda; preeklampsi tipi, doğum şekli ve zamanı, prodromal bulgu varlığı, hastanede kalış süresi, doğum sonrası hipertansiyon varlığı, postoperatif antihipertansif tedavi gereksinimi, komplikasyonlar,

ortalama ALT, AST, kreatinin ve platelet değerleri, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, yenidoğan cinsiyet, boy ve doğum ağırlığı ile yoğun bakım ihtiyacı gibi parametreler karşılaştırılmıştır.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma için gerekli örnek genişliği tek yönlü varyans analizi için etki büyüklüğü (effect size) = 0,3 olmak üzere %90 test gücünün, %95 güven düzeyinde sağlayacak minimum toplam kişi sayısı 144'tür. Bu örnek genişliği çalışma kapsamında kullanılacak diğer analiz yöntemleri için gereken örnek genişliklerini de kapsamaktadır. İlgili hesaplama G-Power 3.1.9.2 paket programında yapılmıştır. İstatistiksel analizler Jamovi 2.3.28 (The Jamovi Project, www.jamovi.org) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nitel değişkenler frekans ve yüzde, nicel değişkenler ise ortalama ± standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ile özetlenmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda nitel veriler için: Pearson ki-kare, Fisher ve Fisher-Freeman-Halton ki-kare testleri; nicel veriler için bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma 171 preeklamptik gebe ile yapılmıştır. Yirmidört saatlik idrarda protein miktarına göre 171 gönüllünün 30'unda (%18) nefrotik düzeyde (3g/gün ve üzerinde) proteinüri mevcutken, 141'inde (%82) ise nefritik düzeyde (3g/gün altında) proteinüri saptanmıştır.

Proteinüri; gebelerin %35'inde 238. günden (<34. gebelik haftasından) önce başlamışken, %65'inde 238. gün ve üstündeyken (≥ 34. gebelik haftasında) başlamıştır.

Çalışmaya alınan tüm gebelerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1:Çalışmaya alınan tüm gebelerin demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Kategori	Sayı (n)	Yüzde (%)
VKİ (kg/m^2)	**<25 – Normal**	25	14.7
	25-29.9 – Kilolu	57	33.3
	>= 30 – Obez	89	52.0
Gravida (n)	**1**	89	52.0
	2	36	21.1
	3	22	12.9
	4 ve daha fazlası	24	14.0
Parite (n)	**0**	98	57.3
	1	40	23.4
	2	18	10.5
	3	7	4.1
	4+	8	4,7
Doğum şekli	**Vajinal doğum**	39	22.8
	Sezaryen doğum	132	77.2
Sezaryen Endikasyonu	**Şiddetlenmiş preeklampsi**	74	55.6
	Akut fetal distres	24	18.0
	Eylemde Eski C/S	19	14.3
	Dekolman	4	3.0
	Makat geliş	3	2.3
	CPD	8	6.0
	Başarısız induksiyon	1	0.8
Komplikasyon varlığı	**Yok**	168	98.2
	Var	3	1.8
Preeklampsi tipi	**Şiddetlenmiş**	91	53.2
	Şiddetlenmemiş	80	46.8
Prodromal bulgu varlığı	**Yok**	86	50.3
	Var	85	49.7
Pulmoner ödem varlığı	**Yok**	169	98.8
	Var	2	1.2
Maternal YBÜ ihtiyacı	**Yok**	168	98.2
	Var	3	1.8
Maternal kan nakli ihtiyacı	**Yok**	161	94.2
	Var	10	5.8
Yenidoğan Cinsiyeti	Kız	93	54.4
	Erkek	78	45.6
Yenidoğan YBÜ ihtiyacı	Var	97	56.7
	Yok	74	43.3

VKİ:vücut kitle indeksi,C/S: sezaryen doğum,CPD: sefalopelvik uyumsuzluk,YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Gönüllülerin çoğunluğu obez (≥30 kg/m²) olup, primigravidlerin oranı yüksektir. Doğumların büyük çoğunluğu (%77'si) sezaryen ile gerçekleşmiş olup bunun yaklaşık 1/5'i geçirilmiş sezaryene bağlıdır. Geriye kalan sezaryen endikasyonları içinde en sık neden şiddetlenmiş preeklampsidir. Komplikasyon, pulmoner ödem, maternal yoğun bakım ihtiyacı ve kan transfüzyonu gereksinimi oldukça düşük oranda görülmüştür. Prodromal bulgu varlığı ise olguların yaklaşık yarısında mevcuttur. Yenidoğanların cinsiyet dağılımında kız oranı biraz daha fazladır. Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan yenidoğan sayısı, olmayanlara göre daha yüksektir.

Tablo 2: Tüm gebelerin proteinüri düzeyi ve doğum sonrası en yüksek maternal arteryal tansiyon değerlerine göre dağılımı

Parametre	Kategori	Sayı (n)	Yüzde (%)
24 saatlik idrarda protein miktarı (g/gün)	**0.3 – 2.99**	141	82.5
	>= 3	30	17.5
Doğum sonrası en yüksek maternal tansiyon (mmHg)	**<140/90**	60	35.1
	>140/90	74	43.3
	>160/110	34	21.6

Tablo 2'de, çalışmaya dahil edilen preeklamptik olguların 24 saatlik idrarda protein atılım miktarları ile doğum sonrası ölçülen en yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerinin dağılımı sunulmuştur. Olguların büyük çoğunluğunda proteinüri düzeyi 0.3–2.99 g/24 saat aralığında (nefritik düzeyde) saptanmış olup, %17.5'inde nefrotik düzeyde (≥3g/24 saat) proteinüri izlenmiştir. Doğum sonrası en yüksek tansiyon değerleri incelendiğinde ise, olguların %64.9'unda hipertansif düzeyde (≥140/90 mmHg) seyreden tansiyon ölçümlerinin devam ettiği kaydedilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya alınan gebelerin nicel demografik verileri, laboratuvar bulguları, doğum sonuçları

Parametre	**Ortalama $\bar{x} \pm s$**	**Minimum Değer**	**Maksimum Değer**
Yaş (yıl)	29.25 ± 6.17	16	44.0
VKİ (kg/m^2)	30.61 ± 5.37	19.92	44.7
ALT (U/L)	22.39 ± 78.11	3	996
AST (U/L)	26.85 ± 39.33	8	464
Kreatinin (mg/dL)	2.05 ± 2.34	0.2	10
PLT (10^3/uL)	237.76 ± 99.00	99	488
24 saatlik idrarda protein miktarı(mg/gün)	1822.3 ± 2582.4	301	14485
Doğum zamanı(gün)	249.4 ± 23.5	177	285
Proteinüri başlangıç zamanı (gün)	239.1 ± 30.6	112	285
1. dakika Apgar skoru	7.39±1.18	2	9
5. dakika Apgar skoru	8.51±1.14	0	10
Yenidoğan ağırlığı (g)	2443.7±867.5	480	5670
Yenidoğan boyu (cm)	45.59±5.47	26	56

