T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİLİ GEBELER VE SAĞLIKLI GEBELER ARASINDA SERUM NÖTROFİL YÜZDESİ-ALBUMİN ORANI VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Elif Ceyda SERİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİLİ GEBELER VE SAĞLIKLI GEBELER ARASINDA SERUM NÖTROFİL YÜZDESİ-ALBUMİN ORANI VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Elif Ceyda SERİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025

TEŞEKKÜR

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastane Başhekimimiz Sayın Öğrt. Üyesi Dr. Oğuzahan GÜNENC'e;

Tez çalışmalarım süresince, engin bilgi birikimi ve tecrübesiyle her aşamada bana destek olan, başarılı bir obstetrisyen olarak mezuniyetimde büyük katkı sağlayan ve emeğini asla ödeyemeyeceğim, hekimlik sanatının inceliklerini öğreten değerli hocam kıymetli danışmanım Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve beceri ve sabrını bizden esirgemeyen, cerrahi ve akademik konularda gelişimimizi yakından takip eden, bizi özgüvenli cerrahlar olarak yetiştiren kendilerini örnek aldığım kıymetli idari şefimiz Doç Dr. Nur Gözde KULHAN hocama;

Hasta sağlığının her şeyden üstün olduğunu benimsemiş ve benimsetmiş,zor durumları etkili bir şekilde yönetmeyi öğreten ve farklı bakış açıları kazanmama yardımcı olan değerli hocalarım Öğrt. Üyesi Dr. Dilay G. KORUCU ve Öğrt. Üyesi Dr.Ümmü Gülsüm ESENKAYA'ya,Öğrt. Üyesi Dr.Melike G. BAYMAN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, her zaman bir alternatif olduğunu öğreten uzman abi ve ablalarıma;

Asistanlığımız süresince yanyana çalıştığım bu hastanede sonsuz emeği olan iyisiyle kötüsüyle tüm eğitimimizi beraber tamamladığımız eşkıdemlerime, asistan arkadaşlarıma, ebelerimize, hemşirelerimize, tıbbı sekreterlerimize, klinik destek arkadaşlarımız ve personellerimize;

Eğitim hayatım boyunca her zaman benimle olan, günlerini gecesiyle gündüzüyle harcayan, kısa insan ömründe kendi fedakarlığıyla beni yetiştirmekte en büyük paya sahip olan, sabır ve destek dolu sevgisiyle her an yanımda bulunan, tarifsiz bir anlayışla bana yol gösteren annem Güldane SERİN'e;

Desteklerini her zaman hissettiğim en yakın arkadaşım Rıfat ŞENER'e;

Ve son 'iyilik iyidir' diyerek teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif Ceyda SERİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLO DİZİNİ v

ŞEKİLLER DİZİNİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. TERMİNOLOJİ VE TANI 3

2.2. GESTASYONEL HİPERTANSİYON 4

2.3. KRONİK HİPERTANSİYON 5

2.4. KRONİK HİPERTANSİYON ÜZERİNE SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ 6

2.5. EKLAMPSİ 7

2.6. HELLP 7

2.7. PREEKLAMPSİ 7

2.7.1. İnsidans 9

2.7.2. Risk Faktörleri 9

2.7.3. Preeklampsi Patogenez ..... .11

2.7.4. Preeklampsinin Önlenmesi ..... .15

2.7.5. Preeklampsinin Öngörülmesi ..... .16

2.7.6. Klinik ve Laboratuvar Bulguları ..... .18

2.7.7. Yönetim 19
2.8. ÇALIŞMADA KULLANILAN PARAMETRELER 23
2.8.1. NPAR SKORU 23
2.8.2. Diğer belirteçler 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 27
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ 46
7. KAYNAKÇA 47
8. EKLER 54
EK-1: ÖZGEÇMİŞ 54
EK 2: Etik Kurul Onay Belgesi 55

KISALTMALAR

ACOG	**:**	Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
HELLP	**:**	Hemoliz, Artmış Karaciğer Enzimleri, Düşük Trombosit
IVF	**:**	İn Vitro Fertilizasyon
KOAH	**:**	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	**:**	Laktat Dehidrogenaz
NLR	**:**	Nötrofil sayısı-Lenfosit sayısı oranı
NPAR	**:**	Serum Nötrofil Yüzdesi-Albümin Oranı
PLR	**:**	Trombosit sayısı-Lenfosit sayısı oranı
PLT	**:**	Trombosit sayısı
ROC	**:**	Receiver Operating Characteristics
sFLT-1	**:**	Çözünür Fms-benzeri Tirozin Kinaz-1
SII	**:**	Sistemik İnflamatuar İndeks
Th-1	**:**	T helper-1
TNF-α	**:**	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri 8

Tablo 2. Preeklampsi risk faktörleri 9

Tablo 3. Preeklampsi sendromunun gelişimi için prediktif testler 17

Tablo 4. Preeklampsi kaynaklı sistolik kan basıncı 160 mmHg ve üzeri diyastolik kan basıncı 110 mmHg ve üzeri olduğu durumlarda akut tedavi yönetimi 22

Tablo 5. Preeklampsi ve kontrol gruplarında sosyodemografik değişkenlernin karşılaştırılması 28

Tablo 6. Preeklampsi ve kontrol gruplarında biyobelirteç değişkenlernin karşılaştırılması 28

Tablo 7. Şiddetli ve hafif preeklampsi gruplarında biyobelirteç değişkenlerinin karşılaştırılması 32

Tablo 8. Preeklampsi tanısında NPAR, SII, NLR VE PLR biyobelirteçlerinin tanısal performanları 34

Tablo 9. Yaş, gebelik haftası ve inflamatuar parametrelerin korelasyonu 36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A ve B normal gebelerde trofoblast invazyonu 12
Şekil 2. Preeklamptik gebelerde trofoblast invazyonu 12
Şekil 3. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki katılımcıların yaş dağılımının kutu grafiği 29
Şekil 4. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki katılımcıların gebelik haftalarının dağılımının kutu grafiği 30
Şekil 5. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki NPAR'ın dağılımının kutu grafiği 30
Şekil 6. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki SII'in dağılımının kutu grafiği 31
Şekil 7. Preeklapmsi ve kontrol gruplarındaki NLR'nin dağılımının kutu grafiği 31
Şekil 8. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki PLR'nin dağılımının kutu grafiği 32
Şekil 9. Preeklampsi tanısında NPAR, SII, NLR ve PLR biyobelirteçlerinin ROC eğrileri 34

ÖZET

Amaç: Gebeliğin hipertansif hastalıkları, tüm gebeliklerin %5-11'ini oluştururken, preeklampsi ise tüm gebeliklerin %3-5'ini kapsamaktadır. Preeklampsi nedeniyle gelişebilecek perinatal ölüm, prematüre doğum, çocukta nörogelişimsel gecikme, maternal serebrovasküler olaylar, maternal kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda ciddi risk artışı, uzun dönem diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişme risklerindeki artış nedeniyle, preeklampsi fetüs ve annede mortalite ile morbidite açısından büyük bir yük oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, preeklampsi tanılı hastalarda sağlıklı gebelere göre serum nötrofil yüzdesi-albumin oranı (NPAR) ve inflamatuar belirteçler arasında bir fark olup olmadığını incelemek ve bu oranların preeklampsi öngörüsünde bir yeri olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 01.05.2021-01.05.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde preeklampsi tanısı alan gebeler ve takip, tedavi ve doğumu hastanemizde yapılan sağlıklı gebeler geriye dönük olarak taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Araştırmaya 100 kontrol (%50) ve 100 preeklampsi (%50) grubunda olmak üzere toplam 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların medikal kayıtlarına dosyalarından ve hastanemizin hasta kayıt sistemlerinden ulaşılarak, hastaların obstetrik hikayesi, preeklampsili hastalarda doğum zamanı, tam kan, spot idrar, serum albümin değerleri incelenmiş ve NPAR ile inflamatuar belirteçler kaydedilmiştir.

Bulgular: Her iki grup da değerlendirildiğinde, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre daha erken gebelik haftasında doğum görülmüştür. Hematolojik parametrelerden nötrofil yüzdesi preeklampsi grubunda daha yüksek, lenfosit sayısı ise daha düşük saptanmıştır. İnflamatuar parametreler olan Sistemik İnflamatuar İndeks (SII) ve Nötrofil sayısı-lenfosit sayısı oranı (NLR) preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. NPAR, preeklampsi grubunda kontrol grubundan, şiddetli preeklampsi grubunda ise hafif

preeklampsi grubundan daha yüksek saptanmıştır. NPAR'ın cut-off değeri 2,18 alındığında duyarlılık (sensitivity) değeri 89, seçicilik (specificity) değeri ise 95 olarak diğer belirteçlere göre yüksek bir tanısal performans göstermiştir.

Sonuç: Çalışmamızda araştırılan NPAR ve inflamatuar belirteçlerin preeklampsi tanısı konulmasında ve şiddetli preeklampsi-hafif preeklampsi tanısı ayrımında yardımcı olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak, tanısallıktaki değerlerinin netliği veya doğum öngörüsünde bir belirteç olarak kabul edilebilmeleri için büyük ölçekli ve daha fazla sayıda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, NPAR'ın preeklampsi tanısında kullanılabileceği sonucunu ortaya koyarak literatüre önemli bir katkı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: preeklampsi, kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, serum nötrofil yüzdesi-albumin oranı, NPAR, albümin, inflamasyon

ABSTRACT

Aim: Hypertensive disorders of pregnancy represent 5-11% of all pregnancies, while preeclampsia affects 3-5% of all pregnancies. Preeclampsia is associated with an elevated risk of perinatal mortality, preterm birth, neurodevelopmental delay in offspring, maternal cerebrovascular incidents, an increased likelihood of maternal cardiovascular and metabolic disorders and long-term development of diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Consequently, preeclampsia represents a significant burden on maternal and fetal mortality and morbidity.

The objective of this study is to ascertain whether there is a distinction in the serum neutrophil percentage-albumin ratio (NPAR) and inflammatory markers between patients diagnosed with preeclampsia and healthy pregnant women, and to determine whether these ratios have a role in predicting preeclampsia.

Materials and Methods: In the present study, pregnant women diagnosed with preeclampsia and healthy pregnant women who were followed, treated, and delivered at the University of Health Sciences Konya City Hospital, Women's Health Education and Research Hospital between May 1, 2021, and May 1, 2024, were retrospectively reviewed.

The patients included in the study were evaluated in a retrospective manner. A total of 200 patients were included in the study, with 100 in the control group (50%) and 100 in the preeclampsia group (50%). The medical records were obtained from the patient files and the hospital's patient record systems. The obstetric history, delivery time in patients with preeclampsia, complete blood count, spot urine, and serum albumin values were examined, and non-parametric and inflammatory markers were recorded.

Results: A comparison of the two groups revealed that the incidence of preterm births was higher in the preeclampsia group than in the control group. With regard to the hematological parameters, the neutrophil percentage was higher and the lymphocyte count was lower in the preeclampsia group. The inflammatory parameters, including the Systemic Inflammatory Index (SII) and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), were found to be statistically significantly higher in the altpreeclampsia group. The NPAR was observed to be higher in the preeclampsia

group compared to the control group, and higher in the severe preeclampsia group compared to the mild preeclampsia group. When the NPAR cut-off value was set at 2.18, it demonstrated a sensitivity of 89% and a specificity of 95%, indicating a high diagnostic performance in comparison to other markers.

Conclusion: The findings of our study indicate that the NPAR and inflammatory markers examined have the potential to be valuable in the diagnosis of preeclampsia and in differentiating between severe and mild forms of the condition. Nevertheless, further and larger-scale prospective studies are required to ascertain the diagnostic value of these markers and their role as predictive markers. The data obtained from our study contribute significantly to the existing literature on the subject, indicating that NPAR could be used in the diagnosis of preeclampsia.

Keywords:preeclampsia, severe preeclampsia, chronic hypertension, gestational hypertension, serum neutrophil percentage-albumin ratio, NPAR, albumin, inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra gelişen ve hipertansiyon ile birlikte proteinüri veya hipertansiyon ve proteinürinin yanı sıra uç organ fonksiyonlarında bozulma belirtileriyle karakterize olan bir sendromdur. Bu klinik bulgular, hedef organlarda, beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta dahil olmak üzere, hafif ila şiddetli mikroanjiyopatiye bağlı olarak ortaya çıkar (1)

Preeklampsi gelişiminde trombosit invazyon kusurları, koagülasyon sistemi aktivasyonundaki anormallikler, endotel hasarı, immünolojik mekanizmalar, genetik faktörler ve iskemiye yol açan diğer nedenler gibi çeşitli süreçler üzerinde araştırmalar devam etmektedir (2).

Nötrofiller, inflamasyonun temel belirteçlerinden biridir. Son on yılda, nötrofillerin sadece akut inflamasyonda değil, aynı zamanda kronik inflamasyon durumlarında da önemli bir rol oynadığı giderek daha fazla kabul edilmektedir. Özellikle ateroskleroz gibi kronik inflamatuar hastalıklarda nötrofillerin rolü üzerine yapılan araştırmalar, bu hücrelerin kompleks patolojik süreçlerde etkili olduğunu göstermektedir (3).

Albüminin, plazma ozmotik basıncını düzenleme, maddeleri taşıma ve antioksidan özellik gösterme gibi pek çok önemli işlevi bulunmaktadır. Ayrıca, serum albüminin, bir kişinin beslenme durumunu ve inflamasyon seviyesini değerlendirmede kullanılabileceği öne sürülmüştür (4).

Gebelik sürecinde her muayene ziyaretinde rutin olarak uygulanan tam kan sayımı, kan hücrelerinin bileşenleri hakkında bize bilgi sağlar. Nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri ile birlikte Nötrofil sayısı-lenfosit sayısı oranı (NLR) ve Trombosit sayısı-Lenfosit sayısı oranı (PLR) gibi çeşitli kan hücresi türlerinin oranları, sistemik inflamasyon ve enfeksiyon belirtileri olarak kabul edilir (5,6).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, nötrofil ve trombosit sayılarının lenfosit sayısına oranının sistemik inflamasyonun bir belirtisi olabileceğini ve birçok kardiyovasküler hastalık, kanser ve kronik inflamatuar hastalıkta prognozla ilişkilendirildiğini göstermektedir. Trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları birlikte kullanılarak hesaplanan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII); [(trombosit sayısı × nötrofil sayısı) / lenfosit sayısı], PLR ve NLR ile karşılaştırıldığında, inflamasyon ve immün yanıtı göstermede daha önemli bir belirteç olarak öne çıkmaktadır.

Araştırmalar, yüksek SII değerlerinin birçok hastalıkta ve kanserde hastalığın ciddiyeti ve kötü prognozla bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (7–9).

Serum Nötrofil yüzdesi -albumin oranının (NPAR) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda değerlendirildiği bir çalışmada, mortaliteyi öngörme yetenekleri değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (10). Araştırmalar, nötrofillerin intraserebral kanama sırasındaki inflamatuar yanıtta kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, çeşitli çalışmalar, başvuru sırasında düşük albümin seviyelerinin, artmış koroner hastalık ve intraserebral hemorajiye bağlı ölüm riskiyle ilişkilendirildiğini ortaya koymuştur (11).

Çalışmamızda, inflamatuar ve vasküler patolojilerin eşlik ettiği KOAH ve intraserebral hemoraji ile kardiyovasküler hastalıklarda etkinliği gösterilmiş Serum Nötrofil Yüzdesi–Albumin oranı ve inflamatuar belirteçlerin; etiyolojisi tam olarak belirlenememesine rağmen patogenezinde inflamasyon ve vaskülopati görülen preeklampsi geçiren hastaların tanı almasında etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, obstetrikte en önemli ölüm ve hastalık sebeplerinden biridir. Dünya genelinde tüm gebeliklerin %5-10'unu komplike eder. Doğum sonrası kanama ve sepsis, anne enfeksiyonu ile birlikte anne ölüm ve hastalıklarının başlıca nedenleri arasındadır (12). Hipertansiyonla oluşan ya da kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi sendromu ise en tehlikeli ölüm ve hastalık sebeplerindendir (13).

Preeklampsi, tüm gebeliklerin %5-7'sini etkilemekte olup, dünya genelinde yıllık 100.000 anne ölümünden ve 500.000 fetal kayıptan sorumludur. Amerika'da, anne ölümünün, ciddi anne hastalıklarının, anne yoğun bakım yatışlarının, sezaryenlerin ve erken doğumların başlıca nedenidir (14–16)

Sağlık Bakanlığı, 2014 yılında yayımladığı Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi'nde her hasta muayenesinde kan basıncı ölçümünün yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır (17). Gebelikte hipertansiyonun, preeklampsi ve eklampsi sendromlarının oluşmasında rol oynadığı keşfedildikten sonra, hipertansiyonun altında yatan tetikleyici unsurlar daha fazla önem kazanmıştır. Hipertansiyonun etiyolojisi hâlâ gizemini koruduğundan, gebelikteki hipertansif hastalıklar çözülmemiş problemler arasında varlığını sürdürmektedir.

2.1. TERMİNOLOJİ VE TANI

Gebelik sırasındaki hipertansiyon, kronik esansiyel hipertansiyondan eklampsiye kadar değişkenlik gösterebilir. Tedavi ve takibi farklılık gösterdiği için gebelikte görülen hipertansiyon konusundaki terminolojik farklılıklar ve karışıklıklara çözüm bulunması gerekmektedir.

Gebelikteki hipertansif hastalıklar için ilk sınıflama 1972 yılında oluşturulmuştur ve 1990 ile 2000 yıllarında modifiye edilmiştir (15,18). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG), bu sınıflamanın güncellenmesi için 2013 yılında bir çalışma grubu görevlendirmiştir (19). Son olarak gebelikte görülen hipertansif bozukluklar, ACOG tarafından 2020 yılında şu şekilde sınıflanmıştır (20).

