



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**2015-2018 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
DOĞUM YAPMIŞ PREEKLAMPSİ HASTALARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Güven ARSLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Alev ÖZER**

KAHRAMANMARAŞ-2018



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**2015-2018 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
DOĞUM YAPMIŞ PREEKLAMPSİ HASTALARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Güven ARSLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Alev ÖZER**

KAHRAMANMARAŞ-2018

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na




Arş. Gör. Dr. Güven ARSLAN tarafından hazırlanan "2015-2018 Yılları Arasında Kliniğimizde Doğum Yapmış Preeklampsi Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Alev ÖZER

Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 20/12/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Prof. Dr. Kadir GÜZİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Alev ÖZER	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 20/12 / 2018

Dekan

Prof. Dr. Kamile Uzun
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Dr Güven ARSLAN



Bu çalışma tarafından desteklenmiştir.
Proje No:

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm basta değerli hocalarım **Prof.Dr. Hakan Kıran** , **Prof.Dr. Neşe Yücel**, **Prof.Dr. Kadir Güzin**, **Prof.Dr. Deniz Arıkan** **Doç.Dr.Murat Bakacak** , **Yrd.Doç.Dr. Bülent Köstü** , **Yrd.Doç.Dr. Uğurkan Erkayran** , **Yrd.Doç.dr. Abdullah Tok**, **Yrd.Doç.Dr. Selim Karaküçük'e**

Tez çalışmamın tamamlanmasında yardımını esirgemeyen ve bu tezi oluşturabilmemde çok büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman özveri ile aktaran ve tezimde olduğu kadar kadın doğum eğitimimde de büyük katkıları olan hekimlik adına her zaman örnek aldığım sayın hocam **Doç Dr. Alev Özer'e**,

Tez çalışmamda bana büyük destek olan **Dr. Fuat Baştürk'e**

Tez çalışmamın istatistiksel verilerinin değerlendirilmesinde bilgi ve deneyinlerini paylaştığım **Yrd. Doç. Dr. Adem Doğaner'e**

Tıp fakültesini kazanmamda ve zorlu fakülte eğitimimde desteğini hiç esirgemeyen **canım annem ve babama**, tüm eğitim ve öğretim sürecinde maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen canım dedem **Selim ARSLAN'a**, kaybettiğimiz acı günden buyana gülümseyerek gökyüzünden beni izlediğine inandığım canım dedem **Mehmet Hilmi Arslan'a** tezimde ve asistanlık eğitimimin her aşamasında en az benim kadar emeği bulunan sevgili eşim **Gamze'ye**, hayat enerjim canım oğlum **Mert Selim'e**

Birlikte çalışmaktan her zaman çok zevk aldığım, tezimin hazırlanma sürecinde de bana destek olan **asistan arkadaşlarıma** ve **beraber çalıştığım çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi** sunuyorum.

Dr Güven ARSLAN

2015-2018 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE DOĞUM YAPMIŞ PREEKLAMPSİ HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr Güven ARSLAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ARALIK - 2018

ÖZET

Gereç ve Yöntem: Aralık 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında merkezimizde takip ve tedavisi yapılan 63 şiddetli özellik göstermeyen preeklampsili, 84 şiddetli özellik gösteren preeklampsili, 6 HELLP sendromlu, 3 eklampsili olmak üzere toplam 156 hasta değerlendirildi. Doğum şekilleri, demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında karşılaştırma yapılarak hasta özellikleri sınıflandırıldı.

Amaç: Aralık 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve gebeliğin hipertansif bozuklukları arasında yer alan, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsisi, şiddetli özellik gösteren preeklampsisi, HELLP sendromu ve eklampsisi tanısı alan hastaları retrospektif olarak inceledik. Bu hastalardan elde edilen demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin tanı grupları ile karşılaştırmasını yaptık, sonuçları literatürle uygunluk açısından karşılaştırdık. Elde edilen verilerin hangilerinin maternal ve fetal mortalite ve morbiditeler açısından bizleri uyarması gerektiğini tespit etmeyi amaçladık.

Bulgular: Bu hastaların %40,4'ü şiddetli özellik göstermeyen preeklampsisi, %53,8'i şiddetli özellik gösteren preeklampsisi, %3,8'i HELLP sendromu, %1,9'u eklampsisi tanılarına sahipti. Demografik özellikleri karşılaştırıldığında hasta grupları arasında, yaş dağılımında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 35 yaş üstü ve altı gebelerde de hasta gruplarının dağılımında istatistiksel anlam çıkmadı ($p=0,67$). Hasta grupları ile VKİ'lerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (0,94). Obezite oranları şiddetli özellik göstermeyen preeklampsisi grubunda %61,5, şiddetli özellik gösteren preeklampsisi grubunda %69,6, HELLP sendromu grubunda %50 ve eklampsisi grubunda %100 oranda görüldü. Ortalama gravida ve parite değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Klinik parametrelere bakıldığında; ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından, grupların kendi arasında kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda, diğer tüm gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). Eklampsi grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında, sistolik kan basıncı değerlerinde, eklampsili hasta grubunda, her 3 gruba göre de istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$). HELLP sendromu hasta grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında, şiddetli özellik göstermeyen hasta grubuna göre, HELLP sendromu hasta grubunda sistolik kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda, diğer tüm gruplara göre diyastolik kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). HELLP sendromunda, şiddetli özellik gösteren preeklampsi hasta grubuna göre, diyastolik kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Eklampsi grubunda ise, diyastolik kan basıncı değerleri, şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen preeklampsili hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$), ancak HELLP sendromlu hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Tanı haftaları temel alındığında şiddetli özellik göstermeyen preeklampsili hastaların ileri haftalarda ($ort=36,6 \pm 3$), diğer gruplara oranla daha fazla oranda tanı aldığı görüldü. Buna paralel olarak da fetal doğum ağırlığı en yüksek grup da yine bu gruptu. En düşük fetal doğum ağırlığına sahip gruplar HELLP sendromlu ve eklampsili hastaların yer aldığı gruplardı. Tanı ve doğum haftaları en düşük gruplar da yine bunlardı. HELLP sendromlu ve eklampsili hastalarda ortalama tanı haftası sırasıyla $31,4 \pm 1,9$ ve $32,1 \pm 3,3$ olarak bulundu. Doğum haftalarına bakıldığında şiddetli özellik göstermeyen preeklampsili hasta grubunda ortalama $37,6 \pm 1,8$, şiddetli özellik gösteren hasta grubunda ortalama $34,6 \pm 3,6$, HELLP sendromu hastalarında $31,5 \pm 1,9$ ve eklampsi hastalarında $32,2 \pm 3,4$ olarak tespit edildi. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsili hasta grubu ile kıyaslandığında, diğer gruplarda preterm doğum görülme oranı daha yüksek saptandı ($p=0,01$).

Nulliparite oranı açısından hastalar değerlendirildiğinde, hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,22$).

Toplam hasta sayısının %12,2 'sinin özgeçmişinde preeklampsi öyküsü olduğunu, %3,2 'sinin gestasyonel hipertansiyon öyküsü olduğunu, %2,6 'sinin kronik hipertansiyon öyküsü olduğunu saptadık. Hipertansif hastalık özgeçmişine sahip olma

oranı açısından, hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,34$).

Hastaların laboratuvar verilerinin değerlendirilmesinde trombosit sayısı, AST ve ALT değerlerinin hasta gruplarına göre gösterdiği farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HELLP sendromu grubu ile şiddetli özellik göstermeyen ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi grupları kıyaslandığında, HELLP sendromu grubunda ortalama trombosit sayıları anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0,001$). Ortalama AST değerleri de HELLP sendromunda, her 3 gruba kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Her 3 gruba da kıyaslamada, p değeri 0,05'ten küçük bulundu. ALT değerlerinde kıyaslandığında ise HELLP sendromu grubunda, şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen preeklampsi gruplarına kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$). Ancak prenatal ve postpartum bakılan hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,18$, $p=0,63$).

Hastalarda prematüre doğum oranları karşılaştırıldığında şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda prematüre doğum oranı %27, şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda % 73,8, HELLP sendromu ve eklampsi hasta gruplarında ise bu oran %100 idi. HELLP ve eklampsi grupları ile diğer 2 grubun karşılaştırılmasında, prematür doğum oranları, HELLP ve eklampsi grubunda, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Erken neonatal ölüm ve intrauterin ölüm sadece şiddetli özellik gösteren preeklampsi hasta grubunda görüldü. Diğer gruplarda intrauterin veya erken neonatal ölüm gerçekleşmedi. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunun ortalama 5. dk APGAR skoru, şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($9,32 \pm 1,2$ vs. $8,37 \pm 2,4$, $p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Oligohidramniyoz, fetal distres ve IUGR görülme sıklığında da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,21$, $p=0,83$, $p=0,84$).

Hastaların sigara içme durumuna göre hasta gruplarının kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,62$).

Çalışmaya dâhil olan hastalardan %3,2 'si (5 hasta) in vitro fertilizasyon, %1,3 'ü (2 hasta) in utero inseminasyon %95,5 'i (149 hasta) de spontan gebe kalmıştı. Gebe kalma yöntemlerine göre hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,99$).

Maternal komplikasyonlar açısından peripartum hemoraji ve plasenta dekolmanı, eklampsi ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda daha sık görülürken, DİC, HELLP sendromu tanılı hasta grubunda daha sıklıkla ve bu sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Maternal komplikasyon gelişip gelişmediği ile demografik, klinik ve laboratuvar verileri kıyaslandığında, AST ve ALT yüksekliği olan hastalarda maternal komplikasyon gelişme oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. Hasta gruplarının hiç birinde maternal mortalite gelişmedi. Postpartum yoğun bakımda yatış ihtiyaçları açısından bakıldığında da HELLP sendromu ve eklampsi grubunda oranlar anlamlı derecede yüksek bulundu. Postpartum transfüzyon alan hastaların değerlendirilmesinde, TDP ve trombosit transfüzyonu alma oranı HELLP sendromlu ve eklampsili hasta gruplarında yüksek bulundu ($p<0,05$). Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu açısından hasta grupları arasında istatistiksel anlam saptanmadı.

Hastanede yatış süreleri ile hasta grupları karşılaştırıldığında en uzun süre hastanede yatış ortalamasına sahip grup HELLP sendromu tanılı gruptu ($p<0,05$). Bu değerlendirme sonucunda, hastanede yatış süresini uzatan maternal komplikasyonlar açısından, bu grup hastaların yakın takibinin gerektiğini destekler nitelikte bir sonuca vardık.

Sonuç : Sonuçta gebeliğin hipertansif hastalıkları hem fetal hem de maternal mortalite ve morbidite oranları yüksek seyreden bozukluklardır. Kliniğimizde maternal mortalite saptanmaması, hastanemizin 3. Basamak bir hastane olması, kan ve kan ürünleri için bir kan merkezimiz bulunması ve 3. Basamak yoğun bakım ünitemizin olması ile açıklanabilir. dolayısıyla kliniğimizin sonuçları, gebelikteki hipertansif hastalığa sahip gebelerin 3. Basamak yoğun bakım ünitesine ve kan merkezine sahip hastanelerde, takip edilmesi gerekliliğini desteklemektedir. AST ve ALT yüksekliği olan hastalarda maternal komplikasyon gelişme oranının daha yüksek bulunması, bu hasta grubunun yoğun bakım ünitesinde takibinin, maternal morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından faydalı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Risk Faktörleri, Hastalık Şiddeti

Danışman: Doç. Dr. Alev Özer

Sayfa Sayısı: 74

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PREECLAMPSIA PATIENTS WHO HAD PATIENTS IN OUR CLINIC BETWEEN 2015-2018

(Specialization Thesis)

Dr Güven ARSLAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

DECEMBER 2018

ABSTRACT

Materials and Methods: Between December 2015 and January 2018, a total of 156 patients with preeclampsia included in the study. 6 of patients had HELLP syndrome, 3 of patients had eclampsia, 63 of patients had preeclampsia without severe features and 84 of patients had preeclampsia with severe features. The characteristics of the patients were classified by comparing the demographic characteristics, clinical and laboratory parameters, types of birth and the groups.

Objective: We retrospectively evaluated the patients with preeclampsia, severe preeclampsia, HELLP syndrome and eclampsia who admitted to our clinic between December 2015 and January 2018 and were among the patients with hypertensive disorders of pregnancy. We compared the demographic, clinical and laboratory data of these patients with the diagnostic groups and compared the results with the literature. We aimed to determine which datas should warn us in terms of maternal and fetal mortality and morbidity.

Results: 40.4% of these patients had preeclampsia without severe features, 53.8% had severe preeclampsia, 3.8% had HELLP syndrome and 1.9% had eclampsia. The demographic characteristics were compared and no statistically significant differences were found between the patient groups in point of age distribution ($p > 0.05$). There was no statistical significance in the distribution of the patient groups in pregnant women aged 35 or over ($p = 0.67$). The comparison of patient groups and BMI was not statistically significant (0.94). Obesity rates were found to be 61.5% in the non-severe preeclampsia group, 69.6% in the severe preeclampsia group, 50% in the HELLP syndrome group and 100% in the eclampsia group. There was no statistically significant difference in average gravida and parity values between the groups ($p > 0.05$).

Clinical parameters: There were statistically significant differences between the groups in terms of mean systolic and diastolic blood pressures. The systolic blood pressure values were significantly lower in the preeclampsia group which did not exhibit severe features compared to the other groups ($p < 0.05$). Moreover, compared with other groups the systolic blood pressure values of eclampsia patients were significantly higher ($p < 0.05$). The HELLP syndrome patient groups systolic blood pressure values were significantly higher than in the non-severe group ($p < 0.05$). Analyzing in point of diastolic blood pressure, the diastolic blood pressure values were found to be significantly lower in the preeclampsia group without severe features compared to all other groups ($p < 0.05$). Looking at those with HELLP syndrome, the diastolic blood pressure values were found to be statistically significantly higher compared to the preeclampsia patient group with severe features ($p < 0.05$). In the eclampsia group, the diastolic blood pressure values were significantly higher than those of preeclampsia patients with and without severe features ($p < 0.05$), but no statistically significant difference was found with respect to the HELLP syndrome group ($p > 0.05$). Based on the diagnosis weeks, patients with non-severe preeclampsia were diagnosed at higher rates in advanced weeks (mean = 36.6 ± 3) compared to the other groups. In parallel, the group with the highest fetal birth weight was also this group. The groups with the lowest fetal birth weight were the groups with HELLP syndrome and eclampsia. These also were the groups with the latest diagnosis and delivery weeks. The mean diagnosis week for patients with HELLP syndrome and eclampsia was 31.4 ± 1.9 and 32.1 ± 3.3 in order. The average birth week for patients with non-severe preeclampsia was 37.6 ± 1.8 , for those with severe preeclampsia 34.6 ± 3.6 , for patients with HELLP syndrome 31.5 ± 1.9 and last for patients with eclampsia 32.2 ± 3 . The incidence of preterm delivery was found to be higher in the other groups compared with the non-severe preeclampsia group ($p = 0.01$).