VKİ: vücut kitle indeksi, ALT (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz), PLT (Platelet)

Tablo 3'te çalışmaya dâhil edilen tüm gebelerin yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), laboratuvar parametreleri, proteinüri düzeyi ve başlangıç zamanı ile doğum ve yenidoğan sonuçlarına ait nicel veriler özetlenmiştir. Tabloda ortalama değerler, standart sapmalar ile birlikte minimum ve maksimum aralıklar şeklinde sunulmuştur. Bulgular arasında ALT, AST, kreatinin, trombosit düzeyleri; 24 saatlik idrarda protein miktarı, proteinürinin başladığı gebelik günü, doğum zamanı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, yenidoğan doğum ağırlığı ve boy uzunluğu yer almaktadır.

Tablo 4: Yirmidört saatlik idrardaki protein miktarına göre preeklamptik gebelerin nitel özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	Kategori	Yirmidört saatlik idrarda proteinür, düzeyi		P
		Nefritik (0.3 – 2.99g/gün)	**Nefrotik (3g/gün ve üzeri)**	
VKİ (kg/m^2)	**Normal**	23 (%16.3)	2 (%6.7)	0.398[a]
	Fazla Kilolu	46 (%32.6)	11 (%36.7)	
	Obez	72 (%51.1)	17 (%56.7)	
Doğum şekli	**Vajinal doğum**	36 (%25.5)	3 (%10.0)	0.066[a]
	Sezaryen doğum	105 (%74.5)	27 (%90.0)	
C/S Endikasyon	**Şiddetlenmiş preeklampsi**	56 (%52.8)	18 (%66.7)	N/A
	Akut fetal distres	17 (%16.0)	7 (%25.9)	
	Eylemde eski C/S	19 (%17.9)	0 (%0)	
	Dekolman	4 (%3.8)	0 (%0)	
	Makat prezentasyon	3 (%2.8)	0 (%0)	
	CPD	7 (%6.6)	1 (%3.7)	
	Başarısız indüksiyon	0 (%0)	1 (%3.7)	
Komplikasyon	**Yok**	140 (%99.3)	28 (%93.3)	0.080[b]
	Var	1 (%0.7)	2 (%6.7)	
Preeklampsi tipi	**Şiddetlenmiş**	68 (%48.2)	23 (%76.7)	**0.005[a]**
	Şiddetlenmemiş	73 (%51.8)	7 (%23.3)	

[a]*Pearson Ki-kare testi;* [b]*Fisher Ki-kare testi*

VKİ:vücut kitle indeksi, C/S: sezaryen doğum,CPD: sefalopelvik uyumsuzluk

Yirmidört saatlik idrarda protein miktarına göre değerlendirildiğinde, nefritik (300-2999 mg) ve nefrotik (3g ve üzeri) proteinürili gruplar arasında VKİ ve doğum şekli ya da komplikasyon görülme oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Ancak preeklampsi tipi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan gebelerde şiddetlenmiş preeklampsi oranı anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 5: Yirmidört saatlik idrardaki protein miktarına göre preeklamptik gebelerin nicel özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	Yirmidört saatlik idrarda proteinüri düzeyi Nefritik (0.3 – 2.99g/gün) $\overline{x} \pm s$ Medyan (min-maks)	Nefrotik (3g üzeri/gün) $\overline{x} \pm s$ Medyan (min-maks)	P
Yaş(yıl)	**29.4 ± 6.04** **29 (18-44)**	**28.6 ± 6.84** **28 (16-43**	0.551[a]
Vucüt Kitle İndeksi(kg/m²)	**30.7 ± 5.4** **30.1 (19.9-44.7)**	**30.2 ± 5.9** **29.9 (22.3-42.8)**	0.734[a]
Doğum zamanı (gün)	252.9 ± 21.11 259 (177 – 285)	233.1 ± 27.55 241.5 (181 – 279)	**<0.001[a]**
Gebelikte proteinüri başlangıç günü	242.2 ± 29.5 246 (154–285)	224.6 ± 32.2 230 (112–285)	**0.005[a]**
ALT	23.33 ± 85.42 11 (3 – 996)	17.97 ± 22.79 13 (6 – 134)	0.282[a]
AST	27.24 ± 42.97 19 (8 – 464)	25.00 ± 16.57 21 (8 – 100)	0.222[a]
Kreatinin	1.98 ± 2.35 0.6 (0.2 – 10)	2.35 ± 2.33 0.7 (0.3 – 7)	0.096[a]
PLT	237.6 ± 66.0 238 (99 – 488)	238.5 ± 89.5 231 (108 – 470)	0.680[a]
0. dakika Apgar skoru	7.51 ± 1.13 8 (2 – 9)	6.87 ± 1.28 7 (2 – 8)	**<0.001[a]**
5. dakika Apgar skoru	8.65 ± 0.93 9 (3 – 10)	7.87 ± 1.72 8 (0 – 9)	**<0.001[a]**
Yenidoğan ağırlığı (g)	2557.9 ± 812.7 2560 (480 – 5670)	1906.7 ± 928.4 1737.5 (670 – 3705)	**0.001[a]**
Yenidoğan boyu (cm)	46.3 ± 5.0 48 (26 – 56)	42.3 ± 5.0 44 (30 – 52)	**0.001[a]**

[a]*Mann Whitney U testi*

ALT: (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz), PLT (Platelet / Trombosit),

İdrarda saptanan protein miktarına göre nefritik ve nefrotik gruplar karşılaştırıldığında maternal yaş ve VKI bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

İdrarda saptanan protein miktarına göre nefritik ve nefrotik gruplar karşılaştırıldığında gebelik süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Nefrotik grubunda gebeliğin anlamlı derecede daha kısa sürdüğü belirlenmiştir.

İdrarda saptanan protein miktarına göre nefritik ve nefrotik gruplar karşılaştırıldığında, gebelikte proteinüri başlangıç zamanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

İdrarda saptanan protein miktarına göre nefritik ve nefrotik gruplar karşılaştırıldığında ALT, AST, PLT ve kreatinin bakımından anlamlı farklılık yoktur.