Bu sınıflandırmaya göre;

Dört tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır:

1- Gestasyonel hipertansiyon
2- Preeklampsi, eklampsi ve Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit(HELLP) sendromu
3- Kronik hipertansiyon
4- Kronik hipertansiyon üzerine süperempoze preeklampsi

2.2. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Gebelik dönemindeki tansiyon yüksekliği vakaları arasında en sık rastlananı gestasyonel hipertansiyondur. Gestasyonel hipertansiyon, 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat ve üzeri sürelerle ölçümlerde sistolik tansiyonun 140 mmHg ve üstü, ve/veya diyastolik tansiyonun 90 mmHg ve üstü olması durumudur; bu kriter birçok otorite tarafından belirtilmiştir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı koyabilmek için, doğum sonrası 12. haftaya kadar kan basıncının normale dönmesi gerekmektedir (21).Gestasyonal hispertansiyon nullipar gebelerde %6-17, multipar gebeler de ise %2-4 oranında görülür (22).

Gebelikte preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon geçmişi, nullipar olmak, ailede preeklampsi geçmişi, çoğul gebelikler, 40 yaş ve üzerindeki gebelikler, iki gebelik arasındaki sürenin on yıldan fazla olması, aşırı kilo (vücut kitle indeksinin 35 kg/m² ve üzeri olması), vasküler ve nefrolojik hastalık geçmişi gestasyonel hipertansiyon açısından anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (23).

Gestasyonel hipertansiyon tanısıyla takip edilen gebelerin yaklaşık %50'sinde preeklampsi bulguları, proteinüri veya diğer uç organ hasarı gelişmektedir (24).

Gestasyonel hipertansiyon, olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olup, yakın fetal değerlendirme gerektirir. Bu değerlendirme; non-stres test, biyofizik profil, amniyotik sıvı ölçümü ve umblikal arter doppler ultrasonografik değerlendirmesini içermelidir (13)

Tanı alan hastaların gebelik haftasının 34 haftadan küçük olması, 24 saat kan basıncı ölçümü sonuçlarında sistolik kan basıncının >135 mmHg olması, serum ürik asit seviyesinin yüksekliği (>5.2 mg/dL [0.309 mmol/L]) (15,17) sık kullanılmasa da

anormal uterin arter doppler ölçümü ve anormal anjiojenik belirteçler, gestasyonel hipertansiyon tanısı alan hastaların preeklampsiye ilerleme riskini artırmaktadır (25).

Çoğu hasta, postpartum 12. haftadan önce normal kan basıncı seviyelerine iner ve bu durum, normal seviyeye indikten sonra geçici hipertansiyon olarak adlandırılır. Ancak, hastaların %15'inde tansiyon değerleri normale dönmez ve bu hastalar kronik hipertansiyon hastası olurlar (26,27)

2.3. KRONİK HİPERTANSİYON

Kronik hipertansiyon, gebe kalmadan önce veya 20. gebelik haftasından önce kan basıncının sistolik olarak ≥140 mmHg ve/veya diyastolik olarak ≥90 mmHg ölçülmesi ve bu durumun doğumdan 12 hafta sonrasında da devam etmesi şeklinde tanımlanmaktadır (15,28)

Gebelikteki hipertansiyon vakalarının %30'u kronik hipertansiyondur (28). Kronik hipertansiyonlu gebelerde prematürite, dekolman plasenta, intrauterin gelişme geriliği ve süperempoze preeklampsi riski normotansif gebelere göre artmaktadır. Kronik hipertansif gebelerin %13-40'ında süperempoze preeklampsi geliştiği bildirilmiştir (29). Hastanın kan basıncı takiplerinde >150-180 / 100-110 mmHg ve daha yüksek değerler görüldüğünde, annede uç organ hasarını önleyebilmek için medikal tedaviye başlanması gerekmektedir (28).

Gebelikte şiddetli hipertansiyon durumunda antihipertansif tedavi verilmesi konusunda genel bir fikir birliği bulunmasına rağmen, hafif kronik hipertansiyonu olan gebeler için antihipertansif ilaç kullanımı konusunda konsensüs bulunmamaktadır (30,31)

ACOG'un kronik hipertansiyonu olan gebelerde doğum önerileri şu şekildedir: Medikal tedaviye ihtiyaç duymayan hastalarda doğum ≥38+0 - 39+6 haftalar arasında önerilir. Medikal tedaviyle kontrol altında olan hastalarda doğum ≥37+0 - 39+0 haftalar arasında önerilir. Tedaviye rağmen kontrolü zor olan ciddi hipertansiyon durumunda ise doğum 34+0 - 36+6 haftalar arasında düşünülmelidir(13)

2.4. KRONİK HİPERTANSİYON ÜZERİNE SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ

Superempoze preeklampsi tanısı, 20. gebelik haftasından önce yüksek tansiyonu olan ve idrarda protein bulunmayan hastalarda, 24 saatlik idrar örneğinde 300 mcg veya daha fazla proteinüri görülmesi veya idrar protein/kreatinin oranının 0.3'ten büyük olması durumunda konulur. Ayrıca, 20. gebelik haftasından önce proteinüri ve hipertansiyonu olan hastalarda, kan basıncında belirgin artış ve semptom gelişimi veya karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler ve trombositopeni varsa da bu tanı düşünülmelidir (32,33).

Antihipertansif tedaviye rağmen, sistolik tansiyonun 160 mm Hg'nin üzerinde veya diastolik tansiyonun 110 mm Hg'nin üzerinde olması, baş ağrısı veya görme bozuklukları gibi sürekli serebral semptomların varlığı, karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin artış (iki katından fazla) veya trombosit sayısının 100,000 x 10^9/L'nin altında olması durumunda şiddetli süperempoze preeklampsi tanısı konulmaktadır (34).

Süperempoze preeklampsi, preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde başlar. Prognoz açısından preeklampsiye göre daha şiddetli seyreder ve genellikle intrauterin gelişme geriliği eşlik eder. Fetal ve maternal prognoz değerlendirildiğinde, diğer tanılara göre daha ciddi bir seyir izler (29).

Yapılan bir çalışmaya göre, kronik hipertansiyonlu gebelerin %13-40'ı süperempoze preeklampsi geliştirmiştir. İleri yaş, siyah ırk, sekonder hipertansiyon, sigara kullanımı ve preeklampsi öyküsü riski artıran faktörler arasındadır (35).

2.5. EKLAMPSİ

Hipertansif bir gebede, farklı bir nedene bağlı olmadan gelişen generalize tonik klonik nöbetler eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Bu nöbetler, hayati riski bulunan acil durumlar arasında yer alır ve gebe için antepartum (%53), doğum sonrası (%28), intrapartum (%19) dönemlerde ortaya çıkabilirler. Nadiren, preeklampsi belirtileri olmadan ve normal kan basıncı değerleriyle de nöbetler meydana gelebilir; eklamptik nöbet geçiren gebelerin %15'inde diyastolik kan basıncı değeri 90 mmHg'nin altına düşebilir (36).

2.6. HELLP

HELLP sendromu, preeklampsinin şiddetli bir formudur. Bu sendromda, hemoliz (kan hücrelerinin parçalanması), trombositopeni (kan pulcuklarının düşük olması, yani platelet sayısının 100,000 x10^9 /L'den az olması) ve karaciğer enzimlerinde yükselme (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimlerinin normal sınırların iki katı veya daha fazla artması) gibi belirtiler görülür. Bu durum genellikle hepatoselüler hasarın bir işareti olarak değerlendirilir. HELLP sendromu bazen atipik özellikler gösterebilir ve hastaların %15'ine kadarında hipertansiyon veya proteinüri gibi tipik preeklampsi belirtileri görülmeyebilir (37).

2.7. PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, 20. gestasyonel haftadan sonra, özellikle doğuma yakın dönemlerde ortaya çıkan ve ilerleyici bir seyir gösteren bir sendromdur. Bu hastalık, 20. gebelik haftasından sonra görülen hipertansiyonun yanı sıra proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmadan çeşitli end-organ fonksiyon bozukluklarının eşlik etmesiyle karakterize edilen multisistemik bir hastalıktır (13,38).

Preeklampside tansiyon yüksekliği, vakaların en erken ve en kesin göstergesidir. Hatalı sonuçları engellemek için uygun tansiyon cihazı kullanılmalıdır; cihazın üst kol genişliğinin 1.5 katı büyüklüğünde bir manşeti olmalıdır. Tansiyon ölçümü, gebe en az 10 dakika dinlendikten sonra yapılmalıdır. Ayrıca, tansiyon ölçümünden 30 dakika öncesine kadar kan basıncını yükseltebilecek eylemlerden kaçınılmalı ve sigara ya da kahve tüketilmemiş olmalıdır (15).Amerikan Kardiyoloji

Derneği normal kişilerde cutoff tansiyon değerlerini sistolik için 130-139 mm civa arasında, diastolik kan basıncı içinse 80-89 mm civa olarak değerlendirmiştir. Gebeler için de bazı çalışmalara göre Amerikan Kardiyoloji Derneğinin cuttoff değerleri kullanımı uygun bulunmuştur (39)

2020 yılında ACOG tarafından yayınlanan kılavuzda, hipertansiyona eşlik eden proteinüri veya proteinürinin bulunmadığı durumlarda tanı kriterleri trombositopeni (platelet sayısının 100,000 x10^9/L'den az olması), karaciğer enzim yüksekliği (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimlerinin normal sınırların iki katı veya daha fazla yükselmesi), böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonunun 1,1 mg/dL'den fazla olması), pulmoner ödem, yeni başlayan baş ağrısı ve görsel semptomların varlığı olarak belirtilmiştir (20).

Tablo 1. Preeklampsi Tanı Kriterleri(20)

Daha önce normal kan basıncı olan gebede 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla en az 2 ölçümde sistolik kan basıncı ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg ve aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının olması durumunda;
Proteinüri 24 saatlik idrar örneğinde ≥0,3 gr veya kantitatif bir ölçüm mevcut değilse rastgele bir idrar örneğinde veya ölçüm çubuğunda ≥0,3 (mg/mg) (30 mg/mmol) protein/kreatinin oranı ≥2+
Trombositopeni Trombosit sayısı <100.000/microL
Serum kreatinin >1.1 mg/dL (97.2 mikromol/L) yüksek olması veya başka renal hastalık yokluğunda kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
Karaciğer transaminazları, normal değerlerin üst sınırının en az iki katı
Pulmoner ödem
Ağrı kesicilere yanıt vermeyen, sebebi açıklanamayan **baş ağrısı**
Görsel semptomlar (bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar, skotomata)

2.7.1. İnsidans

Preeklampsi, tüm gebelerin yaklaşık %2-8'ini etkileyen multisistemik bir hastalıktır (40,41) Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi, anne ölümlerin %10-15'ine sebep olmaktadır (1)

Yapılan bir derlemede, dünya genelinde preeklampsi prevalansı %4,6 olarak bulunmuştur (42). Preeklampsi insidansı, 34 0/7 haftanın altında %0,3 ve 34 0/7 haftanın üstünde ise %2,7'dir. Bu veriler, preeklampsi hastalarının büyük çoğunluğunun terme yakın gebeler olduğunu göstermektedir (43).

2.7.2. Risk Faktörleri

Preeklampsi, nulliparite, çoğul gebelikler, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, sistemik lupus eritematozus, trombofili, pregestasyonel diyabet, gestasyonel diyabet, gebelikten önce vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olması, ölü doğum öyküsü, dekolman öyküsü, antifosfolipid antikor sendromu, böbrek hastalığı, anne yaşının 35 yaş ve üstü olması, yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılması ve obstrüktif uyku apnesi gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. Ancak, preeklampsinin etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (44,45). Bu risk faktörleri tablo 2'da gösterilmiştir.

Tablo 2. Preeklampside risk faktörleri (45)

Nulliparite	Sistemik Lupus Eritamatozus
Çoğul gebelik	Gebelikte vücut kitle indeksinin 30 üzeri olması
Önceki gebelikte preeklampsi	Antifosfolipid antikor sendromu
Kronik hipertansiyon	Maternal yaşın 35 veya üzeri olması
Pregestasyonel diyabet	Böbrek hastalığı
Trombofili	Yardımcı üreme teknolojisi

Nulliparite, preeklampsi için en yaygın predispozan faktördür. Bu durumun nedeni net olmamakla birlikte, paternal antijenlere ilk defa maruz kalınmasının patogenezde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (46).

Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü varlığı da, normal gebelik süreci geçirmiş hastalara göre 8 kat daha fazla risk oluşturmaktadır Preeklampsinin şiddeti arttıkça tekrarlama riski de artmaktadır. Önceden var olan hastalık durumları preeklampsi riskini anlamlı derecede artırmaktadır. Pregestational diyabeti olan hastalarda bu risk 3.7 kat artmıştır. Kronik hipertansiyonu olan hastaların preeklampsi tanısı alma olasılığı ise normotansif hastalara göre 5 kat daha fazladır.

Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin 25'in üzerinde olduğu durumlarda relatif risk 2.1 iken, bu değerin 30'un üzerinde olduğu durumlarda relatif risk 2.8 olarak belirlenmiştir. Otoimmun hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, sistemik lupus eritematozus hastalarında relatif risk 1.8, antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda ise risk 2.8 kat olarak saptanmıştır. Kronik böbrek rahatsızlığı bulunan hastalarda da preeklampsi riski normal bireylere göre 1.8 kat artmıştır.

Ayrıca, çoğul gebeliklerin preeklampsi riskini yaklaşık olarak 2.9 kat artırdığı gözlemlenmiştir. Geçmiş gebeliğinde plasental yetmezlikle ilişkili bulgular olan gebelerde, intrauterin gelişme geriliği bulunanlarda preeklampsi riski 1.4 kat artmışken, abruptio plasenta anomalisi olan hastalarda bu risk 2 kat artmıştır. Geçmişte ölü doğum öyküsü olan hastalarda ise risk 2.4 kat artmıştır .

İleri anne yaşı da riski artıran önemli faktörlerden biridir. 35 yaş üzeri maternal preeklampsi riski 1.2 kat iken, 40 yaş ve üzeri ek hastalık varlığı da göz önüne alındığında bu risk 1.5 kat olarak değerlendirilmiştir . Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı da preeklampsi riskini 1.8 kat artırmıştır (45).

2.7.3. Preeklampsi Patogenez

Preeklampsinin patogeneziyle ilgili birçok teori öne sürülmüştür, bunlar maternal, fetal ve plasental faktörleri içerir. Kronik uteroplasental iskemi, immün maladaptasyon, lipoprotein toksisitesi, genetik yatkınlık, artmış trofoblast yıkımı ve nekrozu, yabancı trofoblastlara karşı maternal inflamatuar yanıt gibi faktörler öne çıkmaktadır. Daha güncel çalışmalar ise anjiyojenik faktörlerdeki dengesizliğin preeklampsi mekanizmasında önemli olduğunu vurgulamaktadır (47).

Preeklampsi, plasentanın hastalığı olarak kabul edilir ve iki basamakta ilerler. İlk basamak, birinci trimesterde plasentasyonun anormal gelişimidir. İkinci basamak ise ikinci ve üçüncü trimesterlerde aşırı anti-anjiyojenik faktör üretimi sonucu ortaya çıkan maternal preeklamptik sendromdur. Plasental disfonksiyonun çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışıldığı bilinmektedir, bunlar arasında oksidatif stres, anormal natural killer hücreleri varlığı, genetik faktörler ve çevresel etkenler yer almaktadır (48).

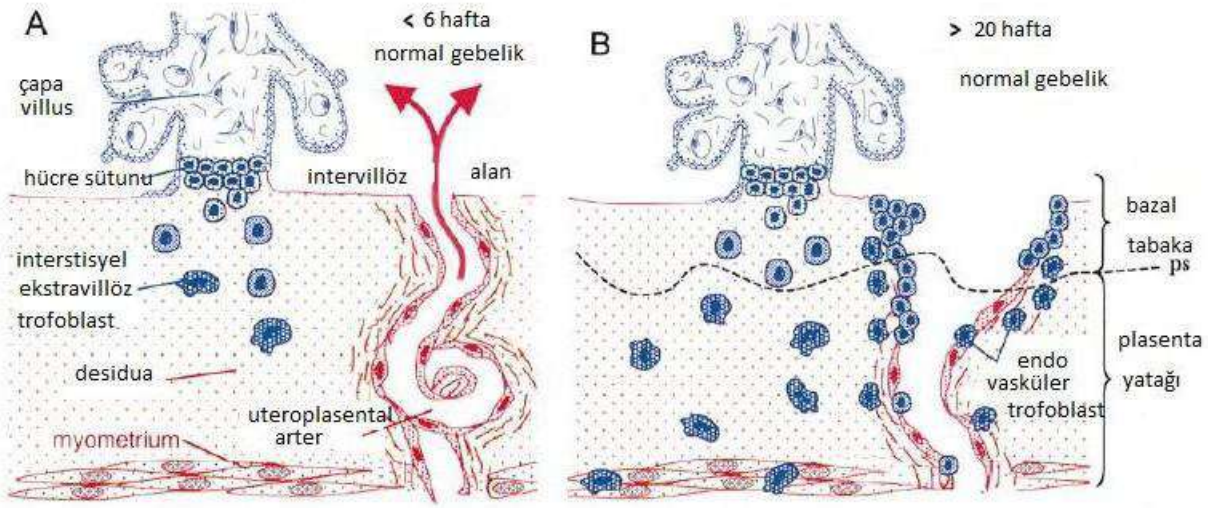
a)Plasental Gelişmedeki Düzensizlikler:

Oksidatif stres ve iskemi-reperfüzyon hasarı sonucunda plasental yatakta hipoksiye bağlı lezyonların meydana geldiği bilinmektedir.Pro-inflamatuar sitokinler; endotel disfonksiyonu ve inflamatuar cevabın artmasına neden olarak, trombotik mikro-anjiyopati, hipertansiyon, proteinüri, trombositopeni, hemoliz ve yüksek karaciğer enzimleri gibi klinik belirtilere yol açmaktadır (49).