After the patients were evaluated in terms of the ratio of nulliparity, no statistically significant differences were found between the patient groups ($p = 0.22$). We detected that 12.2% of the total number of patients had a history of preeclampsia while 3.2% had a history of gestational hypertension and 2.6% had a history of chronic hypertension. There was no statistically significant difference between the patient groups in terms of the rate of having hypertensive disease ($p = 0.34$).

The differences in platelet, AST and ALT values were statistically significant between the different patient groups. When the HELLP syndrome group was compared with the preeclampsia group which had/had no severe features, mean platelet counts were

significantly lower in the HELLP syndrome group ($p < 0.001$). On the other hand, the mean AST values were significantly higher in HELLP syndrome in comparison with all other 3 groups. Additionally, compared with all 3 groups the p value was found to be less than 0.05. Looking at the ALT values, there was a statistically significant elevation in the HELLP syndrome group in contrast to the preeclampsia groups with and without severe features ($p < 0.05$, $p < 0.05$). However, there was no respectively statistically significant difference in prenatal and postpartum hemoglobin values ($p = 0.18$, $p = 0.63$).

After the comparison of the preterm delivery rates, the prematurity rate was found to be 27% in the preeclampsia group, 73.8% in the severe preeclampsia group and 100% in HELLP syndrome and eclampsia patients. The analysis of the HELLP and eclampsia groups with the other 2 groups revealed that the premature birth rates were statistically higher in HELLP and eclampsia groups ($p < 0.05$).

Early neonatal death and intrauterine death occurred only in patients with severe preeclampsia. No intrauterine or early neonatal death occurred in the other groups. The mean fifth minute APGAR score of the non-severe preeclampsia group was found to be higher than that of the preeclampsia group ($9,32 \pm 1,2$ vs. $8,37 \pm 2,4$, $p < 0,05$). There was no statistically significant difference between the other groups. There was no statistically significant difference in the frequency of oligohydramnios, fetal distress and IUGR (intrauterin growth restriction) ($p = 0.21$, $p = 0.83$, $p = 0.84$).

Also, there was no statistically significant difference between the patient groups in relation to their smoking status ($p = 0.62$).

Of the patients included in the study, 3.2% (5 patients) had in vitro fertilization, 1.3% (2 patients) in utero insemination and 95.5% spontaneous conception (149 patients). There was no statistically significant difference observed between the groups in relation to the conception methods ($p = 0.99$).

Peripartum haemorrhage and placental detachment were more common in the eclampsia and preeclampsia group with severe trauma, whereas DIC were more common in the HELLP syndrome group. These results were statistically significant ($p < 0.05$). When maternal complications, demographic, clinical and laboratory data were compared, the maternal complication rate was significantly higher in patients with elevated AST and ALT. There was no maternal mortality in any of the patient groups. In terms of need for hospitalization in the postpartum intensive care unit, the rates of HELLP syndrome and eclampsia group were significantly higher. The rate of FFP (fresh frozen plasma) and platelet transfusion were higher in patients with HELLP syndrome and eclampsia (p

<0.05). No statistical significance was found between the patient groups for erythrocyte suspension transfusion.

Comparing the mean hospitalization period among the groups, HELLP syndrome patients had the longest hospitalization period ($p < 0,05$). As a result of this evaluation, we have come to the conclusion that in terms of maternal complications which are prolonging the length of the hospital stay, close follow-ups of these patients should be supported. Conclusion: Consequently, hypertensive diseases of pregnancy are high in both fetal and maternal mortality and morbidity rates. In our clinic, there is no maternal mortality which can be explained by the fact that our hospital is a 3rd step hospital with a blood center for blood and blood products and there is a 3rd step intensive care unit. Therefore, the results of our clinic supports the necessity of follow-ups for pregnant women with hypertensive disease during pregnancy in hospitals having 3rd step intensive care units and blood centers. The higher rate of maternal complication in patients with elevated AST and ALT suggests that follow-ups in intensive care units would be beneficial in reducing maternal morbidity and mortality.

Keywords: Preeclampsia, Risk Factors, Disease Intensity

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Alev Özer

Page number: 74

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gebelikte Hipertansiyon ve Hipertansiyon İlişkili Bozukluklar	3
2.1.1. Kronik hipertansiyon.....	3
2.1.2. Gestasyonel hipertansiyon.....	4
2.1.3. Preeklampsi.....	4
2.1.4. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi	7
2.1.5. Eklampsi	7
2.1.6. Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve düşük trombosit sendromu (HELLP)...	8
2.2. Epidemiyoloji	8
2.2.1. Ailesel Faktörler.....	10
2.2.2. Primipaternite ve Sperm Maruziyeti	10
2.2.3. Daha önceden var olan medikal durumlar	10
2.2.4. Sigara.....	10
2.2.5. Diğer çeşitli faktörler.....	11
2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji	12
2.4. Preeklampsinin Global Hastalık Yüğü	16
2.5. Preeklampsinin Sınıflandırılması	16
2.6. Preeklampsiyi Önceden Tahmin Etme	17
2.7. Tarama	19
2.8. Preeklampsinin Önlenmesi	20

2.9. Preeklampsi Yönetimi.....	20
2.9.1. Ciddi bulguların olmadığı preeklampside gebelik yönetimi	21
2.9.2. Ciddi bulguların şüpheli olduğu 34 haftadan önce olan preeklampside gebelik yönetimi.....	21
2.9.3. Preeklampsinin İntrapartum Yönetimi	23
2.9.4. Preeklampsinin Postpartum Yönetimi.....	23
2.10. Preeklampsi Sonuçlarının Çeşitliliği	26
2.10.1. Kesişen perinatal mortalite eğrileri	26
2.10.2. Stres hipotezi.....	27
2.10.3. Haig hipotezi.....	27
2.10.4. Nispi doğum ağırlığı hipotezi	27
2.10.5. Risk altındaki fetüsler yaklaşımı.....	27
2.11. Preeklampsinin Maternal Etki ve Sonuçları.....	27
2.12. Preeklampsinin Fetüs ve İnfant Üzerine Etki ve Sonuçları	28
2.13. Sonraki Gebelikte Preeklampsi Tekrarlama Riski.....	29
2.14. Uzun Dönem Sekeller	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	35
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	52
KAYNAKÇA.....	57
EKLER	

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Şiddetli preeklampsi de sistem ve organlara göre ayırıcı tanı	6
Tablo 2. Preeklampsinin Tanımı	7
Tablo 3. Preeklampsi Genel Risk Faktörleri.....	9
Tablo 4. Preeklampsi Topluluğu rehberlerine göre preeklampsi risk faktörleri (PRECOG)	12
Tablo 5. Şiddetli özellik gösteren preeklampsinin özellikleri	17
Tablo 6. Preeklampsi için potansiyel biyokimyasal/biyofiziksel tarama araçları.....	19
Tablo 7. Şiddetli hipertansiyonda akut hipertansif tedavi.....	22
Tablo 8. Oral antihipertansif tedavi.....	24
Tablo 9. Tanı anındaki gestasyonel yaşa göre preeklampsili kadınlarda antepartum yönetim seçenekleri.....	25
Tablo 10. Hipertansif hasta dağılımı	35
Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 12. Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 13. Maternal komplikasyonların hasta gruplarına göre karşılaştırılması	38
Tablo 14. Fetal mortalite ve perinatal komplikasyonların gruplara göre dağılımı	39
Tablo 15. Doğum şekline göre hasta gruplarının sınıflandırılması.....	39
Tablo 16. Yoğun bakımda takip ihtiyacına göre hasta gruplarının sınıflandırılması.....	40
Tablo 17. 5. dk. APGAR skoru ile hasta grupları arasındaki ilişki.....	40
Tablo 18. Transfüzyon alan hastaların karşılaştırılması.....	41
Tablo 19. 35 yaşa göre hasta gruplarının dağılımı.....	41
Tablo 20. VKİ sınıflandırması ve hasta grupları.....	42
Tablo 21. Maternal komplikasyon varlığına göre demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 22. Sigara içme durumuna göre hasta gruplarının karşılaştırılması	47
Tablo 23. Nulliparite durumlarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması	48
Tablo 24. Gebe kalma yöntemine göre hasta gruplarının karşılaştırılması	48
Tablo 25. Prematür doğum oranlarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması	49
Tablo 26. Hipertansif hastalık özgeçmişine göre hasta gruplarının karşılaştırılması	49

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. VKİ'ne göre hasta grupları	42
Şekil 2. Sistolik kan basınçları ve hasta gruplarının karşılaştırılması	43
Şekil 3. Diyastolik kan basınçları ile hasta gruplarının karşılaştırılması.....	44
Şekil 4. Tanı haftalarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	45
Şekil 5. Doğum haftalarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması	45
Şekil 6. Fetal doğum ağırlıklarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	46
Şekil 7. Hipertansif hastalık özgeçmişine göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	50
Şekil 8. Hastanede Yatış süreleri ile hasta gruplarının karşılaştırılması.....	51

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ADAM12	: A disintegrin ve Metalloproteaz 12
AFP	: Alfa fetoprotein
ALT	: Alanin aminotransferaz
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS	: Adult respiratory distress syndrome
AST	: Aspartat aminotransferaz
AT	: Anjiotensin
cffDNA	: Cell-free fetal DNA
DiC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
dk	: Dakika
dL	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
gr	: Gram
HELLP	: Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni
Hf	: Hafta
Hgb	: Hemoglobin
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IUGR	: Intra-uterine growth retardation
İKK	: İntra kraniyal kanama
İM	: İntramusküler
İV	: İntravenöz
Kg	: Kilogram
L	: Litre
LDH	: Laktat dehidrogenaz
m	: Metre
mg	: Miligram
PAPP-A	: Gebelik ilişkili plazma proteini-A
PIERS	: Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk

PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PRECOG	: Pre-eclampsia Community Guidelines
sFlt-1	: Çözülebilir FMS benzeri tirozin kinaz-1
SGA	: Gestasyonel yaşa göre küçük
sn	: Saniye
TDP	: Taze donmuş plazma
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VS	: Vesaire
vs.	: Versus
YDYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsisi tüm gebeliklerin yaklaşık %4'ünü etkileyen, dünya çapında maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Gebeliğe has olan az sayıdaki patolojik durumdan biridir. Tanımsal ve isimsel anlamda potansiyel olarak daha şiddetli bir hastalık olan eklampsinin öncülüdür fakat kendisi de tek başına ölümcül seyredebilir. Yüzyıllardır esas tedavisi doğum olup, değişmemiştir ve halen aynıdır. Son on yıllarda insidansında gelişmiş ülkelerde dahi artış görülmektedir.

Preeklampsisi gebeliğin hipertansif bozukluklarının bir parçası olup diğer bozukluklar gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsisi şeklinde sıralanabilir. Gebelikteki hipertansif bozukluklar klinik olarak ciddi ve karmaşık komplikasyonlara neden olmakla birlikte, gerek gelişmiş gerekse az gelişmiş ülkelerde olsun önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadırlar.

Eklampsisi (preeklampsisi ilişkili nöbetlerin olması) ve HELLP (hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, düşük trombosit değeri) Sendromu hipertansiyon olmadan veya hipertansiyondan önce de gelişebilecek gebeliğin diğer ciddi bozukluklarındanır.

Erken başlangıçlı hastalıkta erken ve defektif plasental gelişim olmaktadır. Geç başlangıçlı preeklampside ise aşırı aktive olmuş sistemik inflamasyonun bir parçası olarak, altta yatan metabolik ve kardiyovasküler riskler endotel fonksiyon bozukluğunu meydana getirmektedir. Farklı fenotiplerde olabilen çok faktörlü patogenezi halen tam olarak açıklanamamış olup hastalığın öngörülmesi ve önlenmesi hala tam olarak mümkün değildir. Semptomatik klinik yönetimi maternal morbidite (örneğin eklampsisi) ve mortaliteyi önlemeye yönelik olmalıdır. Erken başlangıçlı preeklampside, perinatal sonuçları iyileştirme amaçlı yapılacak gebeliği sürdürme yönündeki yaklaşımlar, tek kesin tedavi yöntemi olan doğumun yanlış zamanlanmasına neden olmamalıdır. Preeklampsisi hayatın ilerleyen zamanlarında kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır bu yüzden hastalık sonrası için yaşam tarzı eğitimi ve araştırmalarına gereksinim doğurmaktadır.

Biz çalışmamızda Aralık 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve gebeliğin hipertansif bozuklukları arasında yer alan, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsisi, şiddetli özellik gösteren preeklampsisi, HELLP sendromu ve eklampsisi tanısı alan hastaları retrospektif olarak inceledik. Bu hastalardan elde edilen demografik, klinik

ve laboratuvar verilerinin tanı grupları ile karşılaştırmasını yaptık, sonuçları literatürle uygunluk açısından karşılaştırdık. Elde edilen verilerin hangilerinin maternal ve fetal mortalite ve morbiditeler açısından bizleri uarması gerektiğini tespit etmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Hipertansiyon ve Hipertansiyon İlişkili Bozukluklar

Gebelikteki hipertansif bozukluklar klinik olarak ciddi ve karmaşık gebelik komplikasyonlarına neden olmakla birlikte, gerek gelişmiş gerekse az gelişmiş ülkelerde olsun önemli bir hastalık yükü doğurmaktadırlar (1).