İdrar protein nefritik ve nefrotik gruplar arasında Apgar 1 ve Apgar 5 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Nefrotik grubunda Apgar 1 ve Apgar 5 değerleri anlamlı derecede düşüktür.

İdrar protein nefritik ve nefrotik gruplar arasında doğum ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Nefrotik grubunda doğum ağırlığı anlamlı derecede düşüktür.

İdrar protein nefritik ve nefrotik gruplar arasında yenidoğan boyu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Nefrotik grubunda yenidoğan boyu anlamlı derecededüşüktür.

Tablo 6: Yirmidört Saatlik İdrarda Protein Miktarına (nefritik ve nefrotik) Göre Maternal ve Neonatal Sonuçların Karşılaştırılması

Parametre	Kategori	24h İdrar Protein		p
		Nefritik (0.3-2.99g/gün)	**Nefrotik (3g/gün ve üzeri)**	
Komplikasyon	**Yok**	140 (%99.3)	28 (%93.3)	0.080[b]
	Var	1 (%0.7)	2 (%6.7)	
Doğum Şekli	**NSD**	36 (%25.5)	3 (%10.0)	0.109[y]
	C/S	105 (%74.5)	27 (%90.0)	
	Tek ajan	16 (%11.4)	7 (%23.3)	
Yenidoğan Cinsiyeti	**Erkek**	70 (%49.6)	8 (%26.7)	**0.036[y]**
	Kız	71 (%50.4)	22 (%73.3)	
Yenidoğan YBÜ ihtiyacı	**Hayır**	66 (%46.8)	8 (%26.7)	0.069[y]
	Evet	75 (%53.2)	22 (%73.3)	
Doğum sonrası ölçülen maksimum tansiyon değerleri	**<140/90**	58 (%41.1)	2 (%6.7)	**0.001[c]**
	>140/90	61 (%43.3)	13 (%43.3)	
	>160/110	22 (%15.6)	15 (%50.0)	
Maternal Hastanede kalış süresi	**3 gün**	107 (%75.9)	17 (%56.7)	0.055[y]
	3+ gün	34 (%24.1)	13 (%43.3)	

Prodromal bulgu varlığı	**Negatif** **Pozitif**	76 (%53.9) 65 (%46.1)	10 (%33.3) 20 (%66.7)	**0.041**[a]
Pulmoner ödem varlığı	**Negatif** **Pozitif**	140 (%99.3) 1 (%0.7)	29 (%96.7) 1 (%3.3)	0.321[b]
Gebelikte antihipertansif ilaç kullanımı	**Yok** **Tek ajan** **İki ajan**	124 (%87.9) 16 (%11.3) 1 (%0.7)	23 (%76.7) 7 (%23.3)a 0 (%0)	0.287[c]
Maternal YBÜ ihtiyacı	**Yok** **Var**	139 (%98.6) 2 (%1.4)	29 (%96.7) 1 (%3.3)	0.441[b]
Maternal postoperatif kan nakli	**Yok** **Var**	133 (%94.3) 8 (%5.7)	28 (%93.3) 2 (%6.7)	0.833[a]

[a]*Pearson Ki-kare testi;* [b]*Fisher Ki-kare testi;* [c]*Fisher-Freeman-Halton Ki-kare testi;* [y]*Yates Ki-Kare testi;*

NSD: Normal spontan Doğum; C/S: Sezaryen Doğum; YBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi

Nefritik ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan olgular karşılaştırıldığında komplikasyon, doğum şekli, prodromal bulgu, antihipertansif ilaç kullanımı, yenidoğan YBÜ ihtiyacı fetal büyüme kısıtlılığı ve hastanede kalış süresi bakımından anlamlı farklılık yoktur.

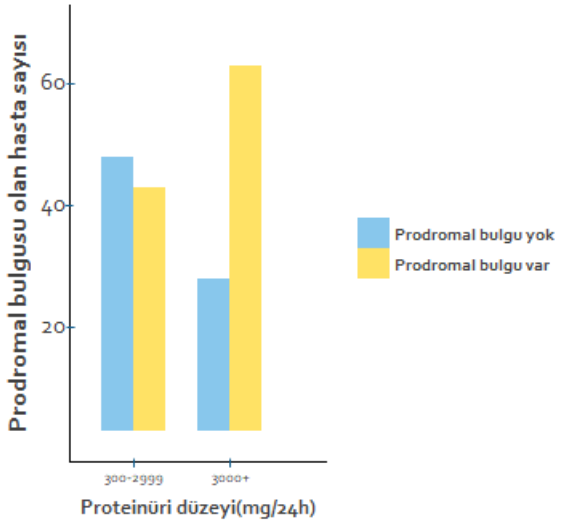
Nefritik ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan olgular karşılaştırıldığında cinsiyet bakımından anlamlı farklılık vardır. İdrar protein nefrotik grubunda kızların oranı anlamlı derecede daha fazladır.

Nefritik ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan olgular karşılaştırıldığında doğum sonrası tansiyon takibi bakımından anlamlı farklılık vardır. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan olgularda, doğum sonrası yüksek tansiyon oranı anlamlı derecede daha fazladır.

Nefritik ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan gruplar arasında prodromal bulgu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Grafik-1'de görüldüğü üzere, nefrotik düzeyde proteinürisi (≥3g) olan olgularda prodromal bulgu varlığı, nefritik düzeyde proteinürisi (300–2999 mg) olan olgulara kıyasla daha yüksek oranda gözlemlenmiştir.

Nefritik ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan gruplar arasında pulmoner ödem ve gebelikte antihipertansif ilaç kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Nefritik ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan gruplar karşılaştırıldığında; maternal yoğun bakım ihtiyacı ve postpartum dönemde kan transfüzyonu gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.