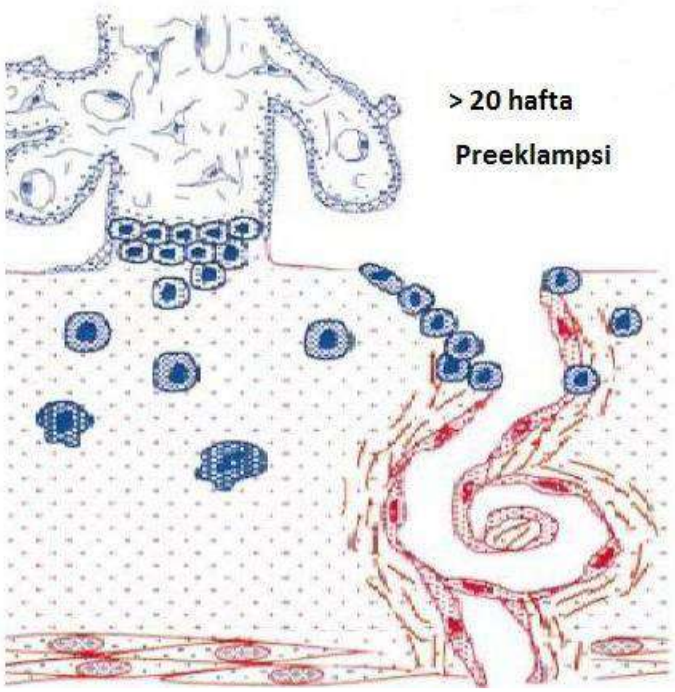
Normal bir gebelikte, trofoblastlar tarafından spiral arterlerin duvarları invaze edilir ve bu arter duvarlarında makrofaj hücreleri oldukça az bulunur. Gestasyonun başlangıcında, kas içeren kalın duvarlı spiral arterler, kese benzeri incelmiş ve gevşek yapılara dönüşür. Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve proteazlar, trofoblastik hücrelerle etkileşime girerek spiral arterlerin genişlemesine neden olur ve bu da anne ve fetüs arasındaki kan akışını artırır. Bu değişiklikler sonucunda, uterin kan akımında yaklaşık 10 kat artış sağlanır. Ancak preeklampside, arteriyal trofoblastlar tarafından yapılan bu invazyon bozulmuş ve uteroplasental arterlerin etrafında apopitoza giden trofoblastlar artmıştır (2).

Spiral arterlerdeki dönüşüm inkomplet trofoblastik spiral arter invazyonu geliştiğinde, gerçekleşemez ve bu nedenle spiral arter direnci yeterince azalmaz, plasental perfüzyon azalır ve plasental hipoksi gelişir (50,51). Azalan kan akımını dengelemek için, maternal hipertansiyon gelişir ve böylece kan akışı artırılır. İskemik

plasenta, endotel hücre aktivasyonunun disfonksiyonuna yol açarak Tümör Nekrozis Faktörü-alfa (TNF-α) sentezini artırır. TNF-α, endotelin-1 geninin transkripsiyonel regülasyonu aracılığıyla endotelyal hücrelerde indüklenmiş fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olarak preeklampsiye yol açar . Bu nedenle, preeklampsinin endovasküler disfonksiyon gelişen plasentadan kaynaklandığı öne sürülmektedir (52,53).



Şekil 1. A ve B normal gebelerde trofoblast invazyonu (54)



Şekil 2. Preeklamptik gebede trofoblast invazyonu (54)

b)İmmünolojik Faktörler:

Yapılan çalışmalar, preeklampsinin bağışıklık sistemi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. İlk gebeliklerde ve gebelik öncesi ilişki süresi azaldıkça preeklampsi riskinin arttığı çalışmalarla gösterilmiştir. Gebelik öncesi ilişki süresi ile preeklampsi sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada, gebelik öncesi ilişki süresi 4 aydan kısa, 5-8 ay, 9-12 ay ve 12 aydan uzun olanlarda preeklampsi sıklığının sırasıyla %40, %25, %15 ve %5 olduğu gösterilmiştir (55). Bu incelemeler, gebelikten önce paternal sperme kısa süreli maruziyetin preeklampsi riskini artırdığını göstermektedir.

Preeklamptik gebelerde makrofaj, nötrofil, CD4+ ve CD8+ T hücreleri, naturel killer hücreler aktive olmaktadır (56). Bu hastalarda plasentada hipoksi, inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle trofoblast nekrozu oluşur (57) Oluşan nekrotik hücreler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Sonrasında interlökin-2, TNF-α, interferon gama, gibi sitokinler salgılanır ve bu sitokinler hiperaktif hale gelir. Diğer yandan trofoblast nekrozu, monositlerin endotele adezyonunu ve ICAM-1(intercelüler adezyon molekülü-1) oluşumunu artırır. Tüm bu olaylar preeklampsi tablosunun temelini oluşturabilir (56).

Normal gebeliklerde T helper-2 hücrelerin oluşumu, T helper-1 (Th-1) hücrelerden fazla olur ve bu durum maternal immün toleransı sağlar. Buna karşılık, preeklamptik vakalarda Th-1 hücrelerinin oluşumu daha fazladır. Fazlasıyla oluşan Th-1 hücrelerinden salgılanan sitokinler, endotel fonksiyonları ve plasenta oluşumu açısından olumsuzluklara neden olur ve preeklampsi kliniğinin meydana gelmesine ortam hazırlayabilirler (56).

c)Genetik Faktörler:

Preeklampsi vakalarının genellikle sporadik olduğu ancak vakaların üçte birinde genetik yatkınlık bulunduğu belirtilmektedir (58). Ailede preeklampsi öyküsü IVF olan primigravid bir gebelikte preeklampsi riskinin diğer primigravid gebelere göre 2-5 kat arttığı gözlenmiştir (59). Preeklamptik anne-bebek ilişkisinde erkek çocuk sahibi olmanın preeklampsi riskini artırdığı bulunmuştur (60). Önceki partnerinde preeklampsi öyküsü olan bir erkekten gebe kalan kadınlarda da preeklampsi riskinin arttığı saptanmıştır (61).

Çözünür Fms benzeri Tirozin Tinaz-1(sFlt-1) geni, antianjiyojenik bir madde olup 13. kromozomda bulunmaktadır. Bu nedenle trizomi 13 taşıyan kadınlarda preeklampsi görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir (62). Genome-Wide Association Study çalışmaları, kromozom 13'teki sFLT-1 lokusundaki değişiklikler IVF ile preeklampsi arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (63).

d)Çevresel ve Maternal Sebepler:

Kalsiyum alımı: gebelik süresince verilen kalsiyum takviyesinin, 2014 yılında yapılan bir meta-analizde (5 araştırma, 587 kadın üzerinde), preeklampsi riski yüksek olan gebelerde preeklampsi gelişme riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (64).

Vücut kitle indeksi: Yapılan prospektif bir çalışmada, vücut kitle indeksindeki artış ile preeklampsi görülme riski arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (65). Artan vücut kitle indeksi, endotel disfonksiyonunu indükleyerek inflamasyon oluşturabileceği görüşünü desteklemektedir. Obezitenin preeklampsi riskini 2-3 kat artırdığı bilinmektedir ve obezite dünya çapında yaygın olduğundan, preeklampsi vakalarının %40'ından fazlasıyla ilişkilendirilmektedir (66,67)

IVF Gebeliği: Normal gebeliklerle karşılaştırıldığında, IVF ile gebe kalan kadınlar gebelikleri boyunca daha sık perinatal sorunlarla karşılaşmaktadırlar (68,69). Bu sorunlar özellikle oosit donasyonu ile gebe kalanlarda daha sık görülmektedir (70).

İnflamasyon: Gebelik inflamatuar bir süreçtir ve normal gebeliklerde bile gebeliğin son dönemlerinde inflamasyon artışı gözlenir. Preeklampsi hastalarında ise inflamatuar süreç daha belirgin ve şiddetlidir. Bu nedenle, maternal dolaşıma karışan sinsityotrofoblast kalıntılarının annede inflamasyona neden olduğu düşünülmüştür (71,72). Dolaşımdaki plasental hücrelerden kaynaklanan serbest DNA (cell-free DNA), PE'li hastalarda sistemik inflamatuar yanıtı aktive edebileceği düşünülmektedir (73). Plasental oksijenasyon bozulduğunda, plasenta hücrelerinde apoptoz (programlı hücre ölümü) ve nekroz (hücre ölümü) artar; bu durumda serbest DNA annenin kan dolaşımına geçer. Erken haftalarda preeklampsi gelişen gebelerde, normal gebelere göre yüksek oranda plasental serbest DNA izlenmiş ve preeklampsi kliniğinin oluşmasını takiben üç hafta öncesinde artış olduğu gösterilmiştir (74). Başka bir çalışmada ise sFlt-1 artışının da serbest fetal DNA ile benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (75,76)

2.7.4. Preeklampsinin Önlenmesi

Preeklampsi semptomları ve bulguları iyi bilinse de, hastalığın tam etiyolojisi henüz net olarak anlaşılamadığı için önlenmesi mevcut bilgilerle mümkün değildir. Preeklampsiyi önlemeye yönelik yapılan öneriler genellikle hastalıkta görülen anormalliklere dayanmakta olup, etiyolojiye yönelik değildir.

Preeklampsi riskini azaltmak için önerilen besinsel destekler hakkında yapılan çalışmalar yetersizdir. Balık yağı, D vitamini, C ve E vitaminleri, sarımsak takviyeleri, folik asit takviyeleri veya sodyum kısıtlamasının preeklampsi riskini azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (77–82)

Bir çalışmada, 17773 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, gebelikler arası kilo kaybının preeklampsi rekürrensini önlemekte etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, gebelikler arası vücut kitle indeksi azalanlarda preeklampsi reküransının %12.8, kilosunda değişiklik olmayanlarda %14.8 ve vücut kitle indeksi artanlarda %18.5 olarak saptanmıştır. Bu nedenle kilo vermenin preeklampsi rekürans riskini azaltabileceği belirtilmektedir (83).

Metformin, sildenafil veya statinler gibi ilaçların preeklampsi riskini azaltıcı etkileri konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır ve kullanımları önerilmemektedir (84–86).

Preeklampsi profilaksisi için elementel kalsiyum (2 g/gün) kullanımının mantığı, kalsiyum alımı ile preeklampsi ve eklampsi insidansı arasında ters bir ilişki olduğunu öne süren epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır (87). 2013 yılında yapılan bir meta-analizde, düşük kalsiyum alımı ve yüksek preeklampsi riski olan hastalar grubunda kalsiyum takviyesinin preeklampsi gelişmesini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (88). Dünya Sağlık Örgütü kalsiyum alımının düşük olduğu gebeler için günlük 1,5-2 gram yüksek doz kalsiyum takviyesini önermektedir (89).

ACOG'un 2019 yılındaki rehberine göre, yüksek risk faktörlerinden en az birine sahip olan veya birden fazla orta risk faktörü taşıyan kadınların, preeklampsi profilaksisi için gebeliğin 12-28. haftaları arasında (tercihen 16. haftadan önce) düşük doz aspirin (81 mg/gün) kullanmaları önerilmektedir (13)

Vücut kitle indeksi normalden fazla olan obez veya aşırı kilolu kadınlarda gebelik öncesi kilo verilmesinin genel sağlık durumu üzerinde ve yaşanacak gebelikler üzerinde olumlu etkileri olduğu değerlendirilmektedir. Bariatrik cerrahi

geçiren kadınlarda yapılan bir çalışmada, preeklampsi riskinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (90).

2.7.5. Preeklampsinin Öngörülmesi

Günümüzde preeklampsiyi erken gebelikte öngörebilecek güvenilir bir test henüz mevcut değildir. Bu nedenle, preeklampsi riskini belirlemede kullanılabilecek güvenilir bir testin olmaması, ACOG'un ilk ziyarette hastaların preeklampsi riskini anamnez ve fizik muayene ile değerlendirmesini önermesine yol açmaktadır.

Gelecekte olası bir anormal sonuca karşı böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, idrar tetkiki ve tam kan sayımı gibi testlerin ilk ziyarette istenmesi gerekmektedir. Her ziyarette kan basıncı ölçümü yapılması da önemlidir (17,44) Ayrıca, obez kadınlar için mümkünse gebelik öncesinde kilo kaybı sağlanması için danışmanlık önerilmektedir.

Preeklampsiyi öngörebilmek için çalışılan birçok biyolojik marker bulunmaktadır. Bu markerların çoğu gebeliğin ilk yarısında ölçülürken, bazıları ise gebeliğin son yarısında preeklampsinin şiddetini öngörmek için kullanılır. Tablo 3'de gösterilen bu testlerin genel olarak preeklampsi için düşük duyarlılık ve pozitif prediktif değerlere sahip olduğu görülmüştür (91–95).

Tablo 3. Preeklampsi gelişimi için prediktif testler

Testllerin İlgili Olduğu Konu:	Test Örnekleri:
Plasental Perfüzyon/Vasküler Rezistans	Rol Over Testi, izometrik Handgrip Testi, Anjiotensin II Ġnfüzyon Testi, Midtrimester Ortalama Arterial Basınç Değeri, Ġzometrik Egzersiz Testi, Renin, 24 Saat Kan Basıncı Monitorizasyonu, Uterin Arter ya da Fetal Transkraniyal Doppler Velosimetri
Fetal-plasental endokrin disfonksiyon	Human Koryonik Gonadotropin(hCG), Alfa Fetoprotein(AFP), Östriyol, Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A (PAPP A),Ġnhibin A, Aktivin A,Plasental Protein 13, Prokalsitonin, Kortikotropin Salgılayan Hormon(CRH), A Disintegrin, ADAM 12,Kisspeptin
Renal disfonksiyon	Serum Ürik Asit, Mikroalbüminüri, Üriner Kalsiyum ya da Kallikrein, Mikrotransferinüri, N-asetil beta glukozaminidaz, Sistatin C, Podositüri
Endotelial disfonksiyon oksidatif stres	Platelet aktivasyonu,Fibronektin,Endotelyal adezyon molekülleri,Prostaglandinler, Prostasiklin, MMP-9, Tromboksan, C-reaktif protein, Sitokinler, Endotelin, Nörokinin B, Homosistein, Lipidler, Ġnsülin direnci, Resistin, Antifosfolipid antikorları, Plasminojen aktivatör-inhibitör(PAI), Leptin, P-selektin, Plasental 1Büyüme Faktörü(PIGF) gibi anjiyojenik ve antianjiyojenik Faktörler, Vasküler Endoteliyal Faktör(VEGF), Endoglin
Diğer	Antitrombin-3, Atrial Natriüretik Peptit(ANP), Beta 2 Mikroglobülin, Haptoglobin, Transferrin, Ferritin,25 Hidroksivitamin D, Genetik Faktörler, Cell-Free Fetal DNA, Hepatik aminotransferazlaU+0072

2.7.6. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve buna eşlik eden uç organ hasarı veya proteinüri olarak tanımlanabilir. Gebelerin çoğunluğunda bulgular 34. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu dönemden sonra klinik bulgular veren preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi olarak adlandırılırken, 34. gebelik haftasından önce bulgu veren preeklampsiler erken başlangıçlı preeklampsi olarak sınıflandırılır. Yüzde beşlik bir hasta grubunda ise preeklampsi semptomlarının doğum sonrası ilk 48 saat içinde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (96).

Preeklampsi, çeşitli klinik şekillerde ortaya çıkabilir. Hipertansiyon en önemli bulgu olmasına rağmen, bazı atipik seyir gösteren hastalarda görülmeyebilir. Hastalarda merkezi sinir sistemi etkilenmesine bağlı baş ağrısı, skotom, bulanık görme hatta körlük gibi semptomlar görülebilir. Karaciğer hasarı ve gerilen Glison kapsülünün neden olduğu düşünülen sağ üst kadran ağrısı, bulantı ve kusma da kliniğe eşlik edebilir. Pulmoner ödeme bağlı solunum sıkıntısı ve renal fonksiyon bozukluğuna bağlı oligüri de görülebilir. Fetal iyilik halinin bozulduğu durumlarda hastalar bebek hareketlerinde azalma tarif edebilir ve plasenta dekolmanı gelişirse hasta vajinal kanama veya ağrı ile başvurabilir (97).

Baş ağrısı, preeklampsinin şiddetlendiğinin bir göstergesi olabilir. Genellikle yaygın olmakla birlikte, temporal, frontal ve oksipital bölgelerde de gözlemlenebilir. Gebelikte kullanılabilen reçetesiz ağrı kesiciler ile bu baş ağrısı semptomu genellikle geçmez. Başağrısının mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Klinik bulguları açıklamak için posterior hemisferde serebral ödem, iskemi ve hemorajik alanların varlığı bazı ipuçları verse de, tam olarak nedenini belirlemek mümkün olmamıştır. Tedavi amaçlı olarak, maksimum 2 gram olmak üzere asetaminofen kullanılabilir (98).

Görme sorunları, preeklampsinin şiddetli bulguları arasında yer alır. Görsel bulgular, retinal arteriolar spazm ve serebral ödemden kaynaklanır. Fotopsi, skotoma ve bulanık görme gibi belirtiler görülebilir (99,100). Çoğul görme ve tek ya da iki gözde körlük de meydana gelebilir. Bu durum genellikle geçici olsa da, retinal arter veya ven stenozu veya retinal dekolman durumlarında kalıcı körlük izlenebilir (101,102) Preeklampside maternal ve fetal iyilik halinin klinik değerlendirilmesi amacıyla öncelikle istenmesi gereken testler şunlardır: tam kan sayımı, serum kreatinin seviyesi, laktat dehidrogenaz (LDH), alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, ürik asit ve proteinürinin tayini için idrar testi . Ayrıca kanama, trombositopeni ya da dekolman gibi bir durum mevcutsa koagulasyon parametreleri de değerlendirilmelidir.Böbrek fonksiyon testlerinden; serum kreatinin konsantrasyonu, kreatinin klirensi ve ürik asit konsantrasyonu preeklampsi hastalarında takip edilir. Ürik asit, preeklampsi tanı kriterlerinde bulunmamasına rağmen preeklampsinin erken bir belirteci olabilir. Bunun nedeni, ürik asit seviyesinin glomeruler filtrasyon hızı düşüşüne daha hassas olmasıdır. Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz seviyelerinde artış, kötü prognoz ile ilişkilidir. Trombosit sayısı, seri ölçümlerde azalabilir. Aşikar dissemine intravasküler koagülasyon nadirdir; ancak pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna eğilim mevcuttur (47).