Gebelikte görülen hipertansif bozukluklar, kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişmesi olarak sayılabilir. Preeklampsi gebeliklerin %3 ünde görülmekle birlikte tüm hipertansif bozuklukların gebelikteki oranı da %5 ile %10 arasında değişmektedir (1). Kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi oranlarındaki artış eğilimi, maternal yaş, gebelik öncesi kilo gibi maternal özelliklerin etkisiyle gerçekleşmektedir (1). Bunun yanında antenatal bakımın yaygınlaşmış olması ve magnezyum sülfat gibi profilaktik ilaçların kullanımı da eklampsi oranlarında düşüşle paralellik göstermektedir. Ailesel faktörler, sperm maruziyeti, maternal sigara kullanımı, daha önceden var olan medikal problemler (hipertansiyon, diyabet, anti-fosfolipid sendromu gibi), çok sayıda gebelik, maternal yaşın yüksek olması ve obezite preeklampsi görülmesini etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Hipertansif bozukluklarda, özellikle şiddetli bulguların görüldüğü preeklampsi, eklampsi ve hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve düşük trombosit sendromu (HELLP) gibi vakalarda, maternal, fetal ve infant mortalite oranları artmakla birlikte şiddetli morbidite olasılığı da yükselmektedir (1).

2.1.1. Kronik hipertansiyon

Kronik (önceden var olan) hipertansiyon (sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha yüksek olması, ya da diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek olması) gebelikten önce veya gestasyonel 20 haftadan önce tanısı konulmuş hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2). 20 haftadan sonra tanımlanan ve postpartum 12 hafta boyunca devam eden hipertansiyon da kronik hipertansiyon sınıfında değerlendirilir.

ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'nde 1999-2004 yıllarında yaşları 18-29 arası olan kadınların %1-4'ünün, yaşları 30-39 olan kadınların %5-15'inin kronik hipertansiyonu olduğu bildirilmiştir (3). Perinatal mortalite, preterm doğum ve gestasyonel yaşa göre küçük bebek hızları bu grup kadınlarda, normotansif kadınlara göre 2-3 kat artmıştır (4, 5). Bunun yanında akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve yetişkin

respiratuvar stres sendromu olasılığı ise 9 kat artmaktadır (6). Normotansif kadınlarla kıyaslandığında kronik hipertansiyonu olan kadınlarda ölüm riski 3 kat yüksek bildirilmiştir (6). Bu artmış riskin nedeni kronik hipertansiyonun üzerine preeklampsi gelişmesidir ki bu durumun da %20-25 oranında gerçekleştiği bildirilmektedir (4, 5, 7).

2.1.2. Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon 20. Gebelik haftasından sonra başlayıp, postpartum 12. haftaya kadar normale dönen hipertansif durumdur (2).

Gestasyonel hipertansiyon ABD'ndeki gebeliklerin %2-3'ünü komplike hale getirmektedir (6, 8). Preeklampsi ve kronik hipertansiyon gibi gestasyonel hipertansiyon görülme sıklığı da son dekadlarda, her 1000 doğumdan 10,7 sinde görülürken 30,6'sında görülmeye başlanmıştır ki bu rakamlar 1987-2004 yılları arasındaki doğumları kapsamaktadır (8). Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda, bu durumun üzerine preeklampsi gelişme riski artmıştır ve bu kadınların %17'sinde sonradan preeklampsi gelişmektedir (9). Gestasyonel hipertansiyonu olan gebeler normotansif gebelerle kıyaslandığında ciddi obstetrik komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olsalar da, gebeliğin diğer hipertansif hastalıklarına göre anne, daha az risk altındadır (6). Hipertansiyonun şiddeti öngörülen riskler açısından ciddi öneme haiz olup, şiddetli gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlar hafif preeklampsili olan kadınlara göre, kötü maternal ve perinatal sonuçlar açısından, daha fazla riske sahiptirler (10).

2.1.3. Preeklampsi

Preeklampsi sistemik bir sendrom olup tipik olarak gebelik sürecinde yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri (24 saatte 300 mg veya daha fazla üriner protein atılımı) ile karakterizedir (2). Gebeliğe özgü hipertansif bir hastalıktır (11). Kötü plasental perfüzyona neden olmakla birlikte birden fazla organ tutulumuna sebep olabilen sistemik bir hastalık sürecidir (12, 13). Avustralya ve Yeni Zelanda Obstetrik Tıp Topluluğu'nun yayınladığı son rehberlere (14) göre hipertansiyon gebeliğin 20. haftasının sonuna ulaştığında preeklampsi teşhisi konmalı ve renal, hematolojik, hepatik veya nörolojik tutulum, pulmoner ödem, fetal büyüme gelişme kısıtlılığı ve plasental abrazyon gibi komplikasyonlar açısından değerlendirilme yapılmalıdır. Bir teşhissel kıstas olarak, fetal büyüme gelişme kısıtlılığı problematik görünmektedir çünkü bu tanımla gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlardaki tüm fetal büyüme gelişme geriliği ekarte edilememektedir (1).

Proteinüri ve ödem olsun veya olmasın gebelikte görülen hipertansiyonu tanımlamak için kullanılan ‘gebeliğin tetiklediği hipertansiyon’ ve ‘gebelikle ilişkili hipertansiyon’ tanımlamaları artık kullanılmamaktadır (1). Hiperüresemi de preeklampsinin bir bulgusu olmakla beraber tanısız bir bulgu değildir (14).

Atipik preeklampsi hipertansiyonla birlikte sistemik semptomların, anormal hematolojik ve karaciğer enzim testlerinin, proteinüri olmaksızın görülebileceği bir durumdur (2). Fakat artık atipik preeklampsi tanımı da kullanılmamaktadır. Benzer olarak preeklampsi, hipertansiyonun olmadığı durumlarda proteinürinin sistemik semptomlara eşlik ettiği şekillerde de görülebilmektedir (15). Diğer atipik preeklampsi formları arasında 20. gestasyon haftasından önce gelişen (genellikle gestasyonel trofoblast hastalığı ile ilişkilidir) ve doğumdan sonra 48 saatten uzun süre devam eden vakalar sayılabilir (1).

Preeklampsi daha önceden normotansif bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyon (≥ 140 mmHg sistolik veya ≥ 90 mmHg diyastolik) ve proteinüri görülmesi ile konur. Doğru tanı için var olan rehberlere göre;

- Kan basıncı değerlendirmesi için uygun maternal pozisyon sağlanmalı (oturma pozisyon, bacak bacak üstüne atılmamalı, 5 dakika dinlenilmiş olmalı, konuşulmamalı).
- Yükselmiş kan basıncında kalıcılık olmalıdır.

ACOG (American Collage of Obstetricians and Gynecologists) 2013 yılında gebelik hipertansiyonu için yeni rehberler yayınlamış ve preeklampsi için tanısız kriterler olarak aşağıdaki güncellemeleri yapmıştır (11):

- Hafif preeklampsi ‘şiddetli bulguların olmadığı preeklampsi’ şeklinde tekrar tanımlanmıştır.
- Şiddetli preeklampsi ‘şiddetli bulguların olduğu preeklampsi’ şeklinde tekrar tanımlanmıştır.
- 5 gr’ın üzerinde proteinüri olması şiddetli hastalığı tanımlayan özellikler listesinden kaldırılmıştır. Bu protein miktarının hastalık sonuçlarının önemi ile ilişkili bulunmaması nedeni ile böyle bir yenileme yapılmıştır.
- Fetal büyüme gelişme geriliği şiddetli hastalığı tanımlayan özellikler listesinden kaldırılmıştır. Rehberlerin belirttiğine göre bu durumun yönetimi preeklampsi olsun veya olmasın aynıdır. Ayrıca proteinüri yokluğunda bazı belirti, bulgu ve patolojik durumlar hastayı preeklampsi tanı sınıfına sokabilir. Bu ciddi özellikler Tablo 5’te listelenmiştir.

Ayrıca şiddetli preeklampsinin ayırıcı tanısına gebelikte de görülebilecek çok ciddi hastalıklar girmektedir. Bu hastalıklar Tablo 1’de listelenmiştir (16).

Tablo 1. Şiddetli preeklampsi de sistem ve organlara göre ayırıcı tanı

<p>Vasküler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feokromositoma • Hiperaldosteronizm • Cushing hastalığı • Tirotoksikoz • Aort koarktasyonu 	<p>Solunum sistemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pnömoni • Pulmoner emboli • Katastrofik antifosfolipid sendrom
<p>Renal sistem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus nefriti • Akut ve kronik glomerulonefrit • İnterstisyel nefrit • Piyelonefrit 	<p>Kardiyovasküler sistem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peripartum kardiyomiyopati • Miyokardiyak enfarkt veya iskemi
<p>Karaciğer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebelik akut yağlı karaciğeri • Gebelik kolestazi • Hiperemezis gravidarum • Kolesistit • Kolanjit • Viral hepatit • Akut pankreatit • Gastrit, gastrik ülser 	<p>Beyin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serebral sistemik lupus eritematozus • Epilepsi • Beyin tümörü • Serebrovasküler olay • Hipertansif ensefelopati • Metabolik hastalık
<p>Hemostaz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebeliğin iyi huylu trombositopenisi • Trombotik trombositopenik purpura • Hemolitik üremik sendrom • İdiopatik trombositopenik purpura • Antifosfolipid sendrom • Folat eksikliği • Sistemik lupus eritematozus • Septik veya hemorajik şok 	<p>Gözler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinal arteriyel veya venöz tromboz • Retinal iskemi • Retinal ayrışma • Retinal damarların kalıcı spazmı • Santral seröz retinopati • Üveal melanom • Koroidal osteom

Hipertansiyona en az 4 saat ara ile yapılan iki ölçümle karar verilmelidir veya tek ölçümde sistolik kan basıncı 160 mmHg veya daha yüksek, diyastolik kan basıncı 110 mmHg veya daha yüksek olmalıdır (11). Proteinüri 24 saatlik idrarda 300 mg protein olması veya protein/kreatinin oranının 0,3 mg/dL olması şeklinde tanımlanır (11). İdrar çubuğu ile +1 pozitiflik sadece diğer yöntemler ulaşılabılır olmadığında kullanılabilir. Preeklampsinin tanımı Tablo 2’de özetlenmektedir (11).

Tablo 2. Preeklampsinin Tanımı

Hipertansiyon	Proteinüri	Multisistem tutulumu
≥ 140 mmHg sistolik yada ≥ 90 mmHg diyastolik	≥ 300 mg 24 saatte	Trombositopeni
Daha önceden normotansif >20 hf (Hafta) gebelik	Protein/kreatinin oranı $>0,3$ mg/dL	Renal yetmezlik
Kan basıncı ölçümü 4 saat arayla en az 2 kere	Çubukla 1+ (diğer yöntemlere erişilemiyorsa)	Karaciğer fonksiyon bozukluğu
		Pulmoner ödem
		Serebral veya görsel bozukluklar
≥ 160 mmHg sistolik veya ≥ 90 mmHg diyastolik ölçüm tedaviyi kolaylaştırma amaçlı olarak, saatlerce beklenmeden dakikalar içinde tanı için teyit edici olabilir.		

2.1.4. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

Bu teşhis kronik hipertansiyonu olan gebe bir kadında yeni başlangıçlı proteinüri, trombositopeni veya preeklampsi sendromunun herhangi bir diğer sistemik bulgusunun gelişmesi ile konur (2).

Kronik hipertansiyonu olan kadınlarda kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi gelişme riski %40'tır (17-19). Bu durum genellikle yeni başlangıçlı proteinüri, daha önceden kontrol altındaki kan basıncında ani yükselme veya ciddi semptomların görülmesi (Tablo 5) şeklinde tanımlanmaktadır (11).

2.1.5. Eklampsi

Preeklampsili kadınlarda başka bir nedene bağlanamayan (epilepsi, serebral enfeksiyon, tümör veya anevrizma rüptürü gibi) generalize tonik-klonik tarzda nöbet görülen nörolojik tutulum varlığında bu durum eklampsi olarak tanımlanmaktadır (2).

Eklampsi insidansı Birleşik Krallık' ta 2005 yılında 10.000 doğumda 2,7 (20), Kanada' da 2007 yılında 10.000 doğumda 5,7 (21), Danimarka, Norveç ve İsveç'te 1998-2000 yılları arasında 10.000 doğumda 5, Hollanda'da 10.000 doğumda 6, ABD'nde 1996-

2004 yılları arasında 10.000 doğumda 8,2 (6) olarak bulunmuştur. Az gelişmiş ülkelerde eklampsi sıklığı daha yüksek olup 10.000 doğumda 16-69 arasında bulunmuştur (22). Gebelikte görülen hipertansif diğer bozuklukların aksine ABD, Birleşik Krallık gibi gelişmiş ülkelerde eklampsi sıklığı son dekadlarda azalmaktadır (6, 20, 23). Bu azalmaların antenatal bakıma ulaşımın kolaylaşması, ciddi preeklampsili vakaların erken doğumla sonlandırılması ve magnezyum sülfat kullanımı aracılığı ile sağlandığı belirtilmektedir (24).

Eklampside ciddi kötü maternal ve perinatal sonuçların oluşma riski yüksektir (1). Gelişmiş ülkelerde ölüm oranı %1'in altındadır ancak koma, inme ve akut respiratuvar distres gibi maternal komplikasyonlar %10-30 vakada görülebilmektedir (20, 22, 25). Eklampsili gebeliklerin yaklaşık %5-8'i perinatal kayıpla sonuçlanmaktadır (22, 25, 26).

2.1.6. Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve düşük trombosit sendromu (HELLP)

HELLP sendromu preeklampsinin şiddetli bir formudur. Bu sendromun bulguları (hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve düşük trombosit sayısı) (2) hepatosellüler zedelenmeyi gösterir. Bu tarz bir zedelenme rüptüre olmamış hepatik veya subkapsüler hematomları da içerebilmektedir (1).

Eklampsi (preeklampsi ilişkili nöbetlerin olması) ve HELLP (hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, düşük trombosit değeri) Sendromu hipertansiyon olmadan veya hipertansiyondan önce de gelişebilecek bozukluklardır (11).