Grafik 1: Yirmidört saatlik idrarda proteinüri düzeylerine göre maternal prodromal bulgu saptanma oranı

Tablo 7: Proteinüri Başlangıç Zamanına Göre Toplam Gebelik Süresi, Laboratuvar Bulguları ve Yenidoğan Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametre	Proteinuri Başlangıcı 34 Haftadan Önce (<238. Gün) Ortalama ($\bar{x} \pm s$) Medyan (min-maks)	34. Haftadan sonra (≥238. Gün) Ortalama ($\bar{x} \pm s$) Medyan (min-maks)	P
Toplam gebelik süresi (gün)	228.05 ± 25.26 231 (177 - 273)	261.09 ± 11.35 260 (239 - 285)	**<0.001[a]**
ALT	35.77 ± 129.00 12 (6 - 996)	15.16 ± 18.81 11 (3 - 134)	0.055[a]
AST	34.20 ± 61.96 20 (11 - 464)	22.87 ± 16.91 19 (8 - 133)	0.206[a]
Kreatinin	2.82 ± 2.78 0.74 (0.3 - 10)	1.63 ± 1.96 0.60 (0.2 - 8)	**0.003[a]**
PLT (10^9/L)	237.07 ± 74.50 226 (108 - 488)	238.14 ± 63.40 241 (99 - 470)	0.739[a]
1. dakika Apgar skoru	6.65 ± 1.55 7 (2 -8)	7.80 ± 0.62 8 (4 - 9)	**<0.001[a]**
5. dakika Apgar skoru	7.92 ± 1.55 8 (0 - 9)	8.83 ± 0.64 9 (4 - 10)	**<0.001[a]**
Yenidoğan ağırlığı (g)	1848.3 ± 948.5 1640 (480 - 4670)	2765.5 ± 618.6 2770 (1350 - 5670)	**<0.001[a]**
Yenidoğan boyu (cm)	41.50 ± 6.63 42 (26 - 53)	47.80 ± 2.93 48 (38 -56)	**<0.001[a]**

Proteinüri başlangıcının 34. gebelik haftasından önce veya sonra olmasına göre gruplar karşılaştırıldığında, gebelik süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Gebelik süresi, 34 haftadan önce proteinüri gelişen olgularda anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında ALT, AST ve PLT bakımından anlamlı farklılık yoktur.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında kreatinin bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. 34 haftadan önceki grupta gebelik süresi anlamlı derecede yüksektir.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında Apgar 1. dakika ve Apgar 5. dakika değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. 34 haftadan önceki grupta Apgar 1. dakika ve Apgar 5. dakika değerleri anlamlı derecede düşüktür.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında doğum ağırlığı ve boyu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. 34 haftadan önceki grupta doğum ağırlığı ve boyu anlamlı derecede düşüktür. Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında fetal büyüme kısıtlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında hastanede kalış süresi bakımından anlamlı farklılık vardır. 34. Gebelik haftasından önce proteinürisi başlayan gebelerde hastanede kalış süresi anlamlı derecede daha uzundur.

Tablo 8: Proteinüri Başlangıç Zamanına Göre Klinik Özellikler, Doğum Şekli, Tedavi ve Yenidoğan Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametre	Kategori	Proteinuri Başlangıcı 34 Haftadan Önce(<238. Gün)	34 Haftadan sonra(≥238. Gün)	P
Komplikasyon	**Yok**	58 (%96.7)	110 (%99.1)	0.282[d]
	Var	2 (%3.3)	1 (%0.9)	
Preeklampsi Tipi	**Şiddetlenmiş**	43 (%71.7)	48 (%43.2)	**<0.001[b]**
	Şiddetlenmemiş	17 (%28.3)	63 (%56.8)	
Doğum Şekli	**NSD**	5 (%8.3)	34 (%30.6)	**0.002[b]**
	C/S	55 (%91.7)	77 (%69.4)	

Prodromal bulgu	**Negatif** **Pozitif**	33 (%38.3) 27 (%61.7)	63 (%56.8) 48 (%43.2)	**0.021[c]**
Gebelikte antihipertansif ilaç kullanımı	**Yok** **Tek ajan**	42 (%71.2) 17 (%28.8)	105 (%94.6) 6 (%5.4)	**<0.001[b]**
Yenidoğan Cinsiyeti	**Erkek** **Kız**	24 (%40.0) 36 (%60.0)	54 (%48.6) 57 (%51.4)	0.279[d]
Yenidoğan YBÜ ihtiyaç	**Hayır** **Evet**	11 (%18.3) 49 (%81.7)	63 (%56.8) 48 (%43.2)	**<0.001[b]**
Postop antihipertansif kullanımı	**Hayır** **Evet**	33 (%55.0) 27 (%45.0)	61 (%55.0) 50 (%45.0)	0.995[c]
Hastane kalış süresi	**3 güne kadar** **>3 gün**	36 (%60.0) 24 (%40.0)	88 (%79.3) 23 (%20.7)	**0.007[c]**

[a]Mann Whitney U testi, [b]Yates Ki-Kare testi; [c]Pearson Ki-kare testi, [d]Fisher Ki-kare testi

NSD: Normal spontan Doğum;C/S: Sezaryen Doğum;YBÜ: Yoğunbakım ünitesi

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında komplikasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında preeklampsi tipi bakımından anlamlı farklılık vardır. 34 haftadan sonraki grupta şiddetlenmemiş preeklampsi oranı anlamlı derecede daha fazladır.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında doğum şekli bakımından anlamlı farklılık vardır. 34 haftadan sonraki grupta sezeryan oranı anlamlı derecede daha azdır.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında prodromal bulgu bakımından anlamlı farklılık vardır. 34 haftadan sonraki grupta prodromal bulgu pozitif oranı anlamlı derecede daha azdır.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında gebelikte antihipertansif ilaç kullanımı bakımından anlamlı farklılık vardır. 34 haftadan sonraki grupta antihipertansif ilaç kullanımı oranı anlamlı derecede daha azdır.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında yenidoğan cinsiyeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında yenidoğan YBÜ ihtiyacı bakımından anlamlı farklılık vardır. 34 haftadan sonraki grupta yenidoğan YBÜ ihtiyacı oranı anlamlı derecede daha azdır.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında postoperatif antihipertansif kullanımı bakımından anlamlı farklılık yoktur.

Proteniüri başlangıcı 34 haftadan önce ve sonra olan gruplar arasında hastane kalış süresi bakımından anlamlı farklılık vardır. Proteinürinin 34. haftadan önce başladığı olgularda, hastanede kalış süresi anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada preeklamptik gebelerde demografik, klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, gruplar arasında yaş, VKİ ile hemogram, karaciğer fonksiyon testleri; ALT, AST; PLT ve kreatinin gibi temel laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, çalışmaya dahil edilen gruplar arasında maternal yaş ve VKİ gibi temel özelliklerin benzer olduğunu ve bu sayede proteinüri başlangıç zamanı ile miktarının preeklamptik gebelerdeki etkisinin daha iyi değerlendirilmesini sağlamıştır. Çalışmadaki gebelerin yarısı obez ve primigravid gebelerden oluşmaktadır. Bu durum hem obez hem de primigravid olmanın obezite ile ilişkili olduğuna dair literatür verisi ile uyumludur (85,86).