2.7.7. Yönetim

Preeklampsinin kesin tedavisi plasentanın uzaklaştırılması, yani doğumdur. Doğum sonrası genellikle 48-72 saat içinde semptomlar düzelir.

Klinik uygulamada, kan basıncının 160/110 mmHg ve üzeri olduğu durumlarda, semptomatik olarak hipertansiyonun tedavi edilmesi kardiyovasküler, serebrovasküler, renal hasarın ve tablonun kötüleşmesini engeller. Preeklampside hipertansiyonun tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında hidralazin, nifedipin ve labetolol bulunur. Ayrıca şiddetli preeklampsi semptomlarına ek olarak baş ağrısı, klonus, nörolojik bozukluk gibi eklampsi bulguları olan hastalarda eklampsi profilaksisi için magnezyum tedavisi verilmelidir (103).

a) Hafif Preeklampsi Tedavi Modaliteleri

Uzmanlar, anne ve bebeğin sağlık durumu iyi ise, şiddetli preeklampsi yoksa (daha önce "hafif preeklampsi" şeklinde adlandırılan klinik), preeklamptik hastaların ≥37 gebelik haftasında doğum yapmasını önermektedir. Preterm gebeliklerde yarar/zarar dengesi göz önünde tutularak karar verilmelidir.Ciddi organ yetmezliği bulguları yoksa, anne ve fetus stabil ise, fetal büyüme ve maturasyon için yakın takip ile beraber konservatif yaklaşım düşünülebilir (104).

Birçok tıbbi kılavuz 34. gebelik haftasından önce, prematür bebeğin karşılaşabileceği komplikasyonları en aza indirmek adına konservatif tedaviyi destekler ve doğumu bu haftalarda ciddi hastalık belirtileri olmadan tavsiye etmez (104).

34 ile 36+6/7 haftalar arasındaki gebeliklerde ise anne ve bebek sağlığından emin olunuyorsa ciddi hastalık bulgusu yoksa, preeklampsi hastalarının optimal yönetimi belirsizdir. Konservatif tedavi tercih edilecekse de hastalar semptomlar ve acil durumlar hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidirler (105).

b)Şiddetli Preeklampsi Tedavi Modaliteleri

Gebeliği 34 haftadan büyük olup şiddetli seyreden preeklampsi vakalarında doğum endikedir. Doğum, trombositopeni ile ilişkili kanama, beyin kanaması (inme), akciğer ödemi, böbrek yetmezliği, karaciğer rüptürü, miyokard enfarktüsü, nöbet, retina hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu veya aniden ortaya çıkabilen abrupsiyon gibi ciddi maternal komplikasyon riskini en aza indirir. Doğum ayrıca fetal komplikasyon riskini de en aza indirir (106).

Seçilmiş bazı olgularda ekspektan yaklaşım yapılabilir. Ekspektan yaklaşım özellikle kortikosteroid yapılmasına ve fetusun büyüme ve olgunlaşmasına zaman sağlayabilir. Ekspektan yaklaşım, anne ve bebek stabilse, hastanın durumuna göre ≥24 haftalık ve <34 haftalık gebeliklerde, hasta yenidoğan yoğun bakım olan bir hastanede yakından izlenebilecekse yapılabilir (107,108).

c)Akut Şiddetli Hipertansiyon Tedavisi

Preeklampsili kadınlarda, özellikle intrapartum dönemde, kan basıncı tehlikeli derecede yüksek olduğunda veya aniden yükseldiğinde antihipertansif tedavi endikedir. Bazı uzmanlar diyastolik kan basıncının 105 mm Hg ve üzerinde

sebat etmesi durumunda tedavi önerirken, diğerleri diyastolik kan basıncı 110 mm Hg'ye ulaşana kadar tedavi verilmemesini önermektedir (104).

Tedavi gerektiğinde, basıncı güvenli bir düzeye indiren ideal ilacın hızlı etki etmesi, basıncı kontrollü bir şekilde düşürmesi, kalp debisini düşürmemesi, uteroplasental vazospazmı tersine çevirmesi ve anne veya fetus üzerinde olumsuz etkilere neden olmaması gerekir. Uzmanlar, labetalol, hidralazin ve nifedipin'i güvenli ve ilk sıra ilaçlar olarak önermiştir (13)

Hidralazin; Uygulama: İntravenöz veya intramüsküler olarak uygulanabilir. Bazen intravenöz infüzyon olarak verilse de, farmakokinetiği (maksimum etki 20 dakikada, etki süresi 6 ila 8 saat) aralıklı bolus enjeksiyonların daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

Doz: 1 ila 2 dakika boyunca intravenöz olarak 5 mg'lik bolus verilir. 20 dakika tansiyon yüksekliği devam ediyorsa 5-10 mg tekrar bolus olarak uygulanabilir. 40 dakika sonra tekrar değerlendirilir ve cevaba göre doz tekrarlanabilir. Maksimum doz 20-30 mg'dir. Nabız 100/dk üzerinde olursa tedavi değiştirilir.

Labetalol; Uygulama: İntravenöz olarak uygulanabilen labetalol bolus veya infüzyon şeklinde kullanılabilir.

Doz: 2 dakika içinde 20 mg uygulanır ve ardından 10 dakikalık periyotlarla hasta tekrar değerlendirilip tekrarlayan dozlarda kullanılabilir. İkinci verilen doz 40 mg, sonraki dozlar ise 80 mg olarak verilir. Hidralazinin aksine bradikardiye sebep olabilir.

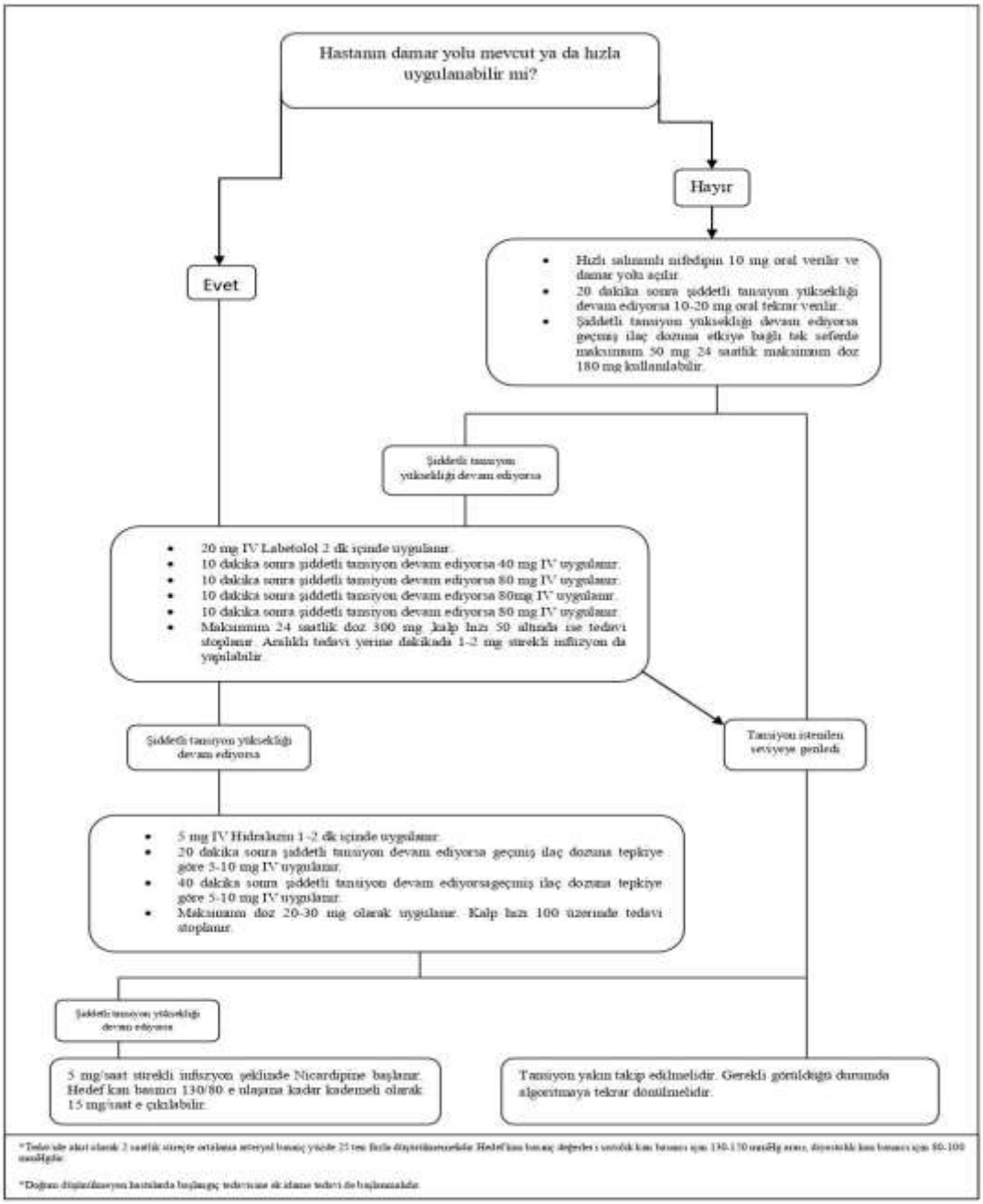
Nifedipin; Uygulama: Hızla etki göstererek, oral uygulamadan sonraki 10 ile 20 dakika içinde arteriyel kan basıncında önemli bir düşüşe neden olur.

Doz: İlk olarak 10 mg tablet verilir ve 20 dakika sonra hasta tekrar değerlendirilir ve ihtiyaç halinde doz tekrarlanabilir ve yükseltilebilir.

Sodyum Nitroprussid; Uygulama: Nadir vakalarda, hidralazin, nifedipin ve labetalolun başarısız olması durumunda kullanılabilir.

Bu tedavi yöntemleri, preeklampsinin kontrol altına alınmasında önemli rol oynar ve anne ile fetusun sağlığını korumada etkili olabilir (13).

Tablo 4. Preeklampsi Kaynaklı Sistolik Kan Basıncı 160 mmHg ve Üzeri, Diastolik Kan Basıncı 110 mmHg ve Üzeri Olduğu Durumlarda Akut Tedavi Yönetimi



2.8. ÇALIŞMADA KULLANILAN PARAMETRELER

2.8.1. NPAR SKORU

Nötrofiller, inflamasyonun temel belirteçlerinden biridir. Son on yılda, nötrofillerin sadece akut inflamasyonda değil, aynı zamanda kronik inflamasyon durumlarında da önemli bir rol oynadığı giderek daha fazla kabul edilmektedir. Özellikle ateroskleroz gibi kronik inflamatuar hastalıklarda nötrofillerin rolü üzerine yapılan araştırmalar, bu hücrelerin kompleks patolojik süreçlerde etkili olduğunu göstermektedir (3).

Albüminin, plazma ozmotik basıncını düzenleme, maddeleri taşıma ve antioksidan özellik gösterme gibi pek çok önemli işlevi bulunmaktadır. Ayrıca, serum albüminin, bir kişinin beslenme durumunu ve inflamasyon seviyesini değerlendirmede kullanılabileceği öne sürülmüştür (4).

Serum nötrofil yüzdesi-albümin oranının KOAH hastalarında incelendiği bir çalışmada, bu oranın mortaliteyi öngörmede önemli bir rol oynayabileceği bulunmuştur (10). Ayrıca, nötrofillerin intraserebral kanamalardaki inflamatuar yanıtta kritik bir rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca, çeşitli araştırmalar, düşük albümin seviyelerinin başvuru sırasında artmış koroner hastalık ve intraserebral hemoraji riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (11).

2.8.2. Diğer belirteçler

Son yıllarda yapılan çalışmalar, NLR ve PLR değerlerinin sistemik inflamasyonun bir belirtisi olabileceğini ve birçok kardiyovasküler hastalık, kanser ve kronik inflamatuar hastalıkta prognozla ilişkilendirildiğini göstermektedir. Trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları birlikte kullanılarak hesaplanan SII; [(trombosit sayısı × nötrofil sayısı) / lenfosit sayısı], NLR ve PLR ile karşılaştırıldığında, inflamasyon ve immün yanıtı göstermede daha önemli bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Araştırmalar, yüksek SII değerlerinin birçok hastalıkta ve kanserde hastalığın ciddiyeti ve kötü prognozla bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (7–9).

KOAH ve intraserebral hemoraji gibi inflamatuar ve vasküler patolojilerin eşlik ettiği kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan serum nötrofil yüzdesi-albümin oranının ve diğer inflamatuar belirteçlerin etkinliği gösterilmiştir. Bizde

çalışmamızda inflamasyon ve vaskülopati ile ilişkili hastalıklardan olan preeklampsi hastalarında bu belirteçlerin tanısal değerini araştırmayı hedefledik.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 01.05.2021 – 01.05.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran takip, tedavi ve doğumu hastanemizde yapılan gebeler ve preeklampsi tanısı alan gebeler geriye dönük olarak taranmıştır.

Tez çalışmazı Karatay Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca 2024/049 kayıt numaralı "Preeklampsili gebeler ve sağlıklı gebeler arasında serum nötrofil yüzdesi-albumin oranı ve inflamatuar belirteçlerin karşılaştırılması" başlıklı proje önerisi kurulun 06.06.2024 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmamız etik kurallara uygun olarak yapılmıştır (Ek-2).

Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Araştırmaya 100 kontrol ve 100 preeklampsi hastası olarak toplam 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların medikal kayıtlarına hasta dosyalarından ve hastanemizin hasta kayıt sistemlerinden ulaşılarak, hasta yaşı, gebelik haftası, prekeklampsili hastalarda doğum zamanı, tam kan, spot idrar, serum albumin değerleri incelenmiştir. Temin edilen hasta verileri ile NPAR, SII, NLR, PLR inflamatuar belirteçleri hesaplanıp kayıt edilmiştir.

Kontrol grubu için çalışmaya dahil etme kriterleri;

- Tanısı konulmuş bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan
- Medikal tedavi amaçlı ilaç kullanımı olmayan
- Multipar gebelik ise daha önceki gebeliklerinde herhangi bir sorun yaşamamış
- Takip, tedavi ve doğumu hastanemizde yapılan
- >18 yaş, < 45 yaş arasındaki gebe hastalardan seçilmiştir.

Preeklampsi grubu için çalışmaya dahil etme kriterleri;

- >18 yaş, < 45 yaş arasındaki gebeler
- Takip, tedavi ve doğumu hastanemizde yapılan gebe hastalar
- Preeklampsi tanısı alan hastalar (daha önce normal kan basıncı olan ve 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla en az 2 ölçümde sistolik kan basıncı ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg ve buna ek olarak proteinüri, trombositopeni, serum kreatinin >1.1 mg/dL, karaciğer transaminazlarının normal

değerinden en az 2 kat artmış olması, pulmoner ödem, baş ağrısı ve görsel semptomların varlığından en az 1 veya daha fazla bulgunun olması durumu olarak kabul edilmiştir.)

Çalışmadan hariç tutma kriterleri;

- Tanı alınmış bilinen ek hastalık varlığı (Kardiovasküler hastalıklar, Hematolojik hastalıklar, Romatolojik hastalıklar, Diabetus Mellitus, Kolestaz)
- Gebeliğin 20. haftası öncesinde tansiyon yüksekliği tanısı alanlar
- Çoğul gebelikler
- Gebelikte eşlik eden başka bir patoloji varlığı(prematür erken membran rüptürü, erken membran rüptürü vb.)
- Aktif üriner sistem enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar
- Takipleri hastanemizde tamamlanan kayıtlarda eksiklik olan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrol grubunda doğum öncesi ve preeklampsi grubunda tanı anında alınan kan değerleri hasta kayıt sisteminden elde edilmiştir. Bu değerler arasında serum nötrofil sayısı, serum nötrofil yüzdesi, serum lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve serum albümin düzeyleri yer almaktadır. Elde edilen veriler kullanılarak inflamatuar belirteçler hesaplanmıştır.