2.2. Epidemiyoloji

Preeklampsinin kesin insidansının saptanması popülasyon veri tabanlarındaki tanısal kriterlerin standardize edilememesi nedeni ile zordur (8, 27). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) gebeliklerin %3'ünde görülmektedir (28, 29). Wellington'dan alınan prospektif çalışmaları da içeren veriler ışığında diğer gelişmiş ülkelerde de %3-5 oranları arasında görüldüğü saptanmıştır (1). Yeni Zelanda'da preeklampsi oranı %3'tür (30). İsveç, Danimarka ve Norveç medikal doğum kayıtlarına göre yapılan çalışmalarda da sırasıyla %3, %4,5, %3 oranlarına ulaşılmıştır (28, 31, 32). Daha yüksek verilerle neticelenen çalışmalarda mevcuttur, Washington' da yapılan bir çalışmada preeklampsi insidansı %8,4 olarak bulunmuştur (33). Yeni İskoçya da hafif preeklampsi %8,7, şiddetli preeklampsi %1,7 olarak bulunmuştur (34). Bu farklılıklar popülasyonlar arası maternal özellik (yaş dağılımı gibi) ve tanısal farklılıklarından kaynaklanmaktadır (1).

ABD’nde ve Norveç’te yapılan çalışmalara göre preeklampsi vakalarının yaşla birlikte insidansı artmaktadır (6, 32). Ayrıca kuzey bölgelerinde yapılan çalışmalarda da mevsimsel ve bölgesel olarak insidans değişmektedir. Kış aylarındaki doğumlarda preeklampsi sıklığı artmaktadır (33, 35). Finlandiya’da kuzey bölgelerdeki kadınlarda preeklampsi riski güneydekilere oranla 2 kat fazladır (36).

Preeklampsi vakalarının üçte ikisi, haricinde sağlıklı, nullipar kadınlarda görülmektedir, bu nedenle en önemli denebilecek tanınabilen tek bir risk faktörü yoktur (37). Buna rağmen bir hastada preeklampsiye yatkınlık oluşturan klasik durumların bir listesi yapılabilmektedir (tablo 3) (38, 39).

ABD’nde vakaların üçte biri obezite ile ilişkilidir (37). Çalışmaların gösterdiğine göre VKİ (Vücut Kitle İndeksi) arttıkça preeklampsi riskinde de progresif bir artış söz konusudur (11). O’Brien ve arkadaşlarının belirttiğine göre gebelik öncesi VKİ’nde her 5-7 kg/m²’lik artış preeklampsi riskini ikiye katlamaktadır (40). Preeklampsi ırksal farklılıklardan daha çok, hipertansiyon gibi önceden var olan medikal durumlarla ilişkili gibi görünmektedir (11). Diğer risk faktörleri arasında açıklanamayan fetal büyüme gelişme geriliği, daha önceki fetal büyüme gelişme geriliği, daha önceki fetal ölüm, molar gebelik ve paternal katkı olarak sıralanabilir fakat son faktör tartışmalıdır (38-41).

Tablo 3. Preeklampsi Genel Risk Faktörleri

	Rölatif Risk	Risk
Nulliparite	3	-
Preeklampsi öyküsü olması	7	-
İleri maternal yaş	2	%10-40 (yaş>40)
Kronik hipertansiyon	-	%15-40
Kronik renal hastalık	-	%15-40
Diyabet	3,5	%10-35
Obezite	-	%10-15
Çok sayıda gebelik	3	-
Vasküler/konektif doku hastalığı (lupus vs.)	-	%10-20
Antifosfolipid antikor sendromu/trombofili	9	%10-40
Preeklampsi aile öyküsü	2-4	%10-15
SGA (Gestasyonel yaşa göre küçük) doğan hasta	-	1,5 kat
Daha önceki kötü gebelik sonuçları	-	2-3 kat

2.2.1. Ailesel Faktörler

Bir gebenin soy geçmişinde, ailede preeklampsi öyküsünün bulunması gebe için de preeklampsi riskini arttırmaktadır (42). Daha önce preeklampitik bir gebeliğe ebeveyn olan bir erkeğin de, başka bir kadınla birlikteliği neticesinde gelişecek gebelikte de preeklampsi gelişme olasılığı normalden fazladır (43).

2.2.2. Primipaternite ve Sperm Maruziyeti

Nullipar kadınlar multipar kadınlara göre 3 kat daha fazla preeklampsi gelişme riski ile karşı karşıyadırlar (44). Primipaternite Hipotezi' ne göre, partnerlerinin spermine sınırlı maruz kalan kadınlarda preeklampsi riski daha yüksektir (45). Bu hipoteze destek olan kanıtlar arasında multipar kadınlarda, daha önceden gebelik kaybı olan ve gebelik öncesi uzun süreli beraberlik yaşama sonrası gebe kalanlarda preeklampsi riskinin düşük olması sayılabilir (1). Ayrıca bariyer kontrasepsiyon kullanıp partner değiştiren kadınlarda da preeklampsi riski artmaktadır (1). Uzamış doğum aralığı da ikinci bir alternatif açıklama olsa da bunu açıklayacak kanıtlar ihtilafli bulunmaktadır (46, 47). Primipaternite hipotezine destek olabilecek bazı kanıtlar da infertil çiftleri kapsamaktadır. Daha önce partnerinin spermine maruz kalmamış kadınlar (örneğin azospermi nedeni ile cerrahi olarak alınan spermle yapılan, intrastoplazmik sperm enjeksiyonunu takiben gebe kalan kadınlar) daha önce partnerinin spermine maruz kalmış kadınlarla (örneğin ejakülattan alınan spermle in-vitro fertilizasyon veya intrastoplazmik sperm enjeksiyonunu takiben gebe kalan kadınlar) karşılaştırıldığında 3 kat daha fazla preeklampsi gelişme riski saptanmıştır (48).

2.2.3. Daha önceden var olan medikal durumlar

Daha önceden bilinen hipertansiyonu (49) veya diyabeti (50) olan kadınlar preeklampsi açısından yüksek risk altındadırlar. Diğer yüksek risk oluşturan hastalıklar arasında anti-fosfolipid sendromu (51), trombofililer (52), otoimmün hastalıklar (53), böbrek hastalıkları (54) ve infertilite (55) sayılabilir.

2.2.4. Sigara

Çeşitli çalışmalarda sigaranın doz bağımlı olarak preeklampsi oluşumunu %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (56). Ancak buradaki oran gerçekte umulduğu kadar gerçek hayata bu oranda yansımamaktadır (1). Erken gebelik döneminde sigara içip sonra bırakanlarda bu risk düşümü söz konusu değildir, fakat geç gebelik döneminde veya tüm

gebeliği boyunca sigara içenlerde risk azalmaktadır (57). Buradan hareketle sigaranın gebelikte genel olarak kötü sonuçları var olsa da geç gebelik döneminde preeklampsi açısından koruyucu etkisi var denebilir (1).

2.2.5. Diğer çeşitli faktörler

Geçmiş gebelikte özellikle erken gebelik yaşında ve ilk doğumda gelişmiş bir preeklampsi öyküsü, sıradaki gebelikte preeklampsi gelişmesi açısından güçlü bir belirteçtir (58). Fakat bazı çalışmalar bu durumu tasdik etmemişlerdir (59). Yüksek maternal yaş (44), obezite (44, 49) ve çok sayıda gebe kalma (49) da preeklampsi riskini arttırmaktadır. Bunların dışında enfeksiyonlar (60) ve yüksek rakımda ikamet etmek (61) de preeklampsi riskini arttıran sebepler arasında yer alır.

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)' nün VKİ'ne göre belirlediği sınıflandırmada obezite VKİ'nin 30 veya daha üzeri olması şeklinde tanımlanmaktadır. Ayrıca VKİ 18,5 'in altında olması zayıf, 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arasında olması da kilolu olarak tanımlanmaktadır (62).

PRECOG (Pre-eclampsia Community Guidelines) rehberlerinde belirtilen risk faktörleri de Tablo 4 'de listelenmiştir (63). Bu faktörler ilk prenatal başvuruda kolaylıkla belirlenebilecek ve preeklampsi riskini arttıran faktörlerdir (38, 63).

Tablo 4. Preeklampsi Topluluğu rehberlerine göre preeklampsi risk faktörleri (PRECOG)

	Düzeltilmemiş Rölatif Risk (%95 CI)
Nulliparite	2,91 (1,28-6,61)
Multipar kadınlar -Herhangi bir eski gebelikte preeklampsi -Son doğumundan sonra 10 yıl veya daha uzun süre geçmesi	7,19 (5,85-8,83) Artmış*
40 yaşında veya daha yaşlı olanlarda -Nullipar kadınlar -Multipar kadınlar -VKİ 35 kg/m ² veya daha yüksek -Preeklampsi aile öyküsü (kız kardeş veya anne) -Diyastolik kan basıncı 80 mm Hg -Proteinüri -Çok sayıda gebelik	1,68 (1,23-2,29) 1,96 (1,34-2,87) 1,55 (1,28-1,88) 2,90 (1,70-4,93) Artmış* Artmış* 2,93 (2,04-4,21)
Altta yatan medikal bozukluklar -Daha önceden var olan hipertansiyon - Daha önceden var olan renal hastalık - Daha önceden var olan diyabet -Antifosfolipid antikorların bulunması	Artmış* Artmış* 3,56 (2,54-4,99) 9,72 (4,34-21,75)
*Preeklampsi riski artmıştır fakat ne kadar arttığı bilinmemektedir CI: Güvenilirlik indeksi	

2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Preeklampsi patolojisinin sebebine yönelik en çok kabul gören teori, spiral arterlerin anormal biçimlenmesi sonucu anormal plasental gelişim ve trofoblast invazyon veya farklılaşmasında defektler olmasıdır (11). Bu süreç daha sonra hipoperfüzyona, hipoksemiye sonra da iskemiye neden olmakta, bu da çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Bunun neticesinde sistemik endotelial disfonksiyon gelişmekte ve hastalığın sistemik etkileri ortaya çıkmaktadır (11). Başka bir teoride insan

lökosit antijen [HLA (Human Leukocyte Antigen)] sınıf 1 antijenleri, doğal katil hücreler, anjiotensin AT (Anjiotensin) 1 reseptör antikolları gibi diğer immünolojik faktörlerin nullipar, partner değiştiren veya gebelik aralığı uzun olan hastalarda yüksek preeklampsi riski oluşmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir (64, 65).

Preeklampsinin sebebi büyük oranda bilinmese de önde gelen hipoteze göre, erken gebelik döneminde plasental fonksiyonun bozulması patogenezin temelini oluşturmaktadır (16). Spiral arterlerin tekrardan biçimlenmesindeki bozukluk, erken görülebilen fakat preeklampsi gelişiminde primer olarak illaki bulunması gerekmeyen bir defekt olarak düşünülmektedir (66). Bu yeniden biçimlenme çok basamaklı bir süreç olup ilk desidua ilişkili basamak, implantasyona yakın zamanda başlatılmalıdır (67). Bu dönemdeki bozukluklar preeklampsi riskini arttırabilmektedir. Böylelikle açıklanamayan fertilitte bozukluğu olanlarda ve tekrarlayan düşükleri olanlarda insidansın yüksek olması açıklanabilmektedir (68,69). Desidua ilişkili vasküler değişiklikler, myometriyumun iç tabakasına da ulaşmakta, bunu trofoblast invazyonu ve yeniden biçimlenme takip etmektedir (70). Trofoblastik HLA-C, HLA-E ve HLA-G'nin uterin doğal katil hücreler veya dentritik hücrelerle etkileşiminin invazyonun regülasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir (71-73). Burada HLA-C ve katil hücre immunglobulin benzeri reseptör izoformlarının kombinasyonu preeklampsiye yatkınlık oluşturmaktadır (74).

Gestasyonun 7-8. haftalarında, implante olmuş blastosit duvarında, spiral arterler ve lakuna arasında bağlantı kanallarının oluşmasıyla, intervillöz akım görülmeye başlamaktadır (75). Erken trofoblast tıkanması embriyoyu yüksek oksijen konsantrasyonlarından koruyabilmektedir. Bazı araştırmacılar bu tıkaçların prematür kaybının, erken düşüklere veya zamanına bağlı olarak preeklampsiye neden olduğunu farz etmektedirler (76). Kademeli olarak trofoblastların intravasküler göçü nedeni ile bu tıkaçlar çözülmektedirler. Intervillöz akımın lateral bölgelerden başladığı düşünülmele birlikte (76) trofoblast invazyonu ve buna bağlı olarak spiral arterlerin çıkış yolundaki tıkaçların çözülmesi merkezden başlayıp, perifere doğru yayılmaktadır. Intervillöz akımın periferel başlangıcı yüksek lokal oksidatif stresle sonuçlanmakta, villöz regresyona ve koryon yaprağının oluşumuna neden olmaktadır. Endovasküler tıkanmanın laterale yayılmasındaki yetersizlik aşırı koryonik regresyon ve küçük bir plasenta ile sonuçlanabilmektedir (76). Bu da intrauterin büyüme gelişme geriliğine ve erken başlangıçlı preeklampsiye veya her ikisine birden sebep olabilmektedir.

Jauniaux'un plasental oksijen eğrisindeki trofoblast invazyonundaki artış ve spiral arter tekrar biçimlenmesi basamakları, desidua ve myometriyum bileşke alanında desidua ilişkili tekrardan biçimlenmenin, plasental oksijenin pik yaptığı (10-12 haftalar) zaman süresince geliştiğini göstermektedir (77). Fakat 10. haftada bazı desidual arterler, endovasküler trofoblastlarla, tüm arter çapını kaplayacak şekilde doludurlar (78). Plasental akım defektleri, sonradan preeklampsi geliştirmiş kadınlarda 12. hafta gibi tespit edilebilir (79). Plasental oksijendeki derin artış sonrası myometriyal arter segmentlerinin derin invazyonu 15. haftadan itibaren gerçekleşir (78). Bu yüzden preeklampside myometriyal spiral arter invazyonundaki bozukluk maternal akış defektlerinden kaynaklanabilir (16). Myometrial spiral arterler desidual damarlara göre daha elastik olduğundan ve daha güçlü musküler kılıfları olduğundan, bu seviyedeki yeniden biçimlenme bozukluğu, azalmış utero plasental arteriyal akım ve bozulmuş plasental perfüzyon epizotlarına neden olur. Bu hipoksi ve tekrar oksijenlenme epizotları bazı vakalarda reaktif oksijen türevleri oluştururlar (80). Bu da plasental oksidatif stres ve plasental disfonksiyona, endoplazmik retikulum stresine ve bozulmuş protein sentezine neden olur (81).