Yirmi dört saatlik idrarda protein miktarı nefrotik düzeyde olan preeklamptik gebelerde, şiddetli preeklampsi görülme oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, proteinüri düzeyinin artmasının hastalığın daha ağır klinik tabloyla seyretme riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Nefritik ve nefrotik düzeyde proteinürisi olan grupları arasında doğum şekli açısından anlamlı bir fark saptanmamış olsa da, nefrotik düzeyde proteinüri grubunda sezaryen doğum oranı sayısal olarak daha fazladır. Bu çalışmada anlamlı fark saptanmamış olsa da, proteinüri arttıkça sezaryen oranının yüksek olduğu gözlemi, daha önceki çalışmalarla da desteklenmektedir. Kwiatkowska ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında masif proteinüri görülen hastalarda sezaryen oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (73).

Çalışmamızda, 24 saatlik idrarda protein miktarı nefrotik düzeyde olan hastalarda gebelik süresi, yenidoğan ağırlığı, yenidoğan boyu ve Apgar skorlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, Liu ve ark.'nın 2023 yılında yayımladığı sistematik derleme ile uyumludur; ilgili çalışmada da yüksek proteinüri düzeylerinin preterm doğum ve neonatal morbiditeyle güçlü ilişkisi gösterilmiştir (72). Proteinüri miktarı arttıkça şiddetlenmiş preeklampsi, erken doğum anlamlı şekilde artmıştır. Apgar 1. ve 5. dakika skorları, doğum haftası, yenidoğan ağırlığı ve boyu gibi yenidoğan sonuçları proteinüri miktarı ile ters ilişkili olup, bu bulgu doğumda yenidoğanın ciddi proteinüri varlığında daha olumsuz etkilenebileceğini göstermektedir. Literatürdeki birçok çalışmada da yüksek düzeyde proteinürinin, düşük doğum ağırlığı ve Apgar skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Örneğin Sardesai ve ark. (2022), ciddi proteinürinin düşük doğum ağırlığı ve Apgar skorları ile ilişkili olarak fetal morbiditeyi anlamlı şekilde artırdığını rapor etmiştir (74).

Çalışmamızdaki gebelerin %73.3'ünün bebeklerinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oluşmuştur. Liu ve ark.'nın (2023) yaptığı meta-analizde, proteinüri miktarının yalnızca tanısal bir kriter değil, aynı zamanda hastalığın şiddeti ve seyrini belirlemede kullanılabilecek bir öngörücü faktör olabileceği tartışılmıştır (72); nefrotik düzeyde proteinüri ile preterm doğum, yenidoğan YBÜ ihtiyacı gibi olumsuz perinatal sonuçlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (78). Liu ve arkadaşlarının derlemesinde olup kendi çalışmamızda anlamlı fark olmayan neonatal yoğun bakım ihtiyacı ile proteinüri arasında anlamlı ilişki tespitine, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının daha az olması ya da gönüllülerin karakteristik özelliklerinin farklı olması neden olmuş olabilir (72).

Çalışmamızda, 24 saatlik idrarda protein miktarı nefrotik düzeyde olan preeklamptik gebelerde, yenidoğanın cinsiyet dağılımı incelendiğinde kız bebek oranının anlamlı derecede yüksek olduğu; bu durum, ağır proteinüri ile fetal cinsiyet arasında olası bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, fetal cinsiyetin preeklampsiyle ilişkili gebelik sonuçlarını etkileyebileceği ve özellikle kız fetus taşıyan annelerde bazı preeklampsi fenotiplerinin daha belirgin olabileceği bildirilmektedir (79).

Doğum sonrası hipertansiyon görülme oranı nefrotik düzeyde proteinüri grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, ciddi proteinüri varlığının postpartum dönemde dahi hipertansiyon devamı açısından önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (80). Buna rağmen, nefrotik ve nefritik proteinüri grupları arasında hastanede kalış süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada, nefrotik düzeyde proteinürisi olan grupta prodromal semptomların daha sık izlenmesi, inflamasyonun sistemik etkilerinin daha belirgin olduğuna işaret etmektedir. Ancak kreatinin, PLT, ALT ve AST düzeyleri gibi bazı parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, proteinüri miktarına bağlı klinik farklılıkların her sistemik belirtece yansımayabileceğini göstermektedir. Literatürde bazı çalışmalar proteinüri ile laboratuvar parametreleri arasında ilişki bildirirken, bazıları bu bulguyu desteklememektedir (81). Ankara bir kadın doğum hastanesinde yapılan bir tez çalışmasında, hafif ve şiddetli preeklamptik gebeler ile sağlıklı gebeler arasında ALT, AST, LDH, kreatinin ve PLT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (89).

Proteinüri miktarı, maternal sonuçlar açısından da önemli bir belirteçtir. Çalışmamızda maternal sonuçlar ile yüksek proteinüri arasında doğum öncesi prodromal bulguda anlamlı ilişki bulunurken; doğum sonrası yoğun bakım gerekliliği, kan nakli ihtiyacı, pulmoner ödem görülmesi gibi maternal parametrelerle anlamlı ilişki bulunmamıştır. Buna karşılık; Wang ve arkadaşlarının (2023) retrospektif kohort çalışmasında, erken başlayan şiddetli proteinüri varlığının, preeklampsi şiddetini artırdığı ve daha yüksek oranda postoperatif ve postpartum komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir (71,82). Bu durum, postoperatif ve postpartum maternal sonuçlar üzerindeki etkisinin net olmadığını veya bu konuda daha fazla gebe sayısı ile hem erken başlangıçlı hem de nefroitk düzeyde proteinürili yeterli sayıda gebe içeren subgruplu araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Bu çalışmayı özgün kılan yönlerinden biri, daha az araştırılmış bir parametre olan proteinüri başlangıç zamanının, çok sayıda maternal ve neonatal klinik sonuçla ilişkisinin birlikte analiz edilmesi ve aynı zamanda protein düzeyi ile farklılıklarının ortaya konmasıdır. Proteinüri başlangıcı 34 hafta altı ile 34 hafta ve üzeri olarak iki gruba ayrılmış; her iki grupta demografik özellikler, laboratuvar parametreleri, gebelik süresi, doğum şekli, neonatal Apgar skorları, doğum ağırlığı ve boyu, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, maternal komplikasyonlar, postop-postpartum kan transfüzyonu ihtiyacı, antihipertansif kullanım durumu, yenidoğan cinsiyeti, gravida ve parite gibi ek klinik veriler analiz edilmiştir. Bu parametreler sistematik biçimde karşılaştırılmış ancak bazı verilerde (örneğin yenidoğan cinsiyeti, postoperatif-postpartum kan transfüzyonu ihtiyacı, postoperatif/postpartum antihipertansif kullanımı, gravida ve parite) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (83)