İnflamatuar belirteçler aşağıdaki parametrelerle hesaplanmıştır:

- **Sistemik İnflamatuar İndeks (SII) (SII =nötrofil sayısı (μL) x trombosit sayısı(10^3) \ lenfosit sayısı (μL)

- **Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR)(NLR = nötrofil sayısı(μL) \ lenfosit sayısı(μL))

- **Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) (PLR =trombosit sayısı (10^3) / lenfosit sayısı (μL))

- **Serum Nötrofil Yüzdesi-Albümin Oranı (NPAR)(NPAR= serum nötrofil yüzdesi (μL) /serum albümin (g/L))

1.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır.Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılmıştır. Korelasyon analizinde pearson ve spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Preeklampsi durumunu öngören değişkenlerin belirlenmesi için ise lojistik regresyon analizi; duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif öngörülebilirlik değerlerini hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Bütün analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır ve anlamlılık düzeyi olarak $p< 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Tablo 5. Preeklampsi ve kontrol gruplarında sosyodemografik değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Preeklampsi (Mean ± SD) (n=100)	Kontrol (Mean ± SD) (n=100)	p değeri
Yaş	29.03 ± 7.08	29.77 ± 6.32	0.436
Gebelik Haftası	35.88 ± 2.97	37.42 ± 1.88	**0.001**

Tablo 6. Preeklampsi ve kontrol gruplarında biyobelirteçler değişkenlerinin karşılaştırılması

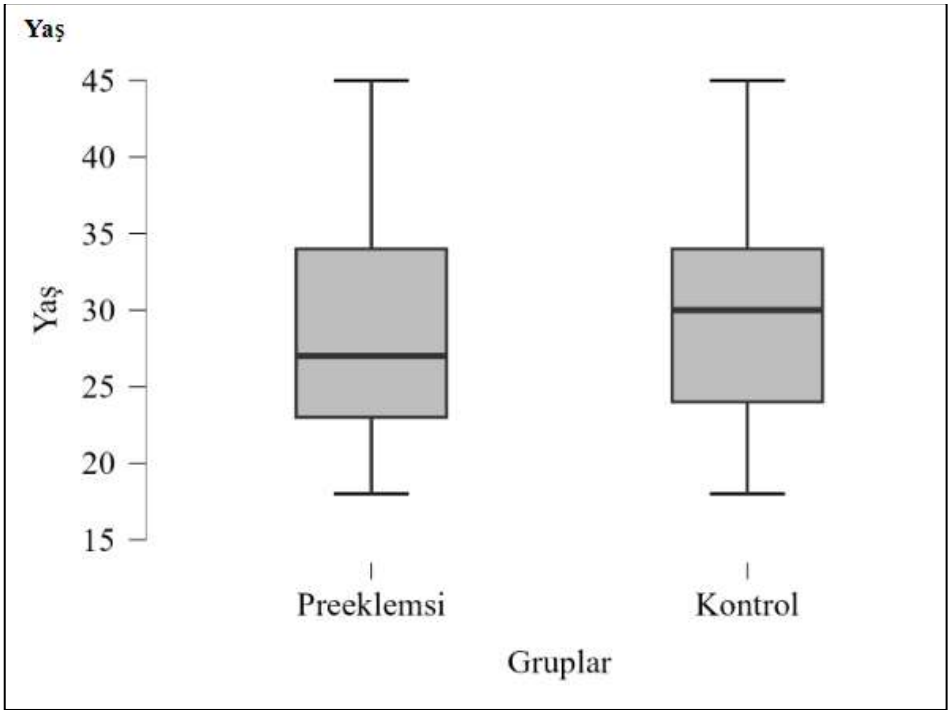
Değişken	Preeklampsi (Mean ± SD) (n=100)	Kontrol (Mean ± SD) (n=100)	p değeri
Nötrofil Yüzde	78.34 ± 7.47	69.72 ± 4.46	**0.001**
Nötrofil Sayısı	9.75 ± 3.76	6.93 ± 1.85	**0.001**
Lenfosit Sayısı	1.81 ± 0.62	2.17 ± 0.60	**0.001**
Trombosit Sayısı	214.10 ± 80.41	227.82 ± 76.41	0.218
Albumin	31.37 ± 2.52	38.12 ± 19.50	**0.001**
NPAR	2.51 ± 0.30	1.92 ± 0.25	**0.001**
SII	1300.73 ± 848.22	752.62 ± 343.49	**0.001**
NLR	6.17 ± 3.43	3.32 ± 0.98	**0.001**
PLR	129.02 ± 60.23	109.54 ± 38.86	**0.007**
Spot idrar	3.03 ± 1.08	NaN	**NaN**

Bu çalışma, 100 preeklampsi tanısı alan gebe ve 100 sağlıklı gebe kadın ile gerçekleştirilmiştir. Tablo 5 ve Tablo 6'da grupların sosyodemografik ve biyobelirteç değişkenleri karşılaştırılmıştır. Preeklampsi grubunun ortalama yaşı (29.03 ± 7.08 yıl), kontrol grubunun ortalama yaşına (29.77 ± 6.32 yıl) kıyasla biraz daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.436) (Şekil 3). Preeklampsi grubunda ortalama gebelik haftası (35.88 ± 2.97 hafta), kontrol grubuna (37.42 ± 1.88 hafta) göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0.001) (Şekil 4).

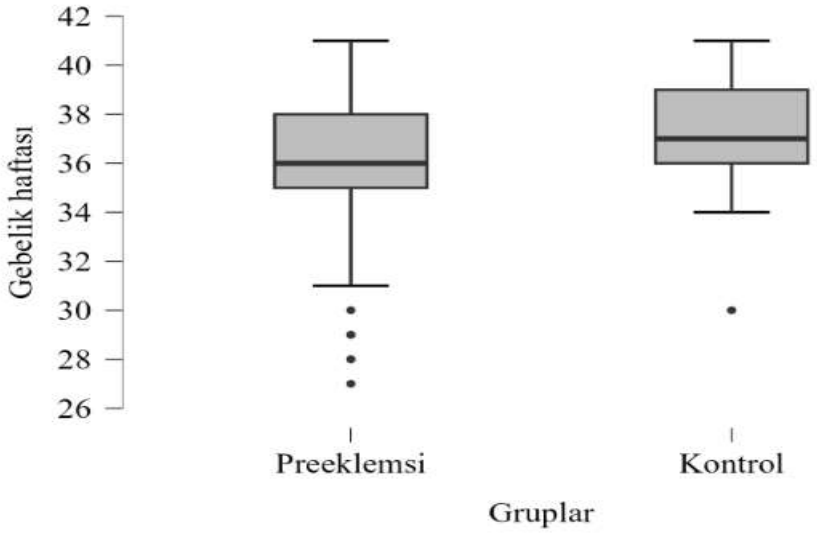
Preeklampsi grubunda nötrofil yüzdesi (78.34 ± 7.47) ve nötrofil sayısı (9.75 ± 3.76), kontrol grubuna göre (sırasıyla 69.72 ± 4.46 ve 6.93 ± 1.85) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.001). Preeklampsi grubunda lenfosit sayısı (1.81 ± 0.62), kontrol grubuna (2.17 ± 0.60) göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0.001). Preeklampsi grubunun trombosit sayısı (214.10 ± 80.41), kontrol grubuna (227.82 ± 76.41) kıyasla daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır (p=0.218). Preeklampsi grubunda albumin düzeyi (31.37 ± 2.52), kontrol grubuna (38.12 ± 19.50) göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0.001).

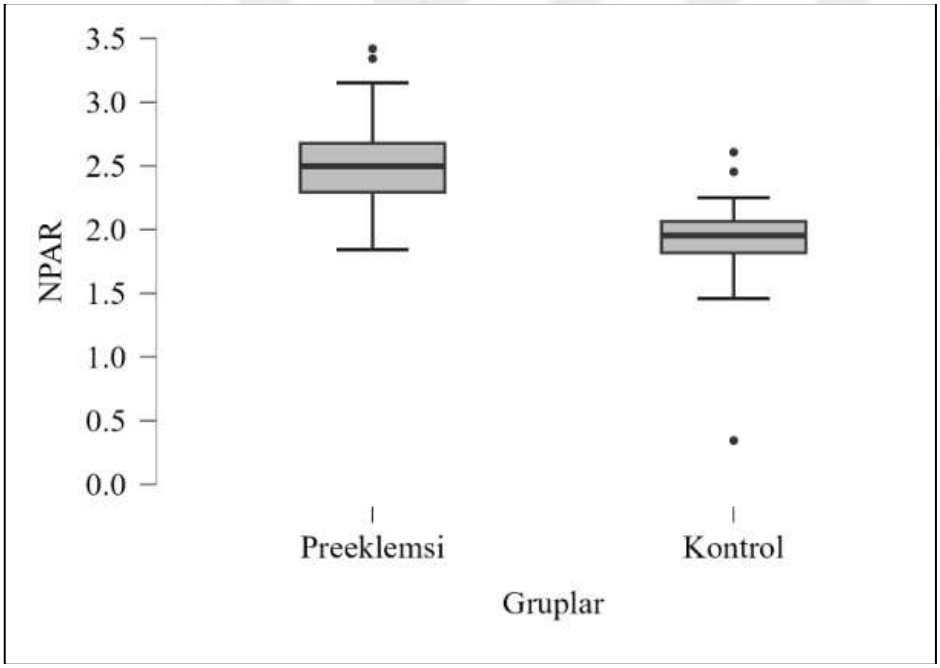
Preeklampsi grubunda NPAR (2.51 ± 0.30), kontrol grubuna (1.92 ± 0.25) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.001) (Şekil 5). Preeklampsi grubunun SII değeri (1300.73 ± 848.22), kontrol grubuna (752.62 ± 343.49) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.001) (Şekil 6). Preeklampsi grubunda NLR (6.17 ± 3.43), kontrol grubuna (3.32 ± 0.98) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.001) (Şekil 7). Preeklampsi grubunda PLR (129.02 ± 60.23), kontrol grubuna (109.54 ± 38.86) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.007) (Şekil 8). Spot idrarda protein miktarı preeklampsi grubunda ölçülmüş olup, 3.03 ± 1.08 olarak ölçülmüştür.



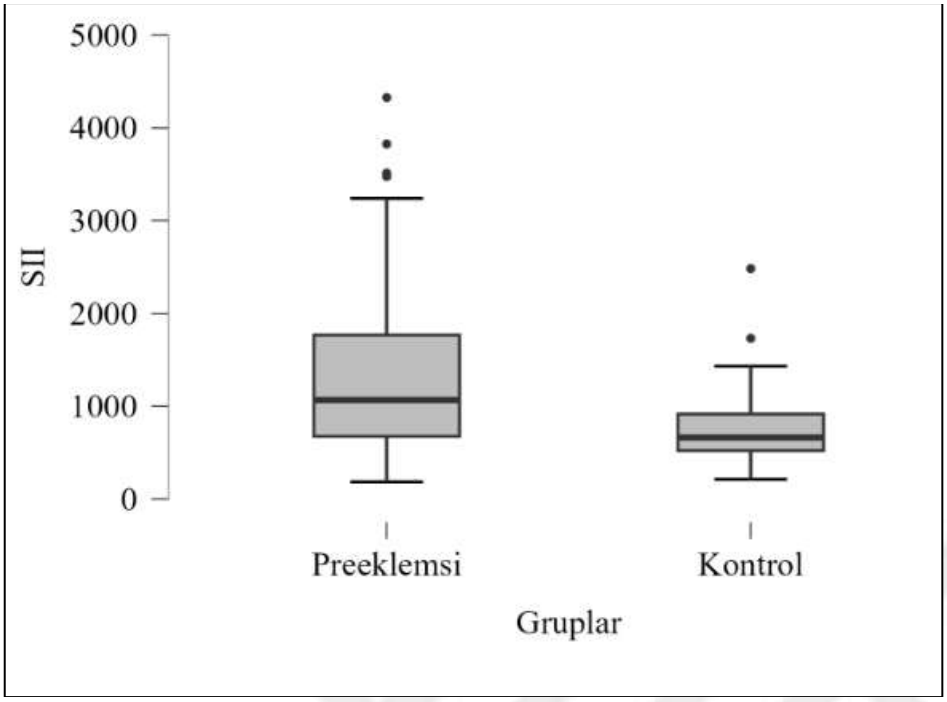
Şekil 3. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki katılımcıların yaş dağılımının kutu grafiği



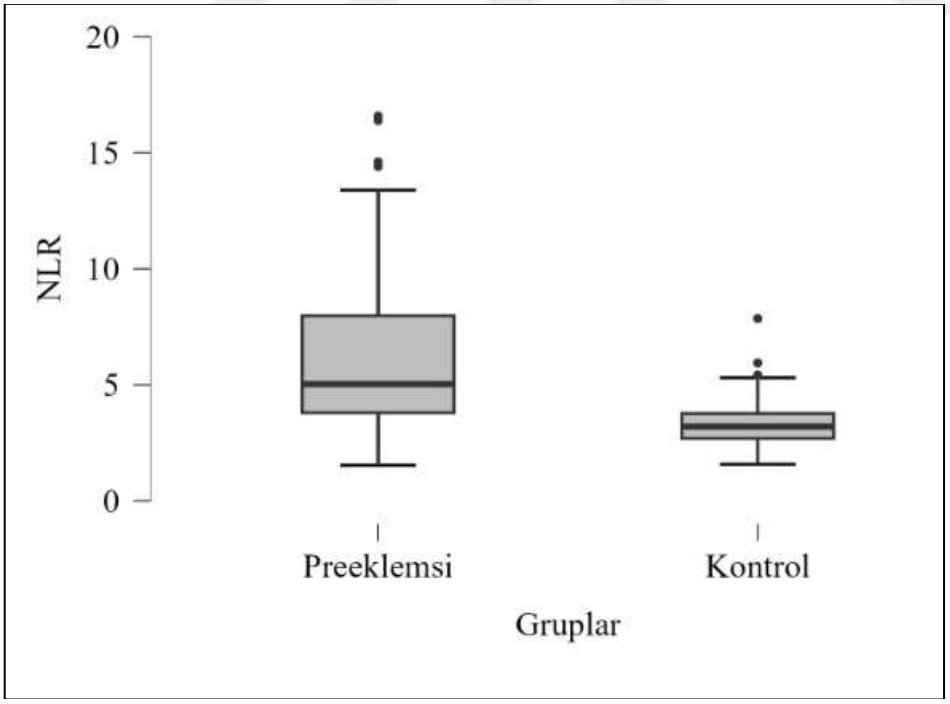
Şekil 4. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki katılımcıların gebelik haftalarının dağılımının kutu grafiği



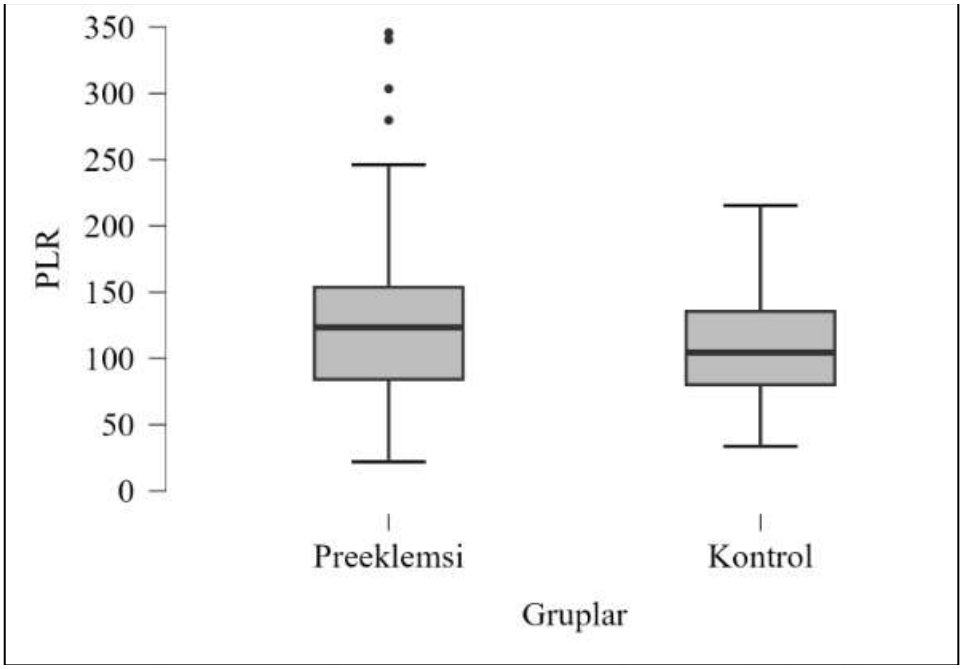
Şekil 5. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki NPAR'ın dağılımının kutu grafiği



Şekil 6. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki SII'in dağılımının kutu grafiği



Şekil 7. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki NLR'nin dağılımının kutu grafiği



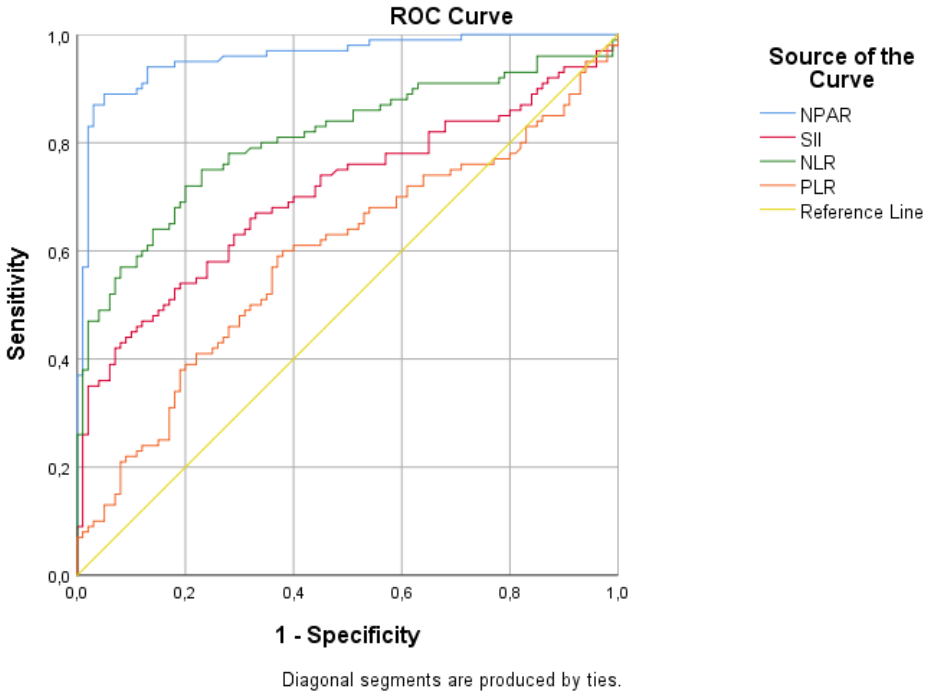
Şekil 8. Preeklampsi ve kontrol gruplarındaki PLR'nin dağılımının kutu grafiği

Tablo 7. Şiddetli ve hafif preeklampsi gruplarında biyobelirteç değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Şiddetli Preeklampsi (Mean ± SD) (n=81)	Hafif Preeklampsi (Mean ± SD) (n=19)	p Değeri
Yaş	28.49 ± 6.70	31.32 ± 8.33	0.118
Gebelik Haftası	35.49 ± 3.05	37.53 ± 1.84	**0.007**
Nötrofil Yüzde	78.03 ± 7.63	79.65 ± 6.80	0.398
Nötrofil Sayısı	9.90 ± 3.94	9.14 ± 2.87	0.430
Lenfosit Sayısı	1.87 ± 0.63	1.59 ± 0.54	0.077
NPAR	2.53 ± 0.31	2.43 ± 0.22	0.213
SII	1279.63 ± 877.42	1390.67 ± 724.51	0.610
NLR	6.10 ± 3.59	6.43 ± 2.74	0.710
PLR	123.75 ± 57.10	151.49 ± 69.30	0.071

Tablo 7 'de şiddetli ve hafif preeklampsi gruplarındaki yaş, gebelik haftası ve biyobelirteç değişkenleri karşılaştırılmıştır. Şiddetli preeklampsi grubunun ortalama yaşı (28.49 ± 6.70 yıl), hafif preeklampsi grubunun ortalama yaşına (31.32 ± 8.33 yıl) göre daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.118). Şiddetli preeklampsi grubunda ortalama gebelik haftası (35.49 ± 3.05

hafta), hafif preeklampsi grubuna (37.53 ± 1.84 hafta) göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0.007). Şiddetli preeklampsi grubunda nötrofil yüzdesi (78.03 ± 7.63) ve nötrofil sayısı (9.90 ± 3.94), hafif preeklampsi grubuna göre (sırasıyla 79.65 ± 6.80 ve 9.14 ± 2.87) daha düşük olmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.398 ve p=0.430). Şiddetli preeklampsi grubunda lenfosit sayısı (1.87 ± 0.63), hafif preeklampsi grubuna (1.59 ± 0.54) göre daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.077). Şiddetli preeklampsi grubunda NPAR (2.53 ± 0.31), hafif preeklampsi grubuna (2.43 ± 0.22) göre daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.213). Şiddetli preeklampsi grubunun SII değeri (1279.63 ± 877.42), hafif preeklampsi grubuna (1390.67 ± 724.51) göre daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.610). Şiddetli preeklampsi grubunda NLR (6.10 ± 3.59), hafif preeklampsi grubuna (6.43 ± 2.74) göre daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.710). Şiddetli preeklampsi grubunda PLR (123.75 ± 57.10), hafif preeklampsi grubuna (151.49 ± 69.30) göre daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.071).