Preeklampsinin ilk (plasental) bölümünün aydınlatılmamış sebebinin, trofoblastlara karşı aşırı veya atipik maternal immün cevabın olduğuna inanılmaktadır (82). Aynı zamanda desidual oluşumun bozulması ve uterusun ön hazırlığında bozukluklar da söz konusu olabilmektedir (83). Bu yüzden preeklampsi, Haig'in maternal-fetal uyumsuzluk hipotezinde bahsedildiği üzere, genetik olarak farklı iki organizmanın birbiri ile etkileşimindeki bozukluktur (84).

Sistemik maternal hastalığın ikinci bölümü aşırı endotel aktivasyonu ile ilişkilidir ve normal gebelikle kıyaslandığında hiperinflamatuvar bir durum mevcuttur (85). Plasental hipoksi ve reperfüzyon oksidatif strese yol açmakta takibinde sinsityal yapı apoptotik ve nekrotik bozulmalara maruz kalmaktadır (86). Böylece maternal dolaşıma intervillöz boşluktan bazı maddeler salgılanmakta ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılmaktadır (87). Dolaşımdaki biyoaktif trofoblast kalıntıları, sinsityotrofoblast zar mikro partikülleri (87) ve çözülebilir endoglin ve VEGF reseptörünün (sFlt-1) çözülebilir formu gibi sinsityotrofoblastlardan türeyen antianjiojenik faktörlerden fazlaca içermektedir (88). Anti-anjiojenik faktörlerin trofoblastlar tarafından artmış üretimi son olarak preeklampsiye yatkınlık oluşturan bir bozukluk olan molar gebelikte de gösterilmiştir (89, 90). Preeklampsinin aşırı sistemik inflamatuvar cevabı (91) endotelial disfonksiyon ile sonuçlanır ve bu durumla ilişkili olarak vasküler reaktivite artar ve semptomatik klinik

hastalık bundan sonra gelişmeye başlar (92). Endotelial bütünlüğün bozulması sodyum-hacim hemostazında bozulmalara neden olur ve normal gebelikte görülen birçok kardiyovasküler değişikliği (örneğin artmış kardiyak çıkım ve intravasküler volüm) tersine çevirir. Bu yüzden preeklampsi düşük kardiyak çıkımlı, yüksek direncin görüldüğü bir durum olmasına rağmen aldesteron ve renin aktivitesi de azalmıştır (93).

Preeklampsinin HELLP sendromunu da içeren çeşitli fenotiplerinde 1 ve 2. bölümleri arasındaki bağlantı mekanizmaları da farklılık göstermektedir (94). Bu aşamada bireyler arasında da farklılıklar görülebilmektedir. Preeklampsi ister erken başlangıçlı (genellikle intrauterin büyüme gelişme geriliği görülür) ister geç başlangıçlı olsun aşırı anjiyogenik dengesizlikten dolayı 1. bölüm aşamasında plasenta fenotipik olarak küçüktür (95). Plasentanın zayıf olması preeklampsinin nedeni olarak görülmemelidir çünkü bu tür gebeliklerin tamamı kötü şekilde sonuçlanmamaktadır. Bunun yerine zayıf plasentasyonun preeklampsiye önemli bir yatkınlık oluşturan faktör olarak değerlendirilmesi daha uygundur (85). Gestasyonel yaşa göre uygun boyutlarda bir plasenta olduğu durumlarda, yatkınlık oluşturabilecek kardiyovasküler ve metabolik sendrom benzeri bozukluklar da plasental ve sistemik inflamasyon, dolayısıyla oksidatif stres süreçlerini başlatabilmektedirler. Sonuç olarak geç başlangıçlı preeklampsiye (maternal preeklampsi olarak da isimlendirilir) neden olmaktadır (96). Bu görüntü geç başlangıçlı preeklampside, erken başlangıçlının aksine normal villöz morfoloji bulgularının olması ile doğrulanmaktadır (97).

Maternal genetik ve yapısal faktörlerin çevresel faktörlerle ilişkisi 2. bölüme katkı sağlamasına rağmen hali hazırda bu faktörlerin hastalığın 1. bölümünü de etkilediği düşünülmektedir (96). Maternal kanda, desiduada ve plasental dokuda azalmış anti-oksidan, faz I ve faz II biyotransformasyon aktiviteleri muhtemelen preeklampsi riskinde artışa katkı sağlamaktadır (98). Sigaranın preeklampsiye karşı koruma etkisi (99), karbonmonoksitin trofoblast invazyonu ve spiral arter tekrar biçimlenmesi üzerinde yararlı etkilerinden kaynaklanabilmekte, hastalığın 1. safhasında plasental kan akımı artıp, 2. safhasında inflamatuvar cevap azalabilmektedir (100). sFlt-1 seviyelerinin plasental salınımındaki azalmanın bu koruyucu etki ile ilişkili olması muhtemeldir (101).

Sonuç olarak erken gebelik döneminde plasental fonksiyonun çeşitli nedenlerle bozulması preeklampsi gelişimindeki patogenezin temelini oluşturmaktadır (16).

2.4. Preeklampsinin Global Hastalık Yüğü

Gebelikte görülen hipertansif bozukluklar kabaca %5-10 gebeliği komplike ederler (102). Bir DSÖ derlemesine göre gelişmiş ülkelerdeki maternal mortalitenin önde gelen sebebidirler ve tüm maternal ölümlerin %16'sından sorumludurlar (31). Afrika ve Asya'da hipertansif bozukluklar maternal ölümlerin %9'undan sorumludurlar, Latin Amerika ve Karayipler'de bu oran %25'dir (31). Yıllık olarak Afrika'da 25000, Asya'da 22000, Latin Amerika ve Karayipler'de 3800 ve gelişmiş ülkelerde 150 maternal ölüm gebelikte görülen hipertansif bozukluklar nedeni ile gerçekleşmektedir (1).

2.5. Preeklampsinin Sınıflandırılması

Preeklampsinin şiddetini tanımlamak üzere çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Güncel tanımlama olarak şiddetli özellik gösteren ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır. Hafif preeklampsi tabiri artık kullanılmamaktadır. Kriter olarak hipertansiyonun şiddeti [örneğin en az 6 saat aralıklı iki ölçümde sistolik kan basıncı 160 mmHg ve üzeri, diyastolik kan basıncı 110 mm Hg ve üzeri veya her iki durumun da olması (34)], doğum zamanı [örneğin 34 haftadan önce doğum (28)] ve doğum sonuçları [örneğin fetal ölüm komplikasyonu, preterm doğum veya eklampsi ile sonuçlanmış preeklampsi (59)] temel alınmaktadır (1).

Başlangıç zamanına göre de preeklampsi 2 sınıfa ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı preeklampsi gebeliğin 34. haftasından önce gelişmesi şeklinde tanımlanır ve tüm gebeliklerin %1'inde görülür (103). Geç başlangıçlı olan preeklampsi ile kıyaslandığında özellikle erken fetal büyüme gelişme geriliği, yoğun bakım yatış ihtiyacı, preterm doğum gibi komplikasyon risklerinde artış görülür ve maternal mortalite 20 kat artmıştır (103-105). Şiddetli özellik gösteren preeklampsinin özellikleri tablo 5'te sıralanmıştır (11).

Tablo 5. Şiddetli özellik gösteren preeklampsinin özellikleri

2.6. Preeklampsiyi Önceden Tahmin Etme

İdeal olanı basit, hızlı düşük maliyetli bir testle kimde preeklampsi gelişeceğini tahmin edilmesidir ve böylelikle maternal ve fetal/neonatal sonuçların geliştirilmesinde etkinlik sağlanabilir. Buna rağmen dünyadaki tüm tarama testleri, tek kanıtlanmış müdahale yönteminin doğum olduğu gerçeğini değiştirmemektedir. Tarama testlerini destekleyenler antepartum sağ kalımın geliştirilmesini, antenatal steroid kullanımını ve aspirin tedavisini, sonuçları olumlu yönde değiştirecek etkili müdahaleler olarak değerlendirmektedirler fakat bir hastanın gebeliğinin ilk üç ayında preeklampsi riski olduğu bilinse dahi, hastada preeklampsi gelişirse, bu bilgi hasta yönetiminde esasen bir değişiklik getirmeyebilir (11).

Risk faktörü tabanlı tarama (Tablo 3) ön danışma açısından uygun bir değerlendirme aracıdır çünkü düzenlenebilir risk faktörlerinin (obezite gibi) önceden tespitine yardımcı olur (11). Bunun örnekleri belirgin kilo verme ve diyabetik kontrolün optimizasyonu olarak sayılabilir (11). Bu tarama aracının tespit hızı ancak %29-37 oranları arasındadır ve %5-10 oranında yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (41, 106). Ek olarak risk, hipertansiyon gibi bazı risk faktörlerinin şiddeti ve süresi ile de ilişkilidir (39).

İlk üç ay yapılacak uterin arter doppler velosimetrenin (akış dalga ivmesi ve çentiklenme), preeklampside kötü perinatal sonuçların önceden kestirilmesinde potansiyel bir öngörü oluşturacağı yönünde çalışılmaktadır (11). Çoğunluğu düşük riskli 55.000' den fazla kadının alındığı bir meta-analizde, erken başlangıçlı preeklampsinin öngörülmesinde anormal akış dalga ivmesinin spesifik (%92) olduğu fakat sensitif (%47) olmadığı

gösterilmiştir (103). Bu düşük riskli kadınlarla yapılan anormal doppler çalışmaları erken başlangıçlı preeklampsi riskini %0,4'ten %6 ya yükseltmiştir. Araştırmacılar bu hasta grubunda 1 erken başlangıçlı preeklampsi vakasını önlemek için 173 kişiye düşük doz aspirin başlanması gerektiğini iddia etmektedirler (103). Başka bir meta-analizde, gebeliğin 2. üç ayında yapılacak uterin arter dopplerinde çentiklenme ve artmış pulsatilite indeksinin, hem düşük risk hem de yüksek riskli hastalarda en iyi preeklampsi öngörüsü sonucunu verdiği belirtilmektedir (107).

Audibert ve arkadaşları, nullipar kadınlarda maternal özellikleri (gestasyonel yaş, VKİ, maternal yaş), serum belirteçlerini ve uterin arter dopplerini kombine ederek preeklampsi için bir öngörü modeli geliştirmek için çalışmışlardır (108). Gebeliğin ilk 3 ayında gebelik ilişkili plazma protein A (PAPP-A) seviyelerinin düşüklüğü, artmış inhibin A seviyeleri erken ve şiddetli preeklampsi için yüksek riskle ilişkilendirilmiştir. Klinik özelliklerle birleştirildiğinde bu değerlendirmenin sensitifliği %75 ve yanlış pozitiflik oranı %10' dur (11). Bu çalışma gebeliğin ilk 3 ayında yapılacak uterin arter doppler çalışmalarına ek bir fayda sağlayamamıştır (11).

Preeklampsinin öngörülmesinde kullanılmak üzere çalışılan biyokimyasal belirteçler Tablo 6'da listelenmiştir (39, 109). Preeklampsi plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi anjiojenik faktörlerin seviyelerindeki azalma ve sFLT-1 gibi anti-anjiojenik faktörlerin seviyelerindeki artış ile ilişkili olsa da bunların preeklampsinin öngörülmesinde tarama aracı olarak kullanımı kanıtlanamamıştır (64). Bunların dışında plasenta tarafından salgılanan VEGF, PAPP-A, alfa fetoprotein, inhibin A ve ADAM12 (A disintegrin ve Metalloproteaz 12) gibi birçok biyokimyasal belirteç gebeliğin ilk ve 2. üç ayında preeklampsiyi öngörme amaçlı olarak çalışılmıştır. Fakat bunların tarama amaçlı kullanımı için klinik etkinlikleri düşüktür ve bu yönde kullanımları resmîyet kazanmamıştır (110).

Normal plasental apoptozun bir ürünü olan cffDNA (Cell-free fetal DNA)' da bir preeklampsi tarama belirteci olarak araştırılmıştır (11). Preeklampsi semptomları başlamadan önce, plasental hipoksi sonucu artan apoptoza bağlı olarak, hastalarda cffDNA seviyelerinde artış gözlenmiştir. Günümüzde bu artışın klinik ilişkisi preeklampsinin öngörülmesi için gelecek vaat etmekle birlikte, henüz yeterince incelenememiştir (110).

Tablo 6. Preeklampsi için potansiyel biyokimyasal/biyofiziksel tarama araçları

<ul style="list-style-type: none">• sFlt-1 ↑• PAPP-A ↓• Plasental büyüme faktörü (PIGF)• VEGF ↑• Alfa fetoprotein (AFP) ↑• İnhibin A ↑• A disintegrin ve metalloproteaz 12 (ADAM12) ↑• Çözünebilen endoglin ↑• Asimetrik dimetilarjinin ↑• Serum plasental protein 13 ↓• Cell-free fetal DNA (cffDNA) ↑ <p>Uterin arter velosimetre (akış dalga ivmesi, çentikleşme)</p>
--

2.7. Tarama

Tablo 4 ilk prenatal başvuruda kolaylıkla belirlenebilecek ve preeklampsi riskini arttıran faktörleri göstermektedir (38, 63). Gebeliğin 20. haftasından sonra yapılan risk değerlendirmesinde, muhtemel preeklampsi başlangıcına yönelik olarak, yeni hipertansiyon, yeni proteinüri, baş ağrısı semptomları, görsel bozukluklar, epigastrik ağrı, kusma, azalmış fetal hareketler, SGA belirti ve bulguları belirlenmelidir (111).