Proteinüri başlangıç zamanı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde, bu başlangıcın 34. gebelik haftası altında gerçekleşmesinin olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu

görülmüştür. Gebelikte antihipertansif ilaç kullanımının anlamlı artması; kreatinin, düzeylerinde yükselme; prodromal semptomların daha sık görülmesi; gebelik süresinin kısa olması; şiddetli preeklampsi oranının artması; sezaryen doğum oranının yükselmesi; hastanede kalış süresinin 3 günden daha fazla uzaması ile erken proteinüri başlangıcı (<34. hafta) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu durum, erken başlayan proteinürinin daha ciddi sistemik etkilerle seyreden bir tabloya işaret edebileceğini göstermektedir. Ayrıca yenidoğan APGAR skorunun düşüklüğü ile düşük doğum ağırlığı ve boyundaki anlamlı fark; yenidoğan yoğun bakım ihtiyacında artış gibi parametreler, erken proteinüri başlangıcı (<34. hafta) olan grupta daha erken doğum görülmesine paralel olarak istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Bu bulgular, Surapaneni ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde bildirilmiş; erken proteinüri başlangıcının hem maternal hem de neonatal komplikasyonları artırdığı, bu yönüyle hastalığın şiddetini öngörmede değerli bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (84). Jung ve ark.'nın 2022'de yayımladığı sistematik derlemede de benzer şekilde, erken başlayan proteinürinin neonatal morbiditeyi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (76). Bahsi geçen derlemede preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve intrauterin gelişme geriliği gibi neonatal sonuçlarla erken proteinüri arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da düşük Apgar skorları, düşük doğum ölçümleri ve artmış YBÜ ihtiyacı gibi morbiditeler benzer şekilde saptanmış, ancak FBK gibi bazı morbidite parametreleri çalışmamızda özel olarak değerlendirilmemiştir.

Wang ve arkadaşlarının (2023) retrospektif çalışmasında da erken proteinüri başlangıcı ile artmış maternal-fetal komplikasyonlar arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir (71). Bu, plasental gelişim kusurlarının zamanlamasının preeklampsinin şiddetini belirlemede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Özellikle erken dönemdeki trofoblast invazyon bozuklukları ve yetersiz spiral arter dönüşümü, ilerleyen haftalarda sinsityotrofoblast stresi ve endotel disfonksiyonu ile sonuçlanarak şiddetli klinik tablolara yol açabilmektedir. Ancak, erken proteinürinin gebelik sonuçları üzerinde belirgin bir fark yaratmadığını bildiren çalışmalar da vardır(85). Bartsch ve arkadaşlarının (2016) gerçekleştirdiği bu meta-analiz çalışması, birçok farklı popülasyonu içeren geniş kohortlara dayanmakta ve risk faktörlerini gebeliğin çok erken döneminde (ilk trimester) saptamaya odaklanmaktadır. Bu nedenle, proteinüri başlangıç zamanına dayalı analizler sınırlı kalmış olabilir. Ayrıca, analiz edilen kohortların heterojenliği ve tanı kriterlerindeki farklılıklar da bu çalışmada anlamlı ilişki saptanamamış olmasını açıklayabilir. Bu bulgular, erken proteinüri başlangıcının gebelik

sonuçları üzerindeki etkisinin henüz net olmadığını ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Xie ve arkadaşlarının çalışmasında, proteinürinin başlangıç zamanı ve şiddetinin gebelik sonuçlarını etkileyebileceği belirtilmiştir. Ancak, bu ilişkinin net olmadığı ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır(90). Bu bulgular, erken proteinüri başlangıcının gebelik sonuçları üzerindeki etkisinin net olmadığını ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Erken başlangıçlı proteinüri ile düşük doğum ağırlığı ve boy arasındaki ilişki, uteroplasental perfüzyon bozukluğuna da bağlı olabilir. Preeklampsinin ardışık patofizyolojik sürece göre, hastalığın erken evresinde trofoblast invazyonundaki yetersizlik uteroplasental hipoperfüzyona yol açarken, daha sonraki evrede maternal sistemik yanıt ve klinik belirtiler, örneğin proteinüri, ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle erken proteinüri, altta yatan uteroplasental yetersizliğin bir göstergesi olabilir; ancak bu iki olgu arasındaki ilişki doğrudan nedensellik şeklinde yorumlanmamalı, paralel seyreden süreçler olarak ele alınmalıdır (87). Bu çalışmada ALT, AST ve PLT gibi klasik laboratuvar parametrelerinin, proteinüri miktarı veya başlangıç zamanı ile anlamlı bir ilişki göstermemesi, bu biyokimyasal göstergelerin proteinüri ile olan ilişkilerinin sınırlı olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda erken başlangıçlı proteinüri (<34. hafta) grubunda serum kreatinin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunması, renal fonksiyon bozulmasının erken başlayan hastalıkla birlikte daha belirgin olabileceğini göstermektedir. Nitekim bazı literatürlerde kreatinin ve ALT düzeylerinin preeklampsi şiddeti ile korele olabileceği belirtilmiştir (88). Bu bulgular, laboratuvar verilerinin tek başına değil, klinik bulgularla birlikte bütüncül şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Preeklampsi hipertansiyon ve proteinüri gibi belirtilerle karakterize edilen ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Özellikle erken dönemde başlayan proteinüri, renal fonksiyonlar üzerinde daha belirgin etkiler gösterebilir. (91). Çalışmamızda, proteinüri başlangıcının 34. gebelik haftasından önce olduğu olgularda kreatinin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, erken başlayan proteinürinin renal fonksiyonlar üzerindeki etkisinin daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ALT, AST ve PLT düzeyleri açısından erken ve geç başlangıçlı gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, bazı sistemik parametrelerin (özellikle hepatik ve hematolojik) daha geç dönemde etkilenebileceğini ya da proteinüri

zamanlamasından bağımsız seyredebileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Huang ve arkadaşları (2019), kreatinin düzeylerinin hastalık şiddetiyle daha yakından ilişkili olduğunu, ALT, AST ve PLT gibi parametrelerin ise tüm olgularda anlamlı farklılık göstermeyebileceğini bildirmiştir (82).