Şekil 9. Preeklampsi tanısında NPAR, SII, NLR ve PLR biyobelirteçlerinin ROC eğrileri

Tablo 8. Preeklampsi tanısında NPAR, SII, NLR ve PLR biyobelirteçlerinin tanısal performansları

Değişken	Cutpoint	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95 % CI)	p değeri
NPAR	2.18	89	95	94.68	89.62	0.959 (0.932-0.986)	**0.001**
SII	1202.95	44	91	83.02	61.90	0.706 (0.633-0.779)	**0.001**
NLR	3.80	75	77	76.53	75.49	0.807 (0.745-0.869)	**0.001**
PLR	111.11	61	60	60.40	60.61	0.590 (0.510-0.670)	**0.028**

Tablo 8' de preeklampsi tanısında NPAR, SII, NLR ve PLR biyobelirteçlerinin tanısal performansları incelenmiştir.

NPAR: NPAR için belirlenen cutpoint değeri 2.18'dir. Bu değerde, duyarlılık (sensitivity) %89 ve özgüllük (specificity) %95 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %94.68 ve negatif prediktif değer %89.62'dir. NPAR'ın eğri altındaki alanı 0.959 (95% CI: 0.932-0.986) olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p=0.001). Bu bulgular, NPAR'ın preeklampsi tanısında yüksek bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir.

SII: SII için belirlenen cutpoint değeri 1202.95'tir. Bu değerde, duyarlılık %44 ve özgüllük %91 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %83.02 ve negatif prediktif değer %61.90'dır. SII'nın eğri altındaki alanı 0.706 (95% CI: 0.633-0.779) olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p=0.001). Bu bulgular, SII'nın preeklampsi tanısında orta düzeyde bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir.

NLR : NLR için belirlenen cutpoint değeri 3.80'dir. Bu değerde, duyarlılık %75 ve özgüllük %77 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %76.53 ve negatif prediktif değer %75.49'dur. NLR'ın eğri altındaki alanı 0.807 (95% CI: 0.745-0.869) olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p=0.001). Bu bulgular, NLR'ın preeklampsi tanısında iyi bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir.

PLR : PLR için belirlenen cutpoint değeri 111.11'dir. Bu değerde, duyarlılık %61 ve özgüllük %60 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %60.40 ve negatif prediktif değer %60.61'dir. PLR'ın eğri altındaki alanı 0.590 (95% CI: 0.510-0.670) olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (p=0.028). Bu bulgular, PLR'ın preeklampsi tanısında düşük bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, preeklampsi tanısında kullanılan biyobelirteçlerden NPAR en yüksek tanısal performansa sahip olup, hem duyarlılık hem de özgüllük değerleri oldukça yüksektir. NLR da iyi bir tanısal performans gösterirken, SII ve PLR'nin tanısal performansları daha düşüktür. Bu bulgular, preeklampsi tanısında özellikle NPAR ve NLR'nin önemli biyobelirteçler olduğunu ve klinik uygulamalarda kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 9. Yaş, gebelik haftası ve inflamatuar parametrelerin korelasyonu

		Yaş	Gebelik haftası	NPAR	SII	NLR	PLR
Yaş	r	1	.040	-.047	-.004	.018	-.015
	p		.575	.509	.958	.803	.837
Gebelik haftası	r	.040	1	-.179*	.010	.020	.072
	p	.575		.011	.888	.777	.312
NPAR	r	-.047	-.179*	1	.526**	.652**	.269**
	p	.509	.011		.001	.001	.001
SII	r	-.004	.010	.526**	1	.837**	.765**
	p	.958	.888	.001		.001	.001
NLR	r	.018	.020	.652**	.837**	1	.516**
	p	.803	.777	.001	.001		.001
PLR	r	-.015	.072	.269**	.765**	.516**	1
	p	.837	.312	.001	.001	.001	

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tablo 9 ‘de yaş ve gebelik haftası ile inflamatuar parametreler (NPAR, SII, NLR ve PLR) arasındaki korelasyonlar incelenmiştir.

Yaş ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Yaş ile gebelik haftası (r = 0.040, p = 0.575), NPAR (r = -0.047, p = 0.509), SII (r = -0.004, p = 0.958), NLR (r = 0.018, p = 0.803) ve PLR (r = -0.015, p = 0.837) arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Gebelik haftası ile NPAR arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (r = -0.179, p = 0.011). Bu, gebelik haftası arttıkça NPAR'ın azaldığını göstermektedir. Gebelik haftası ile diğer inflamatuar parametreler (SII, NLR ve PLR) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

NPAR ile SII (r = 0.526, p = 0.001), NLR (r = 0.652, p = 0.001) ve PLR (r = 0.269, p = 0.001) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Bu, NPAR arttıkça SII, NLR ve PLR'nin de arttığını göstermektedir.

SII ile NLR (r = 0.837, p = 0.001) ve PLR (r = 0.765, p = 0.001) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Bu, SII arttıkça NLR ve PLR'nin de arttığını göstermektedir.

NLR ile PLR (r = 0.516, p = 0.001) arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu, NLR arttıkça PLR'nin de arttığını göstermektedir.

5.TARTIŞMA

Preeklampsi, dünya genelinde anne ve bebek sağlığı açısından morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir. Gebeliğin ikinci trimesteri ile birlikte, yüksek riskli gebelerin sıkı takibini içeren standart izlem ve doğum öncesi bakım, preeklampsinin erken tespit edilme olasılığını artırmaktadır. Erken teşhis ve tedavi, preeklampside ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonların önüne geçebilme potansiyeline sahiptir (29).

Preeklampsinin tedavisinde doğum dışında başka bir yöntem henüz geliştirilemediğinden, dünya genelinde yapılan araştırmalar erken teşhis ve önlemeye yönelik olarak yoğunlaşmıştır.Yapılan incelemelere rağmen, preeklampsinin multifaktöriyel patofizyolojisi nedeniyle hem tedavi hem de erken teşhis için kesinleşmiş bir bilgi bulunmamaktadır (74).

Gebelik tanısı alındıktan sonra, rutin kan ve idrar testleri ile gebelerin ilk muayeneleri yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalar, maliyeti düşük ve ulaşılabilir yapısı nedeniyle, rutin kan ve idrar testleri ile bu test sonuçları kullanılarak preeklampsiyi öngörebilecek parametrelerin araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır (17)

Rutin gebe izleminde kullanılan tam kan sayımı ve biyokimyasal karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile çeşitli parametreler kolaylıkla değerlendirilebilmekte ve bu parametrelerin preeklampsiyi öngörmedeki rolü incelenebilmektedir. Bu parametrelerin kullanılması ile hastalığa erken tanı koyabilmek hem hekim hem de hasta açısından büyük önem taşımaktadır (44).

Demografik veriler, preeklamptik hastaların yaş ortalamalarının, kilo, vücut kitle indeksi ve doğum sayısının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Literatürde özellikle 35 yaş ve üzerindeki anne adaylarının preeklampsi riskinin arttığı vurgulanmaktadır. American College of Obstetricians and Gynecologists tarafından 2020 yılında yayımlanan bir bildiride, bu risk faktörlerini taşıyan 35 yaş ve üzeri kadınların düşük doz aspirin kullanmaları önerilmiştir (13). Ayrıca, 2012 yılında Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, ileri yaşta olan kadınların genç gruba kıyasla preeklampsi riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (109). Çalışmamızda, preeklampsi grubunun yaş ortalaması (29.03 ± 7.08 yıl) ile kontrol grubununki

(29.77 ± 6.32 yıl) benzer, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.436) Bu durum, çalışmamızda kronik hastalığı olan hastaların dışlanması ve ileri yaş grubundaki katılımcıların azlığından kaynaklanmış olabilir.

Preeklampsinin, maternal ve fetal morbidite ve mortalite riskini artırarak preterm doğumların sıklığını artırabileceğini gösteren Salazar ve ekibinin 2014 yılında yaptığı bir çalışmada, preeklampsi tanısı almış ve almamış 150'şer gebe üzerinde yapılan değerlendirmede, preeklampsi tanısı olan grubun daha erken doğum yaptığı belirlenmiştir (110). Benzer şekilde, kendi çalışmamızda da Preeklampsi grubunda ortalama gebelik haftası (35.88 ± 2.97 hafta) kontrol grubuna (37.42 ± 1.88 hafta) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0.001).

İnflamasyon ile ilerleyen farklı patolojilerde tam kan sayımı parametrelerinin tanıdaki rolü birçok hastalık için incelenmiştir (111). Preeklampsi etyopatogenezinde de plasental ve sistemik inflamatuar süreçlerin etkisi olduğu düşünülmektedir (72). Tam kan sayımı parametreleri sonuçların çalışılabilmesi, ulaşım kolaylığı açısıdan önemlidir. Gebelik takibi ve doğum öncesi kontrollerde değerlendirilen tam kan sayımı parametreleri analiz edilerek 2019 yılında Örgül ve ekibinin yaptığı çalışmada, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının tam kan parametreleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Çalışmaya 21 erken başlangıçlı preeklampsi, 42 geç başlangıçlı preeklampsi ve 123 kontrol hastası dahil edilmiştir. Lökosit ve nötrofil sayıları açısından üç grup arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiş ve bu artışın en belirgin şekilde erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında olduğu belirlenmiştir. Çalışmada hesaplanan nötrofil sayısı için optimal kesim değeri 6.45×10^3 /μL olarak belirlenmiştir (111). Bizim çalışmamızda da preeklampsi grubunda nötrofil yüzdesi (78.34 ± 7.47) ve nötrofil sayısı (9.75 ± 3.76), kontrol grubuna göre (sırasıyla 69.72 ± 4.46 ve 6.93 ± 1.85) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.001). Bu bulgular, literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlılık göstermekte ve preeklampsi patofizyolojisi hakkında mevcut bilgileri desteklemektedir. Preeklampsi grubu içerisinde nötrofil sayısı ve nötrofil yüzdesine hafif ve şiddetli preeklampsi hastaları arasında karşılaştırılarak analiz edildiğinde ise şiddetli preeklampsi hastalarında hafif preeklampsi grubuna göre daha düşük olmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Preeklampsi, görülme sıklığı ve sebep olduğu patolojiler nedeniyle etiyolojisinin aydınlatılması için birçok çalışmanın odak noktası olmuştur.

Preeklampsi gelişimiyle ilişkili değişen parametreler incelenerek patolojide rol alabilecek belirteçler araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, Gezer ve arkadaşları (112), preeklampsi hastalarında kontrol grubuna kıyasla lenfosit sayısının anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptamışlardır (2.07 ± 0.63 vs. 2.19 ± 0.92, p=0.095). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, preeklampsi grubunda lenfosit sayısının (1.81 ± 0.62) kontrol grubuna göre (2.17 ± 0.60) anlamlı derecede daha düşük olduğunu tespit ettik (p=0.001). Bu bulgular, tam kan sayımındaki farklı parametrelerin literatürle uyumlu olduğunu göstererek, çalışmamızın değerini artırmaktadır.

Preeklampsi patolojisinde vasküler anormalliklerin önemli bir rolü bulunmaktadır. Vasküler patoloji gelişimi sırasında kandaki trombosit düzeylerinin değişimini inceleyen Shanshan ve arkadaşları, 2021 yılında yayımladıkları makalelerinde, 2012-2018 yılları arasında Guangzhou şehrinde yaşayan ve ilk gebeliklerini yaşayan 12.053 kadının 14-19 hafta arasındaki trombosit parametrelerini değerlendirmiştir. Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, 14-19 hafta arasındaki değerlendirmede trombosit sayısı (PLT) yüksekliği saptanan hastaların, ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyon riskinin arttığı belirlenmiştir (113). Biz çalışmamızda, preeklampsi grubu ve kontrol grubu arasında trombosit sayısını karşılaştırdığımızda, preeklampsi grubunda (214.10 ± 80.41) ve kontrol grubunda (227.82 ± 76.41) istatistiksel olarak anlamlı olmayan benzer değerlere ulaştık. Bu durum, Shanshan ve arkadaşlarının hasta grubunun 2. trimester başında olması, bizim ise hasta grubumuzun 3. trimesterde doğum öncesi hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışma hastalarımızın erken gebelik haftasına ait tam kan sonuçları olmadığı için aynı döneme ait bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Preeklampsi hastalarında hipoalbuminemi gelişiminin, kılcal damarlardaki daha yüksek filtrasyon basıncının yarattığı hipovolemiye sekonder olarak azalan hepatik kan akımının bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür (114). Bu nedenle hipoalbuminemi, gelişen preeklampside erken bir belirti olarak tanımlanabilir. Preeklampsi hastaları ile sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı, 60 preeklampsi tanısı alan gebe ile normotansif gebelerin incelendiği çalışmada, preeklampsi grubunda düşük albümin seviyeleri izlenmiştir (114) Çalışmamızda, preeklampsi grubundaki albümin düzeyinin (31.37 ± 2.52), kontrol grubuna (38.12 ± 19.50) göre anlamlı

derecede daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0.001). Bu, hasta popülasyonumuzdaki preeklampsi hastalarının tarif edilen patofizyolojik süreç ile uyumlu olduğunu göstermesi açısından değerlidir. Ayrıca albüminin, diagnostik performansını değerlendirdiğimiz belirtecin hesaplanmasında kullanılması nedeniyle albümin değeri çalışmamızda kritik öneme sahiptir.

Preeklampsinin patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, endotel hasarının bu durumun bir nedeni olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle, endotel disfonksiyonuna bağlı olarak endotel hücrelerinden salınan oksidatif stres metabolitlerinin preeklampsiye yol açabileceği düşünülmektedir (2). Preeklampsinin patogenezinde anormal trofoblastik invazyon ve maternal spiral arterlerin yeniden yapılanmasındaki yetersizlikler, plasental iskemi ve hipoksiye neden olarak, arterlerde tromboz ve aterom plaklarının oluşumuna yol açmaktadır (115). Endotel hasarı, iskemi ve ateroskleroz gelişiminin kardiyolojik açıdan değerlendirildiği Zhao M. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada belirteç olarak incelenen NPAR, koroner arter hastalığı ve aterosklerozun şiddeti ile ilişkili olarak saptanmıştır (116). Biz de çalışmamızda, preeklampsi hastalarındaki endotel hasarına sekonder olarak NPAR'ın değişimini incelemek amacıyla preeklampsi ve kontrol gruplarında NPAR değerini karşılaştırdık. Preeklampsi grubunda NPAR (2.51 ± 0.30), kontrol grubuna (1.92 ± 0.25) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.001). Bu sonuç, çalışmamızda planladığımız belirteçlerin preeklampsi tanısındaki önemi açısından değerlidir.

Preeklampsi hastalarında inflamatuar süreçlerin büyük bir etkisi vardır. Bu süreçlerin incelenmesi sonucu farklı belirteçlerin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Sistemik inflamatuar indeks, tam kan sayımındaki inflamasyon değerlerinin hesaplanması ile elde edilmektedir. Preeklampsi tanısında SII'nin yerini inceleyen çalışmalardan, Tarca ve arkadaşları, SII'nin preeklampsiyi tahmin etmek için %87'lik bir duyarlılığa ve %79'luk bir özgüllüğe sahip olduğunu saptamıştır (117). Maziashvili G. ve arkadaşları da özellikle 26-35 yaşlarındaki preeklampsi hastalarında SII seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemiştir (118). Çalışmamızda, onlarınkine benzer olarak, preeklampsi grubunun SII değerinin (1300.73 ± 848.22), kontrol grubuna (752.62 ± 343.49) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık (p=0.001). Bu sonuçlar, preeklampsi patogenezindeki inflamatuar süreçlerin laboratuvar değerlerindeki etkisini ve tanıda

kullanılabilirliğini göstermesi açısından gelecek çalışmalara ışık tutmaktadır.