Daha sonra hikâye alma ve kan basıncı ölçümünü de içerecek şekilde fizik muayene ve proteinüri varlığını değerlendirme yapılmalıdır ki bunlar antenatal bakım taramasının köşe taşlarını oluştururlar. Kan basıncı gebe olmayan kadınlardaki gibi istirahat halinde, düz oturur pozisyonda, kol desteklenerek ve sifigmanometre manşonu hastanın kalp hizasında olacak şekilde ölçülmelidir (112). Korotkoff V sesi (türbülansın kaybolması) diyastolik kan basıncını tanımlamak için kullanılmalı değerler en yakın 2 mm Hg' ya kayıt edilmelidir. Kol çevresi 41 cm veya daha fazla olan kadınlarda uyluk manşonu (18x36 cm) kullanılmalıdır (111). Pazarlaması yapılan otomatik kan basıncı ölçüm cihazlarından sadece Microlife 3BTO-A ve Microlife WatchBP Home modelleri doğru ölçüm açısından İngiliz Hipertansiyon Derneği kriterlerini karşılamaktadır (113). Proteinüri taraması için kullanılan dipstick testinin sensitivitesi ve spesifitesi sınırlı olsa da, kolay ulaşılabilir test yaygın olarak kullanılmaktadırlar hatta düşük veya orta gelirli ülkelerde tek ulaşılabilir test

olabilmektedirler (114). 24 saat idrar biriktirme önemli miktarda proteinürinin ölçülmesi ve tasdiklenmesi için hala kullanılmasına rağmen (111), bu metot fazla veya az biriktirme ve aynı kadın için yapılan testler arasında, sonuca etki edebilecek faktör varyasyonları açılarından yanlış veri sonuçlarına yatkın bir yöntemdir (115). Spot idrarda protein/kreatinin oranı sıklıkla kullanılan başka bir tarama yöntemidir (111). Fakat 24 saat idrar toplamaya göre daha külfetli olup proteinüri ölçümünde denk sonuçlar verir (115).

2.8. Preeklampsinin Önlenmesi

Preeklampsinin önlenmesine yönelik olarak antioksidan vitaminler, kalsiyum, aspirin, yatak istirahati ve aktivite kısıtlaması gibi çeşitli yaklaşımları içeren çok sayıda çalışma yapılmıştır (11). Diğerlerine üstün gelen tek bir terapi bulunup kanıtlanamamış olsa da, bir antitrombosit ve anti-inflamatuvar ajan olarak düşük doz aspirin bu yaklaşımlar arasında favori olanıdır (11). Mekanizma olarak iskemi aracılıklı endotel hasarını azalttığı ve plasental perfüzyonu iyileştirdiği, tromboksan aracılı vazokonstrüksiyonu azalttığı, bozulmuş prostosiklin-tromboksan dengesini iyileştirdiği öne sürülmektedir (116).

Çeşitli küçük çalışmalarda, yüksek riskli hastalarda (örneğin daha önceden preeklampsi geçirmiş, kronik hipertansiyonlu, renal hastalığı olan veya diyabetli) gebelik boyunca düşük doz aspirin (50-150 mg/gün) verilmesinin, preeklampsi ve fetal büyüme gelişme geriliği riskini azalttığı gösterilmiştir (117, 118). Geniş randomize çalışmalarda bir trend görülmesine rağmen önemli bir yarar gösterilememiştir fakat ulaşılabilir bilgileri havuzlayan çeşitli meta-analizler, yüksek riskli kadınlarda preeklampsi ve fetal büyüme gelişme geriliğinin önlenmesi için günlük düşük doz aspirin kullanılmasını desteklemekle birlikte riskteki azalma %10-20 arasında belirtilmiştir (39, 116, 119, 120). ACOG' in mevcut önerisi preeklampsi nedeni ile 34 haftadan önce doğum yapmış veya preeklampsili birden fazla eski gebeliği olan kadınlara, (gebeliğin ilk üç ayının son kısmında 60-80 mg/gün) düşük doz aspirin verilmesi şeklindedir. Bu kullanım sınırlaması düşük doz aspirinin az sayıda olacak yan etkisini ve 1 preeklampsi vakasını önlemek için tedavi edilmesi gereken vaka sayısını (çalışmaya göre bu sayı en az 50'dir) azaltmaktır (17).

2.9. Preeklampsi Yönetimi

Preeklampsinin nihai yönetimi olarak doğuma, primer olarak 2 şeye göre karar verilir: gestasyonel yaşa ve ciddi bulguların varlığına göre (17). Tanı esnasında term olan

(≥37 gestasyon haftası) hastalara doğum önerilmektedir (11). Ciddi bulguları olan hastalara ≥34 gestasyon haftasında ise yine doğum önerilmektedir. Eğer hasta hamile devam etmenin risklerine rağmen gebeliğe devam etmekte istekliyse bu gibi bazı hastalarda gebeliğin sürdürülmesi şeklinde yönetim uygun olabilir (11).

2.9.1. Ciddi bulguların olmadığı preeklampside gebelik yönetimi

Bu yönetim serum laboratuvar testleri ile yakın maternal ve fetal monitorizasyon, fetal büyüme gelişme ve fetüsün iyi olduğunun değerlendirilmesi, ciddi hastalık özellikleri gelişimi açısından hastanın gözetimini içermektedir (11). Bu yönetim hastanın klinik durumuna ve güvenilirliğine binaen yatarak veya ayaktan düzenlenebilir. Eğer herhangi bir ciddi belirti veya bulgu gelişirse, kan basıncında ani artma veya fetal değerlendirmede anormallik olursa hasta yatırılmalı ve doğum düşünülmelidir (11). Eğer 37. gebelik haftasına erişilmişse, doğum sancısı başlamışsa, fetal değerlendirmede anormallik veya ciddi fetal büyüme gelişme geriliği varsa doğum önerilmektedir (11). Mevcut kanıtlar sıkı yatak istirahati, hafif-orta hipertansiyon için antihipertansif tedavi ve genel magnezyum profilaksisini önermemektedir çünkü bu gibi durumlar için bu yaklaşımların faydaları gösterilememiştir (11).

2.9.2. Ciddi bulguların şüpheli olduğu 34 haftadan önce olan preeklampside gebelik yönetimi

İlk değerlendirme ve stabilize etme hastanede yapılmalıdır. Sürekli fetal monitorizasyon, antenatal steroid uygulanması, nöbet profilaksisi için magnezyum sülfat uygulanması değerlendirme sürecinde yapılmalıdır (11). Şiddetli hipertansiyon protokollere göre tedavi edilmelidir (Tablo 7 ve 8) (11). Seri kan basıncı, idrar çıkış değerlendirilmesi ve serum laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Eklampsili, DİC (Dissemine intravasküler koagülasyon) gelişmiş, intrauterin fetal kayıp gelişen, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan, plasental abrazyonu olan veya pulmoner ödem gelişen hastalarda gebelik devam ettirici yönetimler sergilenmemelidir (11). Bu hastalar stabilize edildikten sonra doğuma alınmalıdır. Fetal gestasyon yaşı bulunulan enstitünün belirlediği yaşama limitinin (genellikle 23-24 hafta) altında olması da doğum için bir endikasyon oluşturmaktadır (11).

Kısa dönem gebelik takibi (48 saat için antenatal steroid uygulanması ile sürekli maternal ve fetal monitorize takip) 33 6/7 haftanın altındaki hastalar için uygun olabilir. Bu hasta grubunda HELLP sendromu, anormal umbilikal arter doppler incelemesine sahip,

oligohidramniyoz veya fetal büyüme gelişme geriliği olan ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar yer alır. Bu periyotta maternal veya fetal durumun kötüleşmesi, steroid sürecinin tamamlanmasına bakılmaksızın doğum için uyarıcı nitelikte olmalıdır (11).

34 haftanın altında olan gebelikler için gebeliğin sürdürülmesi yaklaşımı, laboratuvar testleri ile günlük maternal değerlendirme, seri kan basıncı monitorizasyonu ve kötüye gidebilecek ciddi bulgular açısından ihtiyatlı olmayı gerektirir (11). Fetal açıdan da günlük testler, seri büyüme gelişme değerlendirmeleri, sıvı ve doppler değerlendirilmeleri de önerilmektedir (11). Bazı hastalarda kan basıncını 160/110 mmHg'nın altında tutabilmek için oral antihipertansifler kullanılabilir (Tablo 8) (11).

Ciddi bulgular gösteren preeklampsi hastaları eğer gebeliği devam ettirme yönünde takip ve tedavi ediliyorsa doğum 34 hafta itibarı ile yaptırılmalıdır (11). Daha erken doğum maternal ve fetal durumun daha da kötüleşmesine neden olabilmektedir (11). Semptomlardaki, laboratuvar testlerindeki ve tansiyonu kontrol etmekte güçlük lehine değişikliklerde doğum açısından harekete geçilmelidir (11). Güven vermeyen fetal incelemeler, kalıcı oligohidramniyoz ve doğum sancısı doğum için fetal endikasyonlardır (11). Eklampsi gelişmesi, plasental abrazyon veya pulmoner ödem acilen belirlenmeli, hasta stabilize edilmeli ve doğum gerçekleştirilmelidir (11). Şiddetli preeklampsi varlığında gelişen fetal büyüme gelişme geriliğinde de erken doğum gerekmekte olup bu hastaların yönetimi hastaya göre kişiselleştirilebilmektedir (11).

Tablo 7. Şiddetli hipertansiyonda akut hipertansif tedavi

İlaç	Doz	Yan etki
Labetalol	- Başlangıç 10-20 mg IV, sonra her 10-30 dakikada bir, total 300 mg'a kadar 20-80 mg IV - 1-2 mg/dakika IV infüzyon	Bronkokonstrüksiyon, Astım ve kalp yetmezliğinde kullanma
Hidralazin	5 mg IV veya IM, sonra her 20-40 dakikada bir 5-10 mg IV, 0,5-10 mg/saat IV infüzyon	Hipotansiyon Baş ağrısı Fetal distres
Nifedipin	10-20 mg oral İhtiyaç olursa 30 dakika içinde tekrarla - Her 2-6 saatte bir 10-20 mg oral	Refleks taşikardi Baş ağrısı

2.9.3. Preeklampsinin İntrapartum Yönetimi

Haricinde bir kontraendikasyon yoksa verteks fetal yerleşimli stabil hastalarda, genel olarak vajinal doğum için sancı indüksiyonu önerilmektedir (11). Sezaryen olasılığı gebelik haftası azaldıkça artmaktadır (28 haftanın altında %93-97, 28-32 hafta arasında %53-65, 32-34 hafta arasında %31-38) (121). Fakat fetal ve maternal durumlar göz önünde bulundurularak hastanın isteği de hesaba katılmalıdır (11).

Ciddi bulguları olan preeklampsi hastalarında genel magnezyum profilaksisi doğum sancısı boyunca verilmeli ve postpartum 24 saat devam edilmelidir. Eklampsi her hangi bir hastaya 4-6 gr magnezyum intravenöz bolus verilmeli ve 1-2 gr/saat idame şeklinde en az 24 saat devam edilmelidir. Ciddi bulguları olmayan preeklampsi hastalarda genel magnezyum profilaksisi önerilmemektedir çünkü eklamptik nöbetleri veya şiddetli preeklampsi gelişmesini önlediğine dair kanıtlar eksiktir. Bu kanıtlar küçük, zayıf çalışmalardan temel alınmaktadır (122, 123). Buna rağmen ciddi bulguları olmayan hastaların doğum sancısı sırasında veya postpartum dönemde hastalığı ilerleyebilir. Bu yüzden kan basıncı ölçümleri, laboratuvar değerlendirmeleri ve klinik belirtilerinin gözlenmesi ile yakından takip edilmeli ve endikasyon olduğunda magnezyum başlanmalıdır.

2.9.4. Preeklampsinin Postpartum Yönetimi

Son zamanlarda önemi artan ve dikkat çekilmesi gereken konulardan biri de postpartum hipertansiyon olup en sık sebepleri gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi veya kronik hipertansiyondur (17). Postpartum hipertansiyon antenatal hipertansif bozukluktan kaynaklanabilir. Ya da postpartum gelişen yeni bir durum olabilir. Potansiyel komplikasyonları ciddi ve hayatı tehdit eder şekilde olabilir. Bunlar arasında eklamptik nöbetler, inme, konjestif kalp yetmezliği, renal yetmezlik ve kalıcı sakatlıklar sayılabilir (11). Risk, postpartum 4. haftaya kadar sürebilmektedir. Bu yüzden preeklampsi hastaların postpartum yakın gözlem süresinin uzatılmasına vurgu yapılmaktadır (11).

Hali hazırdaki önerilere göre preeklampsi veya diğer hipertansif bozukluklarda doğum sonrası düşen kan basıncı, 3-6 gün sonra tekrardan yükselebilmektedir (11). Bu nedenle mevcut hipertansiyon rehberlerinde kan basıncı gözleminin doğum sonrası 72 saat devam ettirilmesi, sonrasında da postpartum 7-10 günlerde de tekrarlanması önerilmektedir (11). Hastalar tiroit hastalığı, adrenal bozukluklar, kardiyomiopati, lupus, hemolitik-üremik sendrom gibi hipertansiyonun diğer sebepleri açısından da değerlendirilmelidir. 24

saatin üzerinde persistan postpartum hipertansiyonu devam eden hastalarda kan basıncını arttıracak vazokonstriktif medikasyonlar, non steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar gibi tedaviler kesilmelidir (11). Preeklampsi veya HELLP sendromu belirti ve bulguları olan hastalar 24 saat süre ile magnezyum profilaksisi almalıdırlar (11). Ek olarak sistolik kan basıncı 150 mm Hg ve üzerinde veya diyastolik kan basıncı 100 mm Hg veya üzerinde kalıcı olan hastalara antihipertansif tedavi başlanmalıdır (17,124). Uygun antihipertansif rejim örnekleri Tablo 8’de listelenmiştir (11).

Tablo 8. Oral antihipertansif tedavi

Labetalol	200-400 mg/gün 2-3 bölünmüş dozda
Nifedipin	Her 6 saatte bir 10-20 mg 30-120 mg gün (yavaş salımlı)
Metildopa	0,5-3 gr/gün 2-3 bölünmüş dozda
Tiazid diüretikleri	Doz formülasyona bağlıdır 2. tercih ilaç

Preeklampsili hastaların yönetiminde, gestasyonel gebelik haftasına göre uygulanabilecek yöntemler Tablo 9’ da özetlenmektedir (16).