Gebelikte ve postpartum dönemde tansiyon regülasyonu için birden fazla antihipertansif ajan gereken gebeliklerde proteinürinin daha erken başlaması, erken proteinüri gelişen olgularda tansiyon kontrolünün daha zor olabileceğini göstermektedir. Bu durum, antihipertansif tedaviye daha erken ve çoklu ajan ile tedavi gereksinimi doğurabilir. Anderson ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çok merkezli çalışmada da proteinüri başlangıcının daha erken olduğu olgularda antihipertansif ihtiyacının ve tedavi dozlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (75).

Çalışmanın birkaç limitasyonu mevcuttur. Öncelikle çalışmadaki retrospektif tasarım olması ve elde edilen sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle hem nefrotik hem erken başlangıçlı proteinüri düzeyi gibi daha özel subgruplar ve maternofetal sonuçları incelenememiştir. Aynı zamanda HELLP sendromu gibi ciddi preeklampsi formlarının çalışma dışında tutulması, preeklampsi spektrumunun tüm öğelerini çalışmanın içermemesine neden olmuştur. Bu çalışmanın tek merkezli olması ve gönüllü sayısı genellenebilirlik açısından sınırlılık oluşturabilir. Ayrıca proteinürili preeklamptik gebelerin sonuçlarını incelerken, günümüzde preeklampsi riskini belirlemeye yarayan biyobelirteçlerin (sFlt-1, PlGF gibi) retrospektif tasarım nedeniyle çalışmaya dahil edilmemesi bu parametrelerin çalışmada yer alan gruplardaki düzeyinin kıyaslanamamasına neden olmuştur.

Gelecek araştırmalarda; proteinürili preeklamptik hastaları kapsayacak, prospektif dizaynlanmış çok merkezli çalışmalar ile proteinüri düzeyi ve başlangıç zamanına göre 4 subgrupta proteinürinin gebelik sonuçlarına etkisi, sFlt-1, PlGF gibi biyobelirteçler de dahil edilerek incelenebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, preeklamptik gebelerde 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ve proteinürinin başladığı gebelik haftasının maternal ve fetal sonuçlarla olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Bulgular, proteinüri düzeyi yüksekliği ve erken başlangıç zamanının, preeklampsi seyri ve gebelik sonuçları açısından önemli göstergeler olabileceğini ortaya koymuştur.

Elde edilen temel sonuçlar şunlardır:

1. Proteinüri miktarı nefrotik düzeyde (≥3g/24 saat) olan preeklamptik gebelerde, şiddetli preeklampsi oranı belirgin olarak yüksek bulunmuş; bu grupta şiddetli preeklampsi daha çok, gebelik süresi daha kısa, yenidoğan ağırlığı, boyu ve Apgar skorları ise anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır.
2. Proteinürinin 34. gebelik haftasından önce başlaması, maternal prodromal bulgu, şiddetli preeklampsi, antihipertansif kullanımının ve kreatinin düzeylerinin daha fazla olduğu, sezaryen oranının ve hastanede kalış süresinin daha yüksek olduğu bir klinik tablo ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda nefrotik proteinürili preeklamptiklerde olduğu gibi gebelik süresi daha kısa, yenidoğan ağırlığı, boyu ve Apgar skorları ise anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır.
3. Proteinüri miktarı ve başlangıç zamanı ile ALT, AST ve PLT düzeyleri ile maternal komplikasyon oranı, yoğun bakım ihtiyacı ve kan transfüzyonu gereksinimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
4. Bu bulgular, proteinüri miktarı ve başlangıç zamanının, preeklampsiyi alt gruplar halinde değerlendirilmesinde ve doğum zamanlamasının bireyselleştirilmesinde dikkate alınabilecek unsurlar olabileceğini düşündürmektedir. Bu parametrelerin klinik önemi, ileride yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla daha belirgin şekilde ortaya konulabilir.

Bu çalışmanın sonuçları, preeklampsi tanı ve izlem sürecinde proteinüri başlangıç zamanı ve düzeyinin önemini yeniden gündeme getirmekte; özellikle erken dönemde başlayan ve yüksek miktarda proteinüri varlığında daha dikkatli maternal-fetal izlem ve zamanında doğum planlamasının önemini vurgulamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237–e260.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NG133: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: NICE; 2019.
3. Yılmaz A, Kara F, Yıldız A. Preeclampsia: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2004;70(12):2317–24. Sibai BM. Preeclampsia: diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(5):1349–1359.
4. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):105–145.
5. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012;36(1):56–59.
6. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143–148.
7. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(8):497–506.
8. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):807–833.
9. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):105–115.
10. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121(Suppl 1):14–24.

11. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130–137. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.010.
12. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0.
13. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010. *JAMA*. 2013;310(5):479–488. doi:10.1001/jama.2013.8379.
14. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–e333. doi:10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
15. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771–781. doi:10.1097/AOG.0000000000000433.
16. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0.
17. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130–137. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.010.
18. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
19. Demirel, A., & Astepe, B. (2022). Preeklamptik Gebelerin Hemogram Parametreleri ve Gebelik Seyri. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 9(3), 238–242.
20. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):534–543.
21. LaMarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension in preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):69–74.
22. Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):198–202.
23. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2 Suppl):S745–S761.

24. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193–201.
25. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33–46.
26. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672–683.
27. Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:623.
28. **Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al.**
Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia.
N Engl J Med. 2017;377(7):613–622. doi:10.1056/NEJMoa1704559.
29. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S32–S37.
30. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003;59(2):161–173.
31. Sibai BM. Diagnosis and management of the HELLP syndrome. Obstet Gynecol. 2004;103(5 Pt 1):981–991. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a.
32. Sibai BM. Maternal mortality and morbidity in severe preeclampsia. Clin Perinatol. 2004;31(4):807–826. doi:10.1016/j.clp.2004.08.007.
33. Amaral LM, Cunningham MW Jr, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: Long-term consequences for vascular health. Vasc Health Risk Manag. 2015;11:403–415. doi:10.2147/VHRM.S64798.
34. Tikkanen M. Placental abruption: Epidemiology, risk factors and consequences. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90(2):140–149. doi:10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x.
35. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;335(7627):974. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE
36. Sibai BM. Diagnosis and management of the HELLP syndrome. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5 Pt 1):981–991. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a.
37. Barton JR, Sibai BM. Clinical management of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(3):447–468. doi:10.1016/j.ogc.2005.03.003.

38. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, May WL, Files JC, Norman PH, et al. HELLP syndrome: clinical features and management. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(4):795–806. doi:10.1097/01.grf.0000195260.19336.3e.
39. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DTG, Bahado-Singh RO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1102–1107. doi:10.1097/AOG.0b013e3182303c20
40. Brown MA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291–297.
41. Rana S, et al. Preeclampsia: pathophysiology and prediction. *Hypertension*. 2019;74(2):432–441.
42. LaMarca B, et al. Role of endothelin in preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2005;18(5 Pt 2):123S–125S.
43. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The accuracy and usability of automated blood pressure devices in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002;42(4):449–454. doi:10.1111/j.0004-8666.2002.00449.x.
44. Huang Y, Su L, Li F, Zhao D, Ma L, Wang Y. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2020;43(7):591–602. doi:10.1038/s41440-020-0426-9.
45. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–644. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
46. Karumanchi SA. New insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Nephron Clin Pract*. 2005;103(3):c115–c120.
47. Süt N, et al. Hiperürisemi ve preeklampsi ilişkisi. *Turkiye Klin J Gynecol Obst*. 2010;20(1):16–21.
48. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing for suspected pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. BJOG. 2017;124(7):1232–1239. doi:10.1111/1471-0528.14485.
49. Sibai BM. Liver hematoma in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1020–1023
50. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(8):494–500.

51. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):7–17. doi:10.1002/uog.20105.
52. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, May WL, Files JC, Norman PH, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 1):1373–84.
53. Sibai BM. Diagnosis and management of DIC in obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2004;103(2):347–356.
54. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, Matallana CDP, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–622. doi:10.1056/NEJMoa1704559.
55. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. Prevention of preeclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):548–553. doi:10.1002/uog.15799.
56. American College of Obstetricians and Gynecologists. Low-dose aspirin use during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 743. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e44–e52. doi:10.1097/AOG.0000000000002708.
57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. London: NICE; 2019.
58. Brown MA, McHugh L, Davis G, Mangos G. The accuracy of automated blood pressure devices in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001;41(3):271–275. doi:10.1111/j.1479-828X.2001.tb01230.x.
59. MacDonald TM, McInnes GT, Thorsby P, Struthers AD. Home blood pressure monitoring in hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. Obstet Gynecol. 2018;131(4):727–735. doi:10.1097/AOG.0000000000002566.
60. Al-Jameil N, Khan FA, Khan MF, Tabassum H. A brief overview of preeclampsia. J Clin Diagn Res. 2014;8(6):BE01–BE04. doi:10.7860/JCDR/2014/8020.4446.
61. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of spot urinary protein-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2006;333(7577):546. doi:10.1136/bmj.38946.501215.7C.

62. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237–e260.
63. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–622. doi:10.1056/NEJMoa1704559.
64. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(3):543–553.
65. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):514.e1–9. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.033.
66. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):818–822. doi:10.1016/0002-9378(94)90013-2.
67. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. FIGO initiative on pre-eclampsia: recommendations on aspirin for prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):1–6.
68. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N, Dana T, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;326(12):1186–1196.
69. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979–988.
70. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. The management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):105–145.
71. Wang J, Wang Y, Li Y, et al. Early-onset proteinuria in pregnancy is associated with adverse outcomes: A retrospective cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2023;32:100321. doi:10.1016/j.preghy.2023.100321.

72. Liu X, Zhang W, Zhou H, Wang J, Hu J. Association between proteinuria severity and adverse pregnancy outcomes in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):412. doi:10.1186/s12884-023-05846-7.
73. Kwiatkowska E, Litwin A, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Relationship between massive proteinuria and perinatal outcomes in preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2012;83(4):263–268.
74. Sardesai V, Chauhan AR, Dakhale GN, et al. Prognostic significance of massive proteinuria in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2022;72(2):128–133. doi:10.1007/s13224-021-01621-z.
75. Anderson NH, Sadler LC, Stewart AW, Fyfe EM, McCowan LM. Antihypertensive therapy and gestational age at delivery in women with pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2021;61(4):559–567. doi:10.1111/ajo.13349.
76. Jung E, Park HJ, Park JW, et al. Timing of proteinuria and adverse outcomes in preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2022;30:100308. doi:10.1016/j.preghy.2022.100308.
77. Rebelo F, Cardoso MA, Alves-Santos NH, et al. High proteinuria in preeclampsia and adverse perinatal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2021;40(1):38–45. doi:10.1080/10641955.2020.1868783.
78. Reddy M, Kanagala P, Shastry RM. Correlation of 24-hour proteinuria with perinatal outcome in preeclampsia. *J Clin Diagn Res*. 2019;13(7):QC01–QC04. doi:10.7860/JCDR/2019/41877.12952.
79. Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. The role of fetal gender in pregnancy outcomes in preeclamptic women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2018;45(3):400–403.
80. Moore LG, Charles SM, Julian CG. Postpartum hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(3):25. doi:10.1007/s11906-020-1029-2.
81. Shi Y, Li Y, Ma C, Zhang X. Laboratory predictors of preeclampsia and eclampsia: a retrospective study. *Clin Lab*. 2018;64(7):1179–1185.
82. Huang C, Cao L, He Y, et al. Risk factors of postpartum complications in severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(20):3393–3398. doi:10.1080/14767058.2018.1461604.
83. Mito N, Arakaki T, Yoshimura Y, et al. Retrospective analysis of risk factors in preeclamptic patients without HELLP syndrome. *Hypertens Res Pregnancy*. 2020;8(1):1–6. doi:10.14390/jsshp.20-001.

84. Surapaneni T, Thungathurthi S, Anuradha V. Early-onset proteinuria as a predictor of severe maternal and fetal outcome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020;9(3):1114–1119.
85. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753.
86. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association between preeclampsia phenotypes and perinatal outcomes: A population-based study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(12):1026–1033.
87. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S32–S37. doi:10.1016/j.placenta.2008.11.009.
88. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse maternal and perinatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension*. 2019;74(2):432–441. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12903.
89. Yılmaz G. *Preeklamptik gebelerde laboratuvar parametrelerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi* [dissertation]. Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH; 2021. Tez No: 613561.
90. Xie GL, Xu XM, Zhu L, Zhang YM, Zhang QN, Yu Q. Gestational proteinuria as a risk factor for the prognosis of pregnancy outcomes. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(8):12141-12149.([e-century.us][2])
91. Çakır A, Temiz BE. Preeklampsi ve Eklampsi (Gebelik Toksemisi): Patogenez, Tanı ve Tedavi. Güncel Retina. 2023;7(3):234-239.