Preeklampsi tanısında tam kan sayımı parametrelerinin yüksekliği saptanmış ancak tanısal performansın daha değerli olması için NLR ve PLR değerleri hesaplanarak farklı araştırmalarda incelenmiş; Zheng WF, NLR'nin birleştirilmiş duyarlılığının %74 (95% CI 0,71-0,76) ve özgüllüğünün %64 (95% CI 0,61-0,68) olduğunu, NLR'nin kantitatif analizinin preeklampsi tanısı için kabul edilebilir bir duyarlılığa ancak zayıf bir özgüllüğe sahip olduğunu ortaya koymuş (119), Yücel ve arkadaşlarının toplam 219 gebe kadın incelenerek yapılan çalışmasında, çalışmaya 110 sağlıklı gebe, 27 hafif preeklampsili hasta ve 82 şiddetli preeklampsili hasta dahil edilmiştir. Araştırmada NLR, PLR ve PLT oranları değerlendirilmiştir. Sonuçlar, PLR ve PLT'nin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (120). Bizim çalışmamızda ise preeklampsi grubunda NLR (6.17 ± 3.43), kontrol grubuna (3.32 ± 0.98) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.001). PLR ise preeklampsili hastalarda (129.02 ± 60.23), kontrol grubuna (109.54 ± 38.86) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.007). Bu sonuçlar, hasta popülasyonumuzda preeklampside yüksekliği gösterilmiş belirteçlerin literatür ile paralel sonuç verdiğini göstermektedir.

Preeklampside proteinüri, tansiyon yüksekliği ile birlikte tanı koydurucu bir özelliğe sahiptir. Proteinürinin değerlendirilmesinde son dönemlerde hasta uyumu yüksek ve daha uygulanabilir bir yöntem olan spot idrar protein/kreatinin oranı tanıda kullanılmaya başlanmıştır (121). Gebelikte proteinürinin değerlendirildiği bir çalışmada, 3 mg/mol'den (260 mg/g) düşük bir idrar protein-kreatinin oranı, 24 saatlik idrar toplama ile günde >300 mg proteinüri preeklampsi tanısı için yüksek bir duyarlılığa (%91) ve özgüllüğe (%89) sahip olarak saptanmıştır. Spot idrar protein/kreatinin oranının kullanımı, erken gebelikte bazal proteinüri ölçümü için de doğrulanmıştır (121). Bizim çalışmamızda, spot idrarda protein kreatinin oranı preeklampsi grubunda ölçülmüş olup, 3.03 ± 1.08 mg/mol olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda özellikle 35 yaş ve üzerindeki gebeliklerin preeklampsi riskinin daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (45). Bununla birlikte, Hale Teka ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada preeklampsi geçiren hastaların yaşları ve preeklampsi başlama zamanları değerlendirildiğinde, erken başlangıçlı preeklampsi hastalarının yaş ortalaması 28,0±6,7, geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının ise 27,2±6,2 olarak sonuçlanmıştır. Yaş ile birlikte artan komorbidite ve

parite nedeniyle geç başlangıçlı preeklampsinin daha sık gözlemlenmesi beklenmekle birlikte, bu çalışmada anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (122). Bizim çalışmamızda ise yaş ile birlikte şiddetli ve hafif preeklampsi gruplarını karşılaştırdığımızda, şiddetli preeklampsi grubunun ortalama yaşı (28.49 ± 6.70 yıl), hafif preeklampsi grubunun ortalama yaşına (31.32 ± 8.33 yıl) göre daha düşük bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.118). Bu sonuç, preeklampsi hasta grubundaki şiddetli hasta grubu dağılımının normal popülasyona göre yüksek olması ve çalışmamızda kronik hastalığı olan hastaların dışlanması ile açıklanabilir.

Preeklampsi gelişen gebelerde, medikal tedavilere rağmen dirençli seyreden ve şiddetli preeklampsi olarak sonuçlanan vakalarda gelişebilecek fetal ve maternal riskler nedeniyle doğum önerilmektedir (123). Biz de çalışmamızdaki preeklampsi hastalarının doğum haftalarını incelediğimizde, şiddetli preeklampsi grubunda ortalama gebelik haftasının (35.49 ± 3.05 hafta), hafif preeklampsi grubuna (37.53 ± 1.84 hafta) göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulduk (p=0.007). Şiddetli preeklampsi hastalarımızın kliniklerine ve literatür bilgisine uygun olarak daha erken haftada doğum yaptığını saptadık.

Preeklampside belirteçlerin tanı testi olarak başarılarını inceleyen araştırmalara ek olarak, preeklampsi kliniğinde hafif ve şiddetli preeklampsideki tanı başarıları da incelenmiştir. Preeklampsi şiddetini öngörmede belirteçlerin rolünü inceleyen Mohamed RA ve arkadaşlarının çalışmasında, hafif preeklampsiye kıyasla şiddetli preeklampside lenfosit sayısında anlamlı bir istatistiksel azalma gösterilmiştir (124). Çalışma hastalarımızda preeklampsi şiddetine göre lenfosit değerini analiz ettiğimizde, şiddetli preeklampsi grubunda lenfosit sayısı (1.87 ± 0.63) ile hafif preeklampsi grubu arasında (1.59 ± 0.54) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.077).

Preeklampsi gelişimi sırasındaki inflamatuar aktivite nedeniyle, sağlıklı gebelere kıyasla preeklampsi hastalarında inflamatuar belirteçlerin yüksek saptanması sonrası, aynı belirteçlerin preeklampsi subgrupları üzerindeki başarılarını değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (112). Preeklampsiyi hasta kliniğine göre hafif ve şiddetli olarak ayırıp tam kan sayımındaki parametreleri analiz eden Çintesun ve arkadaşları, 2018 yılında yayınladıkları çalışmada 51 hafif preeklampsi, 13 şiddetli preeklampsi ve 64 sağlıklı gebe kadını incelemişlerdir. Çalışmada, NLR, PLR ve

PLT değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (125). Hafif ve şiddetli preeklampsili hastalarda PLR değerini analiz eden Qiang T ve arkadaşları, istatistiksel olarak benzer PLR sonuçları saptamışlardır (126). Bizim çalışmamızda ise şiddetli preeklampsi grubunda NLR, PLR ve SII değerlerinde, hafif preeklampsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu testlerin preeklampsi tanısındaki başarılı sonuçlarına rağmen, şiddetli ile hafif preeklampsi arasındaki değerlendirme için daha önce yapılan çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Preeklampsi tanısı, klinik ve laboratuvar değerlerinin kombinasyonu ile konulmakta olup, hastalık gelişmeden önce tanı konulabilmesi için araştırmalar devam etmektedir. Yapılan birçok araştırmada farklı belirteçlerin preeklampsi hastalarında anlamlı farklılıkları saptanmış ve tanısal performansları analiz edilmiştir. SII preeklampsi tanısındaki başarısını inceleyen Cevher MF. ve arkadaşları, SII seviyesi için kesme değeri olarak 836,83 belirlediklerinde, bu değerler için özgüllüğü %60 ve duyarlılığı %40 olarak saptamışlardır (127). Bizim çalışmamızda ise incelediğimiz SII için kesme değeri 1202 olarak alındığında, bu değerde duyarlılık %44 ve özgüllük %91 olarak saptanmıştır. SII'nin benzer araştırmalara paralel olarak preeklampsi tanısında orta düzeyde bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermekteyiz.

Elmaradny E. ve arkadaşları, NLR'nin kesme düzeyi >4,47 olan preeklampside önemli ölçüde arttığını (5,28 ± 4,77, p = .0001, %95 CI 0,9813-2,9187) ve PLR'nin kesme seviyesi ≤100,48 olduğunda preeklampsi riskinin anlamlı şekilde azaldığını saptamışlardır (94,32 ± 30,81, p = .0001, %95 CI 58,2583 ila -29,6817). NLR ve PLR'nin birleşik endekslerini analiz ettiklerinde ise bağımsız endekslere kıyasla preeklampsiyi anlamlı şekilde daha iyi öngördüğü sonucuna ulaşmışlardır (AUC 0,86, p < .001, %95 CI 0,801-0,907, duyarlılık %75,0 ve özgüllük %81,2) (128). Ye D. ve arkadaşları ise PLR değerini incelediklerinde, preeklampsi için duyarlılık %54,7 ve özgüllük %77,8 olarak ortalama performans gösteren bir tanı değeri olarak saptamışlardır (129) Çalışmamızdaki sonuçlarda NLR için belirlenen kesme değeri 3.80 olarak alındığında, bu değerde duyarlılık %75 ve özgüllük %77 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %76.53 ve negatif prediktif değer %75.49'dur. Bu bulgular, NLR'ın preeklampsi tanısında iyi bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir. PLR için belirlenen kesme değeri

111.11 olarak alındığında, bu değerde duyarlılık %61 ve özgüllük %60 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %60.40 ve negatif prediktif değer %60.61'dir. Bu bulgular, PLR'ın preeklampsi tanısında daha düşük bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar preeklampsi tanısı açısından umut verici olmakla birlikte, bu belirteçlerin tek başına bir tanı testi olarak kullanılması için yeterli olmadığını belirtmek gerekmektedir.

Literatürde preeklampsi tanısı için yapılan araştırmalarda birçok test araştırılmış ve tanısal performansları analiz edilmiştir. Biz de çalışmamızda bu testlerden bazılarını inceledik ve daha önceki yayınlarda saptanan sonuçlar ile karşılaştırmalı analizini yaptık. Çalışmamızın ana konusu olan NPAR hakkında ise preeklampsi ile NPAR ilişkisini inceleyen güncel olarak yayınlanmış bir makale bulunmadığı için tanısal performansına dair sonuçlarımızı bu konuda incelenmiş farklı belirteçlerin sonuçları ile karşılaştırarak yapabildik. Örneğin, 2021 yılında Wu ve arkadaşlarının yayımladığı "İnsanda 48 Tip Hastalıkta Bir Biyomarker Olarak Serum Laktat Dehidrogenaz" başlıklı makalede, incelenen 48 hastalıktan biri olarak preeklampsi de değerlendirilmiştir. Diğer hastalıklar arasında akut miyokard infarktüsü, hepatik ensefalopati, pulmoner fibrozis, sistemik lupus eritematozus, nefrotik sendrom, endometriyum ve meme kanseri, miyeloproliferatif hastalıklar, karaciğer maligniteleri, aplastik anemi gibi durumlar yer almaktadır. Çalışmada, serum LDH seviyesinin 237'nin üzerinde olmasının, preeklampsi açısından %71 duyarlılık ve %77 özgüllük ile anlamlı bir gösterge olduğu bulunmuştur (130). Benzer şekilde, hem preeklampsi hem de başka sistemik hastalıklarda başarısı incelenen LDH'a benzer olarak, NPAR da iskemik stroke'da, periton diyalizi hastalarında, yağlı karaciğer hastalarında, oral kavite kanserlerinde incelenmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (131–134). Çalışmamızda NPAR'ın preeklampsi tanısındaki başarısını değerlendirmek için cutpoint değeri 2.18 olarak alındığında, bu değerde duyarlılık (sensitivity) %89 ve özgüllük (specificity) %95 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %94.68 ve negatif prediktif değer %89.62'dir. Bu bulgular, NPAR'ın preeklampsi tanısında yüksek bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, NPAR'ın preeklampsi tanısında kullanılabilirliği açısından umut verici olup, daha geniş ve kapsamlı çalışmalarda bu bulguların doğrulanması gerekmektedir. NPAR'ın diğer belirteçlerle birlikte kullanılması, preeklampsi tanısında daha yüksek doğruluk sağlayabilir ve erken tanı

imkanı sunabilir.

Çalışmamızın temel amacı, gebelikte ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan preeklampsinin erken tanı ve risk değerlendirmesi aracılığıyla mortalite ve morbidite oranlarını azaltmaktır. Ancak, çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli bir tasarıma sahip olması, bazı kısıtlılıkları beraberinde getirmektedir. Ayrıca, kan sonuçlarının hasta bazında değişkenlik gösterebileceği ve çalışmamızda yer alan hasta popülasyonunun sınırlı olması da diğer sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Hastanemiz, perinatoloji servisi bulunan ve riskli gebelerin takibinin gerçekleştirilebildiği bir referans merkezi olarak, yeterli sayıda preeklampsi hastasını çalışmamıza dahil edebilmiştir. Hastalarımızın yakın maternal takibi titizlikle yapılmış ve kayıtlar detaylı bir şekilde tutulmuştur. Preeklampsi tanısı aldıkları gebelik haftaları genellikle kayıtlarda tam olarak yer almakta olup, grup ayrımının net bir şekilde yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca, erken başlangıçlı preeklampsi hastası sayımız literatürde belirtilen orandan daha yüksek olup, diğer gruba daha yakın bir dağılım göstermiştir.Hastalarımızın tüm laboratuvar tetkikleri dikkatlice incelenmiş ve postpartum dönemde de takibimiz devam etmiştir; komplikasyonlar hastaların epikrizlerinde detaylı olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızın güçlü yönü, literatürdeki benzer parametrelerle elde edilen sonuçlarla paralellik göstermesidir. Bu durum, çalışmamızın güvenilirliğini artırmaktadır. Ek olarak, literatürde gebelik ve preeklampsi için NPAR'ın değerlendirildiği çalışmalarda gözlenen yetersizlikler göz önüne alındığında, çalışmamız gelecekte yapılacak araştırmalara önemli bir katkı sağlayacak ve yön verecektir.

6.SONUÇ

Preeklampsinin patofizyolojisinde endotel hasarının etkisi, NPAR gibi belirteçlerle desteklenmiştir. NPAR'ın preeklampsi grubunda yüksek seviyelerde bulunması, endotel disfonksiyonunun preeklampsi gelişimine katkıda bulunabileceğini gösteren literatür bulgularını doğrulamaktadır. Ayrıca, sistemik inflamatuar indeks ve diğer inflamasyon belirteçleri, preeklampsinin teşhisinde ve şiddetinin değerlendirilmesinde potansiyel olarak yararlı olabilir.

Araştırmamızda, hafif ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farkların bazı parametrelerde belirgin, diğerlerinde ise anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durum, preeklampsi şiddetinin belirlenmesinde tek bir belirtecin yetersiz olabileceğini ve multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız, NPAR ve inflamatuar belirteçlerin preeklampsi tanısında ve şiddetli ile hafif preeklampsi ayrımında yardımcı olabileceğini göstermiştir. Ancak, bu belirteçlerin tanısal değerlerinin netliği veya doğum öngörüsünde kullanımı için daha geniş ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Elde edilen veriler, NPAR'ın preeklampsi tanısında potansiyel bir araç olabileceğini göstererek literatüre önemli bir katkı sağlamıştır.