Tablo 9. Tanı anındaki gestasyonel yaşa göre preeklampsili kadınlarda antepartum yönetim seçenekleri

	20 hf (+0 gün)- fetal yaşayabilme zamanı*	Fetal yaşayabilme zamanı *- 29 hf(+6 gün)	30 hf (+0 gün)-33 hf (+6 gün)	34 hf (+0 gün)-36 hf (+6 gün)	37 hf (+0 gün) veya daha ileri
Preeklampsi ile başvuru zamanındaki perinatal prognoz* * (125)	%18-50 sağ kalım; %2-45 tam sağ kalım	%60-95 sağ kalım; %15-90 tam sağ kalım ‡	%98 sağ kalım; %88-96 tam sağ kalım ‡	>%99 sağ kalım; %96 tam sağ kalım‡	>%99 sağ kalım; >%96 tam sağ kalım‡
Normotansif gebeliğe oranla maternal risklerde artış (126)	Önemli	Önemli	Önemli	Orta	Hafif
YDYBÜ olan 3. basamak merkeze anne karnında transfer	Opsiyonel; merkez 4-6 ay arası gebelik sonlandırmada veya gebeliğin sürdürülmesinde ehil olmalı	Evet, eğer anne transfer için stabil ise	İdealdir, fakat postpartum transferde de perinatal sonuçlar aynı olabilir	Opsiyonel, fakat gebelik sürdürülecek ise, hastanın takibinde merkez ehil olmalıdır	Opsiyonel, şiddetli vakalarda yapılabilir
Gebeliğin sürdürülmesi (127-129)	Hayır; 22-23 hf gebe çok nadir hastalarda, perinatal sağ kalımı sağlamak için klinisyen gebeliği bir süre uzatabilir	Opsiyonel; muhtemel perinatal kazanımlar açısından düşünülebilir	Opsiyonel; muhtemel perinatal kazanımlar açısından düşünülebilir	Opsiyonel; düşünülebilir fakat ciddi hastalıkta doğum lehinde olunmalıdır	Hayır
Fetal akciğer gelişimi için betametazon (130)	Opsiyonel; gestasyon yaşına bağlı	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Tavsiye edilen doğum şekli	Vajinal (sancı için misoprostol indüksiyonu)	İntrauterin fetal ölüm yoksa Muhtemel sezaryen	Vajinal, fetal ve servikal duruma bağlı olarak	Vajinal, fetal ve servikal duruma bağlı	Vajinal, fetal ve servikal duruma bağlı
<p>*Yerel olarak çalışılan merkez tanımlar (genellikle 23hf[+0 gün], 24hf[+6 gün] arası) **3. basamak ünitelere preeklampsi ile başvuran 2128 kadının kohort verileri, PERS (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk)'ten yayınlanmamış veriler (125) ‡YDYBÜ (Yenidoğan yoğun bakım ünitesi)'nden ciddi morbidite (≥seviye 3 intraventriküler kanama, seviye 3-4 prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve kronik akciğer hastalığı) olmadan taburculuk</p>					

2.10. Preeklampsi Sonuçlarının Çeşitliliği

Preeklampsinin farklı gebelik sonuçları, başlangıcındaki gebelik haftası ile yakın ilişkilidir (1). Örneğin maternal mortalite oranları 28 haftanın altında, term dönemle karşılaştırıldığında 24 kat daha yüksektir (126). Preterm preeklampsili anne bebekleri, preeklampsi olmayan anneden doğan akranlarına göre daha küçüktürler fakat preeklampsili anneden doğan term bebekler preeklampsi olmayan anneden doğan akranlarına göre küçük olabildiği kadar büyük de olabilirler (131, 132). Erken başlangıçlı preeklampsi olan kadınlar (34 haftadan önce) bir sonraki gebeliklerinde 4 kat daha fazla düşük riski ile karşı karşıyadırlar, fakat geç başlangıçlı preeklampsi olan kadınlarda sonraki gebeliklerinde artmış bir düşük riski söz konusu değildir (133). Aynı paralellikte erken başlangıçlı preeklampsili kadınlarda sonraki gebeliklerindeki preeklampsi tekrarlama olasılığı da, geç başlangıçlı olanlara kıyasla artmıştır (58).

Hemodinamik ve plasental morfolojik incelemeler de preeklampsinin heterojen bir durum olduğunu desteklemektedirler (1). Erken başlangıçlı preeklampsi gelişen kadınlarda, preeklampsi gelişmeden önce (20-22. haftalarda) vasküler direnç yüksek ve kardiyak çıkım düşük olarak bulunmuş olup, geç başlangıçlı veya 34 haftadan sonra preeklampsi gelişen kadınlarda ise 20-22. haftalarda düşük vasküler direnç saptanmıştır (134). Erken dönemde preeklampsi gelişenlerde plasental lezyonlar daha yaygın olarak görülmektedir (97).

Bu gözlemler eşliğinde bazı yetkililer diyabet gibi preeklampsinin de birtakım alt grupları olduğunu belirtmektedirler (135, 136). Erken gelişen, daha şiddetli olan alt grup, alta yatan genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olup bu nedenle plasental anormallikler gelişebilmektedir (1). Geç başlangıçlı, daha hafif seyreden alt grup ise obezite, kardiyovasküler bozukluk veya çok sayıda gebelik gibi nedenlerin sonucunda gelişebilmektedir (1).

2.10.1. Kesişen perinatal mortalite eğrileri

Gebelikte hipertansiyon ile gestasyonel yaşa ve doğum ağırlığına göre değişkenlik gösteren perinatal mortalite arasında paradoksal bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (137, 138). Term gebelikte neonatal mortalite oranları gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda, olmayan kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur (1). Preterm gebelikte ise bu durumun tersi geçerlidir (1). Bu durum düşüklerde de gözlenmektedir (1).

2.10.2. Stres hipotezi

Bu hipoteze göre, hipertansiyon gibi stres faktörlerine bağlı olarak maternal kortizol seviyesindeki artışın akciğer gelişimini hızlandırdığı (139) ve respiratuvar distres sendromu, intraventriküler kanama ve neonatal ölüm risklerini düşürdüğü bildirilmiştir (139, 140).

2.10.3. Haig hipotezi

Maternal-fetal genetik çakışmaların evrimsel teorisi, hipertansif annelerden doğan preterm infantların, daha yüksek neonatal yaşama olasılığına mantıklı bir açıklama getirmektedir (141). Bu hipoteze göre maternal hipertansiyon, fetüsün karşılanmamış besinsel ve oksijen ihtiyacına cevap olarak adaptif bir süreç oluşturabilmektedir (142).

2.10.4. Nispi doğum ağırlığı hipotezi

Gebelikte hipertansiyon ile gestasyonel yaşa ve doğum ağırlığına özel perinatal mortalite arasındaki paradoksal ilişki, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının yanlış kavramsallaştırılmasından kaynaklanan bir artefakt olarak açıklanmaktadır (143). Gestasyonel yaş veya doğum ağırlığının kesin hükümlerden ziyade kısmen izlenmesi ile paradoks çözülebilmektedir (1). Hipertansiyonlu kadınlardan doğan infantlarda neonatal mortalite oranları, tüm nispi doğum ağırlıklarında yüksektir (1).

2.10.5. Risk altındaki fetüsler yaklaşımı

Perinatal mortalitenin formülasyonu açısından alternatif bir yöntem olarak, düşük veya neonatal ölüm açısından risk altında olan fetüslerin kullanılması da yukarıda bahsedilen paradoksun açıklanmasında kullanılabilir (1). Devam eden bir gebelikteki tüm fetüsler ölü doğma riski altında oldukları için bu formülasyon devam eden gebelikteki fetüs sayısını, gebeliğin her haftasındaki düşük oranları için payda olarak kullanır. Oysa konvansiyonel hesaplamalarda her gebelik haftası için total doğum sayısı kullanılmaktadır (144). Neonatal mortalite için de benzer bir formülasyon kullanılmaktadır (145, 146).

2.11. Preeklampsinin Maternal Etki ve Sonuçları

Preeklampsi ve eklampsi 2003-2005 yılları arasında Birleşik Karalık'taki her 100.000 anneden 0,85'inin ölümünden sorumlu tutulmuştur (147). Benzer olarak gebeliğin hipertansif bozuklukları Kanada'da 1999-2004 yılları arasında gerçekleşen her 100.000

canlı doğumda 0,6 maternal ölüme sebebiyet vermiştir ve bu ölümler bu iki ülkedeki maternal ölümlerin %14-15'ini oluşturmaktadır (148).

Akut böbrek yetmezliği ve pulmoner ödem gibi ciddi komplikasyon riski preeklampsisi veya eklampsili kadınlarda 10-30 kat daha fazla görülmektedir (6) ve preeklampsisi lohusalık döneminde yoğun bakım yatış ihtiyacı gelişmesinin başta gelen sebeplerindendir (149). Preeklampsili kadınlarda plasenta abrazyonu riski %70 daha yüksektir (150), risk arttıkça da hastalığın şiddeti de artmaktadır (151).

2.12. Preeklampsinin Fetüs ve İnfant Üzerine Etki ve Sonuçları

Özellikle son dekadlarda preeklampsili kadınlarda düşük oranları azalmasına rağmen, mesela Norveç gibi gelişmiş ülkelerdeki çalışmalara göre preeklampsili kadınlarda düşük riskinin %35 oranında arttığı belirtilmiştir (152). Az gelişmiş ülkelerdeki çalışmalara göre de preeklampsili kadınlarda düşük riski iki kat artmıştır (153).

Ciddi preeklampsili bir kadında iyatrojenik preterm doğum riski 33 hafta öncesinde 80 kat, 33-36 hafta arasında da 40 kat yükselmiştir (34). Bu iyatrojenik erken doğum riskindeki artış, preeklampsili kadından olacak çocuklardaki düşük doğum ağırlığı riskinin 4 kat yüksek olmasında büyük rol oynamaktadır (131). Preeklampsili annelerden doğan infantlarda mortalite riski 2 kat daha yüksektir (152). Ayrıca bu çocuklarda düşük APGAR (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration) skoru, febril konvulziyon, ensefelopati ve dolayısıyla yenidoğan yoğun bakıma yatış riskleri de artmıştır (131, 154-156). İlginç şekilde preeklampsisi nedeni ile çok erken preterm yaşlarda doğan infantlarda serebral beyaz cevher hasarı ve serebral palsi riski, başka sebeplerden dolayı çok erken preterm yaşlarda doğan çocuklara göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (157).

Preeklampsisi ve fetal büyüme gelişme arasındaki ilişki karmaşıktır. Preeklampsisi olmayan annelerden doğan bebeklerle karşılaştırıldığında, preeklampsili annelerden doğan bebekler, gestasyonel yaşa göre daha küçük olma (doğum ağırlığının 10 persentilin altında olması) açısından 3-4 kat daha fazla risk altındadırlar (131, 158). Buna rağmen intrauterin büyüme gelişme geriliği riski preterm gebelik sürelerinde, termlere göre daha fazla bildirilmektedir (159). Preterm gebelik sürelerinde preeklampsisi sonucu doğan infantlar benzer gebelik yaşındaki akranlarına göre %10-25 daha küçüktürler (132, 158). Zıt olarak, term gebelik sürelerinde, hem gestasyonel yaşa göre küçük olma hem de gestasyonel yaşa

göre büyük olma riskleri belirgin şekilde artmakla birlikte, ortalama ağırlık ve yaşa göre ağırlık sonuçlarında fark oluşmamaktadır (131, 132, 158).

Preeklampsiye in-utero maruziyet çocuklarda uzun süreli sağlık problemleri ile ilişkilidir. Bu çocuklar komplikasyonsuz bir gebelik sonucu dünyaya gelen akranlarına göre çocukluk ve adölesan dönemlerde daha yüksek kan basıncına sahip olabilmektedirler (160). Bu çocukların metabolik bozukluklar, epilepsi ve diğer bazı bozukluklara binaen hastane yatış risklerinin de artmış olduğu bildirilmiştir (161-163). Uzun dönemsel çalışmaların sonucuna göre de inme ve 60-70 yaşlarında koroner kalp hastalığı risklerinin de yüksek olduğu bildirilmektedir (164). Fakat bu artmış risklerin sadece in-utero preeklampsi maruziyetine bağlı mı geliştiği, yoksa beraberinde çevresel ve genetik faktörler tarafından da etkilenip etkilenmediği meselesi açıklığa kavuşmamıştır (1).

2.13. Sonraki Gebelikte Preeklampsi Tekrarlama Riski

İlk gebeliğinde preeklampsi olmayan kadınların sonraki gebeliğinde preeklampsi gelişme riski %1 olmakla birlikte, preeklampsi bir gebelik geçiren kadınların sonraki gebeliğinde bu oran %7-15 arasındadır (28, 59). Eğer ilk iki gebeliğinde preeklampsi olan bir kadın, üçüncü kez gebe kaldıysa preeklampsi olasılığı %30 artmaktadır (1). Tekrarlama riski preeklampsinin başlangıcındaki gestasyonel yaş ve gebelik sayısı faktörleri tarafından da etkilenmektedir (58, 165).

Bazı çalışmalarda ise çalışılan hasta popülasyonlarındaki farklılıklar nedeni ile preeklampsi de tekrarlama riski %15-65 arasında geniş bir yelpazede bulunmaktadır (58, 166-168). Gebeliğin 2. üç ayında şiddetli preeklampsi gelişen kadınlar preeklampsinin yine aynı zamanlarda tekrarlaması, kronik hipertansiyon, morbidite ve mortalite açısından ciddi risk altındadırlar (166). Erken başlangıçlı preeklampsi gelişen kadınlarda tekrarlama riski, ilk preeklampsi gebelikteki semptomların şiddetinden ziyade kronik hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (167).

Bramham ve arkadaşları preeklampsinin tekrarlama riski için risk faktörlerini Asyalı veya siyah ırktan olma, sistolik kan basıncının 130 mmHg'dan yüksek olması, mevcut antihipertansif kullanımı, proteinüri sınırı ve 34 haftadan önce doğum öyküsü olması şeklinde listelemişlerdir (168). Obez ve aşırı kilolu kadınlarda da preeklampsi tekrarlama olasılığı artmıştır (58). Ayrıca tekrarlama olasılığı, preeklampsi gebeliğin doğum anındaki gestasyonel yaş ile de ters orantılıdır (58).