Sonuç olarak, preeklampsi tanısında kullanılan laboratuvar parametrelerinin kombinasyonu, hastalığın erken teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır. Tam kan sayımı, biyokimyasal testler ve inflamasyon belirteçleri, preeklampsinin yönetiminde değerli bilgiler sunmaktadır. Ancak, tek başına bir parametre yerine birden fazla belirtecin değerlendirilmesi önerilmektedir. Gelecekte yapılacak olan daha kapsamlı araştırmalar, preeklampsi tanısında ve yönetiminde kullanılabilecek belirteçlerin ortaya çıkmasına katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAKÇA

1. Lain KY, Roberts JM. Preeklapmsinin patogenezi ve yönetimine ilişkin güncel kavramlar. JAMA 2002;287:3183.
2. Robertson WB, Brosens I, Dixon G , "Maternal uterine vasculer lesions in the hypertensive complications of pregnancy" , Perspectives in nephrology and hypertension, 1976:5:115-27.
3. Kolaczkowska E, Kubes P. Nötrofil alımı ve sağlık ve inflamasyondaki işlevi. Nat Rev Immunol . 2013;13(3):159–175. doi:10.1038/nri3399.
4. Yu Y, Zhong Z, Yang W, Yu J, Li J, Guo X, Chen J, Mao H, Li Z. Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio and Risk of Mortality in Patients on Peritoneal Dialysis. J Inflamm Res. 2023 Dec 21;16:6271-6281. doi: 10.2147/JIR.S437256. PMID: 38146321; PMCID: PMC10749557.
5. Kurtul, B.E. and P.A. Ozer, Neutrophil-to-lymphocyte ratio in ocular diseases: a systematic review. Int J Ophthalmol, 2019. 12(12): p. 1951-1958.
6. Balta, S., et al., Neutrophil–lymphocyte ratio as an important assessment tool. Expert review of cardiovascular therapy, 2014. 12(5): p. 537-538.
7. Telo S, Kuluöztürk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. Int Angiol. 2019 Feb 1;38(1):4– 9.
8. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. J Cancer. 2018;9(18):3295-302.
9. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(43):75381-.
10. Lan CC, Su WL, Yang MC, Chen SY, Wu YK. Predictive role of neutrophil-percentage-to-albumin, neutrophil-to-lymphocyte and eosinophil-to-lymphocyte ratios for mortality in patients with COPD: Evidence from NHANES 2011-2018. Respirology. 2023 Dec;28(12):1136-1146. doi: 10.1111/resp.14589. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37655985.
11. Lv XN, Shen YQ, Li ZQ, Deng L, Wang ZJ, Cheng J, Hu X, Pu MJ, Yang WS, Xie P, Li Q. Neutrophil percentage to albumin ratio is associated with stroke-associated pneumonia and poor outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. Front Immunol. 2023 Jun 14;14:1173718. doi: 10.3389/fimmu.2023.1173718. PMID: 37388726; PMCID: PMC10300413.
12. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122- 31.
13. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-e60.
14. J. M. Roberts et al., "Care plan for individuals at risk for preeclampsia: shared approach to education, strategies for prevention, surveillance, and follow-up," Am J Obstet Gynecol, vol. 229, no. 3, pp. 193–213, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.ajog.2023.04.023.
15. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(1):s1-s22. doi:10.1067/MOB.2000.107928.
16. T. M. R. R. R. M. S. Charles J. Lockwood, Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 2018.
17. Sağlığı H, Müdürlüğü G. DOĞUM ÖNCESİ BAKIM YÖNETİM REHBERİ. Accessed April 14, 2023. www.sistemofset.com.tr.
18. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2002;77(1):67-75.
19. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. J Am Soc Hypertens. 2010;4(2):68-78.
20. Gynecologists, The American College of Obstetricians and., "Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222." Obstetrics and Gynecology, 2020 Jun;135(6):e237-e260.
21. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green ML. Report of the national high blood pressure

education program working group on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183(1):1-22.
22. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. Am J Med. 2009;122(10):890-5.
23. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. Bmj. 2010;341:c2207.
24. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El- Zibdeh M, Stalker S, et al. "Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study" Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2003 May;25(5):372-82.
25. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. Circulation. 2010;122(5):478-87.
26. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? Am J Obstet Gynecol. 2012;207(3):214.e1-6.
27. Von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of, 3gestational hypertension-preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 2005; 48(2):441-459.
28. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL: Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567- 609.
29. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med. 1998;339(10):667-71.
30. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of β-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2000;88(1):15-26. doi:10.1016/S0301-2115(99)00113-X.
31. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. The Lancet. 2000;355(9198):87-92. doi:10.1016/S0140-6736(98)08049-0.
32. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, et al. Congenital malformations in twins: An international study. Am J Med Genet, 1999; 83(2):117-124.
33. Gabbe SG. Obstetrics normal and problem pregnancies. 2014:663.
34. Lindheimer M, Conrad K, Karumanchi S. Seldin and Giebisch's The Kidney. 4th ed. 2008:2339-98.
35. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension. 2008;51(4):1002-9.
36. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII Risk factors for maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(2):307–312.
37. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG," The spectrum of severe preeclamp- sia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification", American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1999 Jun;180(6 Pt 1):1373-84.
38. Homer CSE, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: A novel risk indicator in women with gestational hypertension. J Hypertens. 2008;26(2):295-302. doi:10.1097/HJH.0B013E3282F1A953.
39. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Preg-nancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hyper-tension. 2018;72(1):24-43.
40. Algeri P, Ornaghi S, Bernasconi DP, Cappellini F, Signorini S, Brambilla P, vd. Feto-maternal correlation of PTX3, sFlt-1 and PlGF in physiological and pre-eclamptic pregnancies. Hypertens Pregnancy. 2014;33(3):360-70.
41. Practice AC on O. Practice bulletin# 33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gy-necol. 2002;99(1):159-67.

42. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/J.EJOGRB.2013.05.005.
43. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset Preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2014;124(4):771-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472.
44. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.
45. Bartsch E, Medcalf K, Park A, Bmj JR. Clinical risk factors for pre- eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. bmj.com, 2016; 25.
46. K. Duckitt and D. Harrington, "Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of control-led studies," British Medical Journal, vol. 330, no. 7491. pp. 565–567, Mar. 12, 2005. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0.
47. V. S. Kuo, G. Koumantakis, and E. D. M. Gallery, "Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy," Am J Obstet Gynecol, vol. 167, no. 3, pp. 723–728, 1992, doi: 10.1016/S0002-9378(11)91578-6.
48. R. Tal et al., "Effects of Hypoxia-Inducible Factor-1α Overexpression in Pregnant Mice," Am J Pathol, vol. 177, no. 6, pp. 2950–2962, Dec. 2010, doi: 10.2353/ajpath.2010.090800.
49. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta [Internet]. New York, NY: Springer New York, 2000; 29.
50. Pijnenborg R. Trophoblast Invasion and Placentation in the Human: Morphological Aspects. In: Trophoblast Invasion and Endometrial Receptivity. 1990.
51. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. Frontiers in Physiology, 2014.
52. Ginecologica BLM. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. ncbi.nlm.nih.gov, 2012; 8.
53. Visser W, Wallenburg HCS. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. In: Hyperten-sion. 1991.
54. Bayrak Tamer S, Şahin A. Serum Siklofilin A, SCUBE 1 ve PAF Seviyelerinin Preeklampsi Tanı, şiddeti ve Prog-nozu ile ilişkisinin incelenmesi, 2019.
55. Robillard PY, Hulsey T. Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. The Lancet. 1996;347(9001):619.
56. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. Mol As-pects Med. 2007;28(2):192-209.
57. Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, Desoye G, Black S, Korr H, vd. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. Placenta. 2003;24(2-3):181-90.
58. D. B. Carr, M. Epplein, C. O. Johnson, T. R. Easterling, and C. W. Critchlow, "A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia," Am J Obstet Gynecol, vol. 193, no. 3, pp. 965–972, Sep. 2005, doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.034.
59. M. S. Esplin et al., "Paternal and Maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia," New England Journal of Medicine, vol. 344, no. 12, pp. 867–872, Mar. 2001, doi: 10.1056/NEJM200103223441201.
60. R. T. Lie, S. Rasmussen, H. Brunborg, H. K. Gjessing, E. Lie-Nielsen, and L. M. Irgens, "Fetal and maternal cont-ributions to risk of pre-eclampsia: population based study," BMJ, vol. 316, no. 7141, pp. 1343–1347, May 1998, doi: 10.1136/bmj.316.7141.1343.
61. J. F. TUOHY and D. K. JAMES, "Pre-eclampsia and trisomy 13," BJOG, vol. 99, no. 11, pp. 891–894, Nov. 1992, doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14436.x.
62. R. McGinnis et al., "Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia," Nat Genet, vol. 49, no. 8, pp. 1255–1260, Aug. 2017, doi: 10.1038/ng.3895.
63. S. Ahmad and A. Ahmed, "Elevated Placental Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Inhibits Angiogenesis in Preeclampsia," Circ Res, vol. 95, no. 9, pp. 884–891, Oct. 2004, doi: 10.1161/01.RES.0000147365.86159.f5.

64. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR, Cochrane Database Syst Rev. 2014.
65. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. Int J Gynaecol Obstet 1998; 60(1):23-27.
66. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, Widen E, Häivä-Mällinen L, Sundström H, et al. Susceptibility loci for pre-eclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. Am J Hum Genet 2003; 72(1):168-177.
67. Roberts JM, Redman CWG, Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early preg-nancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. Global Pregnancy Colla-boration, Placenta. 2017;60:103. Epub 2017 Jul 19.
68. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of preg-nancy: systematic review and meta-analyses. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):449.
69. Johnson KM, Hacker MR, Thornton K, Young BC, Modest AM. Association between in vitro fertilization and ischemic placental disease by gestational age. Fertil Steril. 2020;114(3):579-86.
70. Guilbaud L, Santulli P, Studer E, Gayet V, Goffinet F, Le Ray C. Impact of oocyte donation on perinatal outco-me in twin pregnancies. Fertil Steril. 2017;107(4):948-53.e1.
71. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005;308(5728):1592-4.
72. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal preg-nancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. J Immunol. 2007;178(9):5949-56.
73. Hartley JD, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(3):268-77.
74. Levine RJ, Qian C, Leshane ES, Yu KF, England LJ, Schisterman EF, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(3):707-13.
75. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, Zsengeller Z, Edmunds L, Jeyabalan A, et al. Transcriptionally active syncy-tial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preec-lampsia. Hypertension. 2012;59(2):256-64.
76. Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, Redman CW, Sargent IL. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. PLoS One. 2013;8(2):e56754.
77. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P. Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. BJOG, 2014; 121(8):951-7.
78. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane database Syst Rev, 2006; 3:6065.
79. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increa-ses the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92(9):3517-22.
80. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplemen-tation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, mul-ticentre trial. BMJ, 2018; 362:3478.
81. Duley L, Henderson-Smart D. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. Cochrane database Syst Rev, 2000; 2:16-87.
82. Mostello D, Jen Chang J, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. Obstet Gynecol [Internet]. 2010; 116(3):667-72.
83. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med [Internet]. 2018; 35(2):160-72.
84. George EM, Granger JP. Mechanisms and potential therapies for preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2011; 13(4):269-75.
85. Samangaya RA, Mires G, Shennan A, Skillern L, Howe D, McLeod A, et al. A randomised,

double-blinded, place-bo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia. Hyper-tens pregnancy. 2009; 28(4):369-82.
86. Jr AT, Goncalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MM. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Silde-nafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2016; 128(2):253-9.
87. Belizán J, Villar J, Repke J, "The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence", American journal of obstetrics and gynecology, 1988 Apr;158(4):898-902.
88. Tang R, Tang IC, Henry A, Welsh A, "Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review", Hypertension in Pregnancy, 2015 May;34(2):181-203.
89. Organization, World Health , "Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications" World Health Organization; 2018.
90. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, et al. Pregnancy and fertility following bari-atric surgery: a systematic review. Jama. 2008;300(19):2286-96.
91. Chesley LC. Renal hemodynamics and intravascular volume in normal and hypertensive pregnancy. Hypertens Pregnancy. 1988;245-302.
92. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Soto E, Lam J, vd. Maternal plasma concentrati-ons of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for still-birth at or near term and severe late preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):287-e1.
93. Lai J, Poon LC, Bakalis S, Chiriac R, Nicolaides KH. Systolic, diastolic and mean arterial pressure at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. Fetal Diagn Ther. 2013;33(3):173-81.
94. Mosimann B, Wagner M, Poon LC, Bansal AS, Nicolaides KH. Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. Prenat Diagn. 2013;33(9):823-30.
95. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo L, vd. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. J Perinatol. 2013;33(9):670-4.
96. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J, "Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management", Emergency Medicine Journal, 2011 Apr;40(4):380-4.
97. Sibai BM, Stella CL, "Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia 2009", American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009 May;200(5):481.e1-7.
98. Drislane FW, Wang AM. Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe pre-eclampsia. J Neurol. 1997;244(3):194-8.
99. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. Surv Ophthalmol. 2013;58(2):127-42.
100. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. Semin Perinatol. 2009;33(3):166-72.
101. Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. Curr Opin Ophthalmol. 2005;16(5):308-14.
102. Dinn RB, Harris A, Marcus PS. Ocular changes in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2003;58(2):137-44.
103. Secher NJ, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. BJOG An Int J Obstet Gynaecol, 1990; 97(12):1077-9.
104. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal Cardiac Output Between 11 and 13 Weeks of Gestation in the Prediction of Preeclampsia and Small for Gestational Age. Obstetrics & Gynecology. 2008 Feb;111(2):292–300.
105. Gunalp S, Yuce K. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Guneş Tıp Kitabevi, Üçuncu Baskı,98: 1093-1102, 2014.
106. Gibson KS, Hameed AB. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Checklist for postpartum disc-harge of women with hypertensive disorders. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(4):B18-21.
107. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, vd. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Obstet Gynecol. 2000;95(1):24-8.
108. Heard AR, Dekker GA, Chan A, Jacobs DJ, Vreeburg SA, Priest KR. Hypertension during pregnancy in South Australia, part 1: pregnancy outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol.

2004;44(5):404-9.
109. Reeta Lamminpaa, Katri Vehviläinen-Julkunen, Mika Gissler, Seppo Heinonen. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008.
110. Salazar-Pousada D, Chedraui P, Villao A, Pérez-Roncero GR, Hidalgo L. Resultados maternos y perinatales en gestantes nulíparas con preeclampsia de aparición tardía: estudio comparativo frente a gestantes sin preeclampsia. Enferm Clin. 2014;24(6):345-350. doi:10.1016/J.ENFCLI.2014.05.001.
111. Örgül G, Aydın Haklı D, Özten G, Fadiloğlu E, Tanacan A, Beksaç MS. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. Turk J Obstet Gynecol. 2019;16(2):112-7.
112. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, Taner CE. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. Ginekol Pol. 2016;87(6):431-5. doi:10.5603/GP.2016.0021.PMID: 27418220.
113. Lin S, Zhang L, Shen S, Wei D, Lu J, Chen X, et al. Platelet parameters and risk of hypertension disorders of pregnancy: a propensity score adjusted analysis. Platelets. 2022;33(4):543-50.
114. Gojnic M, Petkovic S, Papic M, Mostic T, Jeremic K, Vilendecic Z, Djordjevic S. Plasma albumin level as an indicator of severity of preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31(3):209-10. PMID: 15491066.
115. Vorchheimer DA, Becker R. Platelets in atherothrombosis. Mayo Clin Proc. 2006; 81(1):59-68. .
116. Zhao M, Huang X, Zhang Y, Wang Z, Zhang S, Peng J. Predictive value of the neutrophil percentage-to-albumin ratio for coronary atherosclerosis severity in patients with CKD. BMC Cardiovasc Disord. 2024 May 28;24(1):277. doi: 10.1186/s12872-024-03896-x. PMID: 38807036; PMCID: PMC11134736.
117. Tarca AL, Romero R, Benshalom-Tirosh N, Than NG, Gudicha DW, Done B, et al. (2019) The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. PLoS ONE 14(6): e0217273. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217273.
118. Maziashvili G, Juliana K, Siva Subramania Pillai Kanimozhi V, Javakhishvili G, Gurabanidze V, Gagua T, Maziashvili T, Lomouri K. The Use of Systemic Inflammatory Markers From Routine Blood Tests in Predicting Preeclampsia and the Impact of Age on Marker Levels. Cureus. 2023 Mar 6;15(3):e35836. doi: 10.7759/cureus.35836. PMID: 36895520; PMCID: PMC9990961.
119. Zheng WF, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(51):e18496. doi: 10.109 7/MD.0000000000018496. PMID: 31861035; PMCID: PMC6940150.
120. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2017;7:29-32.
121. Hirshberg A, Draper J, Curley C, ve diğerleri.Rastgele ir protein-kreatinin oranı erken gebelikte bazal poteinüriyi doğru bir şekilde öngörür. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27:1834.
122. Teka H, Yemane A, Abraha HE, Berhe E, Tadesse H, Gebru F, et al., "Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study" , PLoS One . 2023 Feb 27;18(2):e0281952.
123. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM, Caritis SN, Prasad M, Tita AT, Saade GR, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE, Eunice Kennedy Shriver National Insti-tute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network Am J Obstet Gyne-col. 2016;215(1):103.e1. Epub 2016 Jan 7.
124. Mohamed RA, Ali IA. Role of neutrophil / lymphocyte ratio, uric acid / albumin ratio and uric acid / creatinine ratio as predictors to severity of preeclampsia. BMC Pregnancy Childbirth. 2023 Oct 30;23(1):763. doi: 10.1186/s12884-023-06083-6. PMID: 37904105; PMCID: PMC10614385.
125. Çintesun E, Çintesun FNI, Ezveci H, Akyürek F, Çelik Ç. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. Journal of laboratory physicians. 2018;10(03):316-9.

126. Qiang T, Ding X, Ling J, Fei M. Is platelet to lymphocyte ratio predictive of preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol. 2023 Dec;43(2):2286319. doi: 10.1080/01443615.2023.2286319. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38014649.
127. Cevher Akdulum MF, Demirdağ E, Arık Sİ, Safarova S, Erdem M, Bozkurt N, Erdem A. Is the First-Trimester Systemic Immune-Inflammation Index Associated With Preeclampsia? Cureus. 2023 Aug 24;15(8):e44063. doi: 10.7759/cureus.44063. PMID: 37746374; PMCID: PMC10517744.
128. Elmaradny E, Alneel G, Alkhattaf N, AlGadri T, Albriakan N. Predictive values of combined platelet count, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in preeclampsia. J Obstet Gynaecol. 2022 Jul;42(5):1011-1017. doi: 10.1080/01443615.2021.1986476. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34927550.
129. Ye D, Li S, Ma Z, Ding Y, He R. Diagnostic value of platelet to lymphocyte ratio in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2023 Dec;36(2):2234540. doi: 10.1080/14767058.2023.2234540. PMID: 37455131.
130. Yuling Wu,Caixia Lu, Nana Pan,Meng Zhang,Yi An, Mengyuan Xu, Lijuan Zhang. Serum lactate dehydroge-nase activities as systems biomarkers for 48 types of human diseases.
131. Zawiah M, Khan AH, Farha RA, Usman A, Al-Ashwal FY and Akkaif MA (2024) Assessing the predictive value of neutrophil percentage to albumin ratio for ICU admission in ischemic stroke patients. Front. Neu-rol. 15:1322971. doi: 10.3389/fneur.2024.1322971.
132. Xu M, Huan J, Zhu L, Xu J, Song K. The neutrophil percentage-to-albumin ratio is an independent risk factor for poor prognosis in peritoneal dialysis patients. Ren Fail. 2024 Dec;46(1):2294149. doi: 10.1080/0886022X.2023.2294149. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38178381; PMCID: PMC10773631.
133. Liu, C.-F.; Chien, L.-W.Predictive Role of Neutrophil-Percentage-to-Albumin Ratio (NPAR) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Liver Fibrosis in Nondiabetic US Adults: Evidence from NHANES 2017–2018. Nutrients 2023, 15, 1892. doi: 10.3390/nu15081892.
134. Ko, C.-A.; Fang, K.-H.; Tsai, M.-S.; Lee, Y.-C.; Lai, C.-H.; Hsu, C.-M.; Huang, E.I.; Chang, G.-H.; Tsai, Y.-T. Prognostic Value of Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio in Patients with Oral Cavity Cancer. Cancers 2022, 14, 4892. doi: 10.3390/cancers14194892.