2.14. Uzun Dönem Sekeller

Preeklampsi gelişen bir annede, uzun dönemde kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar gelişmesi arasında tutarlı bir ilişki mevcuttur (1). Preeklampsili bir kadında kronik hipertansiyon gelişme riskinde 3-4 kat risk artışı söz konusu olup iskemik kalp hastalığı, inme ve venöz tromboemboli riski de yaklaşık olarak 2 kat artmıştır (169). Dislipidemi ve yüksek kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin gebelikten yıllar önce var olup sonradan preeklampsi gelişen kadınların değerlendirildiği çalışmalara göre preeklampsi zamana yayılmış bir hastalık sürecinin kendini gösteren bir belirtisi olarak değerlendirilebilir (170).

ABD’nde ilk sırada gelen mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (171). Preeklampsi hikâyesi olan kadınlarda, özellikle preeklampsi erken başlangıçlı, şiddetli veya tekrarlar nitelikte ise ileriki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık geçirme riskleri artmıştır (169). Başlangıçtaki gestasyonel yaş, hastalığın şiddetinden daha çok önem arz ediyor görünmektedir çünkü bu grupta yer alan hastalar kardiyovasküler hastalık riski açısından en yüksek riske sahip gruptur (11).

Daha önceden preeklampsi geçirmiş kadınların, bu gebeliğinden yıllar sonra, daha yüksek miktarda beyaz cevher lezyonuna rastlandığı bildirilmiştir (172). Bu lezyonların gebelik süresince olabilen geri dönüşümlü posterior ensefelopati sendromu veya nörolojik semptomlarla ilişkisi çok net değildir (11). Gebelikten 10 yıl sonra hayat kalitesini etkileyecek derecede görsel bozukluklar da bildirilmiştir (11). Hatta preeklampsili anneden doğan çocukların uzun zamanda daha yüksek kan basıncı değerlerine ve artmış inme riskine sahip oldukları bildirilmiştir (171).

Preeklampsi nedeni ile oluşan endotel hasarı ileri yaşlarda gelişebilecek ateroskleroza başlatan olay olabilir. Ek olarak preeklampsili hastaların normal gebelerdekine göre, trigliserit ve LDL düzeyleri daha yüksek olup, postpartum dönemde insülin direnci daha uzun süre yüksek kalmaktadır (171). Bu faktörler sonraki yaşam süresince diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Gelecekteki kardiyovasküler hastalıklar ve preeklampsi arasındaki diğer ilişkiler, obezite, metabolik sendrom ve böbrek hastalığı gibi yaygın genetik ve patolojik durumları içermektedir ve bunlar da preeklampsi için bilinen risk faktörlerindedir (11).

Çalışmalar preeklampsi sonrası kanser riskinde artış (173) ve düşüşler (174) bildirmekle birlikte, bir meta-analiz hükümsüz bir etki bildirmiştir (169). Preeklampsi

sonrası total mortalite riskindeki artış majör olarak kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riskinin artması neticesindedir (169).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Aralık 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğumu yaptırılan şiddetli özellik gösteren preeklampsi, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, HELLP sendromu veya eklampsi tanıları koyulmuş olan 156 gebenin demografik ve klinik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma ile ilgili kurumumuz etik kurulu heyetinden onam alındı. Hastalar klinik bilgileri ve laboratuvar sonuçlarına göre, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, şiddetli özellik gösteren preeklampsi, HELLP sendromu ve eklampsi olmak üzere 4 tanı sınıfına ayrıldı.

Preeklampsi tanısı için en az 4 saat ara ile ölçülen 140 mmHg veya üzerinde sistolik ya da 90 mmHg veya üzerinde diyastolik kan basıncı değerleri olması, acil durumlarda tek ölçümde 160 mmHg üzerinde sistolik ve 110 mmHg üzerinde diyastolik kan basıncı değerleri olması, 24 saatte 300 mg veya daha fazla idrardan protein atılımı ya da dipstick ile $\geq +1$ proteinüri saptanması, daha önceden normotansif olan hastanın 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon gelişmesi kriterleri kullanıldı. Kriterleri karşılamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Sistemik tutulumu gösteren, trombositopeni, renal yetmezlik, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, serebral veya görsel bozukluklar açısından hastalar değerlendirilmiştir.

Hastalar gruplara ayrılırken; şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda, ≥ 160 mmHg sistolik veya ≥ 110 mmHg diyastolik kan basıncı ölçümünün 4 saat ara ile en az 2 ölçümde saptanması, trombositopeni (trombosit sayısı μL 'de <100.000), bozulmuş karaciğer fonksiyonları (karaciğer enzimlerinde 2 kat artış) veya medikasyona cevapsız farklı bir tanıya ait olmayan kalıcı sağ üst kadrant/epigastrik ağrı, progresif renal yetmezlik (serum kreatinin $>1,1$ mg/dL veya başka bir renal hastalık olmaksızın kreatinin seviyesinin ikiye katlanması), pulmoner ödem, serebral veya görsel rahatsızlıkların varlığı açısından hasta verileri incelendi. Bu kriterlerden birine sahip olan fakat HELLP veya eklampsi olarak değerlendirilmeyen hastalar 'şiddetli özellik gösteren preeklampsi' grubuna dâhil edildi. Bu özelliklere sahip olmayan, HELLP ve eklampsi olarak değerlendirilmeyen hastalar da 'şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi' grubuna alındı. HELLP sendromu olarak değerlendirilen hastalarda; karaciğer enzim yüksekliği [AST (Aspartat aminotransferaz) ve/veya ALT (Alanin aminotransferaz) ≥ 80 IU/L], trombositopeni (<100000 μL) ve hemoliz [LDH (Laktat dehidrogenaz) ≥ 600 IU/L] niteliklerini

karşılamlarına bakıldı. Karşılaman hastalar HELLP sendromu grubunda incelendi. Eklampsi hasta grubu oluşturulurken ise preeklampsi kriterlerini karşılamanın yanında, farklı bir etiyojinin neden olmadığı nöbetlerin görülmesine göre hastalar bu gruba dâhil edildi. Bu kriterlere göre hastalar değerlendirildi ve 63 hasta şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, 84 hasta şiddetli özellik gösteren preeklampsi, 6 hasta HELLP sendromu, 3 hasta da eklampsi hasta grubunda olmak üzere toplam 156 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmada yer alan tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri, obstetrik değerlendirmeleri, ultrasonografileri, fetal değerlendirme verileri incelendi.

Hastaların tıbbi dosyalarından demografik ve klinik veriler elde edildi. Demografik veri olarak; başvuru anındaki maternal yaşı, preeklampsi tanısının koyulduğu gebelik haftası, gravida ve parite değerleri, sigara içip içmediği, boy (m) ve kiloları (kg) sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, VKİ belirlendi. Laboratuvar verileri olarak doğum öncesi ve sonrası maternal hemoglobin (g/dL) düzeyi, trombosit sayısı (μ /L), AST (IU/L) ve ALT (IU/L) değerleri kaydedildi. Doğum haftası, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, yenidoğan ağırlığı (gr), yenidoğanların 5. dk. APGAR skorları, doğum şekli, postpartum transfüzyon ihtiyacı [eritrosit, TDP (Taze donmuş plazma), trombosit], annelerin yoğun bakım ünitesinde yatış oranları, maternal-fetal mortalite ve komplikasyonlar belirlendi. Çalışmamızda şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunun %41,3'ünün, şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunun %53,6'sının, HELLP sendromu grubunun %33,3'ünün ve eklampsi grubunun %33,3'ünün boy ve kilo değerlerine ulaşılabildi, VKİ (kg/m^2) hesaplanabildi. VKİ hastaların kg cinsinden ağırlıklarının, m cinsinden boylarının karesine bölünmesi ile hesaplandı. DSÖ' nün VKİ'ne göre belirlediği sınıflandırma temel alınarak; VKİ'nin 30 veya daha üzeri olanlar obez olarak değerlendirildi. Ayrıca VKİ 18,5 'in altında olanlar zayıf, 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arasında olanlar da kilolu olarak sınıflandırıldı. Hastanede yatış süreleri saat olarak hesaplandı.

Hastalar fetal komplikasyonlar açısından prematürite, fetal distres, oligohidramniyoz, IUGR (Intra-uterine growth retardation), intrauterin ölüm ve erken neonatal ölüm parametrelerine göre değerlendirildi. Maternal komplikasyonlar açısından ise DİC, postpartum hemoraji, plasenta dekolmanı, ABY (Akut böbrek yetmezliği), İKK (İntra kraniyal kanama), ARDS (Adult respiratory distress syndrome) ve maternal mortalite parametrelerine göre değerlendirildi. DİC açısından hastaların değerlendirilmesinde; APTT (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı) değerinin 40 sn. üzerinde olması, fibrinojen seviyesinin 200 mg/L'nin altına düşmesi, fibrin yıkım

ürünlerinin varlığı baz alınarak yapılmıştı, hasta kayıtlarından bu veriler kontrol edildi. Postpartum hemorajide, hemotokritte %10'dan fazla azalma ve/veya klinik olarak hemodinamik stabilizasyonu bozacak miktarda kanama olması açısından hastalar değerlendirilmişti, veriler hasta dosyaları incelenerek teyit edildi. Plasenta dekolmanına USG (Ultrasonografi)'de intraamniyotik, subkoryonik veya marjinal hematoma görülmesi, plasenta kalınlığının 5 cm üzerine çıkması veya heterojenliğinin artması, preplasental veya retroplasental koleksiyonların görülmesi, koryonik yüzeyde 'jello-like' hareketlerin gözlenmesi, klinik olarak vajinal kanama, uterin hassasiyet ve ağrının olması kriterlerinin varlığının, hasta kayıtlarında gözden geçirilmesiyle karar verildi. IUGR, fetüsün boy ve/veya kilosunun gestasyonel yaşa göre 10 persentilin altında olması ve umbilikal arter sistol/diyastol oranının o gebelik haftasına göre 95 persentilin üzerinde olması (175) şeklinde tanımlandı.

Prematür olan hastalar 37. Gebelik haftasından önce doğanlar şeklinde tanımlandı. Doğum sonrası ilk 7 günde gerçekleşen mortalite, erken neonatal ölüm olarak tanımlandı.

Yapılan laboratuvar testleri hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Biyokimya testleri için Siemens ADVIA 1800, hemogram testleri içinse Sysmex XT-1800i cihazları ve cihaza uygun kitler kullanıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklerde t testi, üç veya daha fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi uygulandı. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ki kare testi ve fisher exact testi uygulandı. İstatistik parametreleri ortalama, Standard deviasyon, oran ve yüzdeler ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel veri analizleri IBM SPSS Statistics 22,0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Kliniğimizde 2015-2018 tarihleri arasında doğum yapan, şiddetli özellik gösteren preeklampsi, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu tanı 156 gebe vardı. Hastalar belirtilen 4 grupta incelendi. Bu hastaların %40,4 ' ü (63 hasta) şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, %53,8' i (84 hasta) şiddetli özellik gösteren preeklampsi, %3,8' i (6 hasta) HELLP sendromu, %1,9' u (3 hasta) da eklampsi olarak değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Hipertansif hasta dağılımı

		n	%
Hasta Sınıflandırması	Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	63	40,4
	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	84	53,8
	HELLP sendromu	6	3,8
	Eklampsi	3	1,9

Bu hastaların demografik ve klinik parametreleri arasındaki bağlantının değerlendirildiği veriler Tablo 11' de sınıflandırıldı. Bu veriler ışığında hastaların yaşları ile hipertansif hastalık sınıflandırması arasında belirgin bir fark gözlenmedi. VKİ'leri değerleri de her 4 grupta benzerdi. Ortalama gravida ve parite değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda ortalama tanı haftası diğer gruplara oranla daha yüksek bulundu (ort=36,6±3). HELLP sendromu ve eklampsi gruplarında ise ortalama tanı haftası diğer gruplara göre düşük olarak saptandı (sırasıyla ort=31,4±1,9, ort=32,1±3,3) . Doğum haftası ortalaması, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda yüksek (ort=37,6±1,8) bulundu. Şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda ortalama doğum haftası 34,6±3,6, HELLP grubunda 31,5±1,9 ve eklampsi grubunda 32,2±3,4 olarak bulundu.

Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	HELLP sendromu	Eklampsi
	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss
Yaşı	29 ± 8	31 ± 7	30 ± 5	33 ± 9
Boy	162 ± 5	159 ± 6	158 ± 4	158 ± -
Kilo	82 ± 15	82 ± 15	73 ±	80 ± -
Vücut Kitle İndeksi	32,3 ± 5,4	32,5 ± 5	30,7 ± 2,5	32 ± -
Gravida	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 1	4 ± 3
Parite	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 1	2 ± 2
Tanı Haftası	36,6 ± 3	34,1 ± 3,8	31,4 ± 1,9	32,1 ± 3,3
Doğum Haftası	37,6 ± 1,8	34,6 ± 3,6	31,5 ± 1,9	32,2 ± 3,4

Hemoglobin, trombosit sayısı, AST ve ALT değerlerinin hipertansif gebe grupları ile karşılaştırılmasında, prenatal ve postpartum hemoglobin değerlerine yönelik anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,18$ ve $p=0,63$). Ortalama trombosit sayıları kıyaslandığında şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubu ile HELLP sendromu grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı (254523 ± 72306 vs. 81500 ± 33170 , $p < 0,001$). Aynı şekilde şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu ile HELLP sendromu grupları arasında da, trombosit sayıları açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (229428 ± 87949 vs. 81500 ± 33170 , $p < 0,001$). HELLP sendromlu hastalarda trombosit sayıları her iki gruptan da anlamlı derecede düşüktü (Tablo 12). AST değerleri ile hasta gruplarının karşılaştırılmasında; HELLP sendromlu hasta grubunda AST değeri, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($266,00 \pm 144,69$ vs. $22,02 \pm 5,51$, $p < 0,001$). Şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu ile HELLP grubu kıyaslandığında da, HELLP sendromu grubunun AST değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($266,00 \pm 144,69$ vs. $56,50 \pm 138,60$, $p < 0,001$). Eklampsi grubu ile HELLP grubunun, AST değerleri açısından karşılaştırılmasında da, HELLP sendromu grubunun AST değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($266,00 \pm 144,69$ vs. $56,67 \pm 55,73$, $p = 0,03$). ALT değerleri ile hasta gruplarının karşılaştırılmasında; HELLP sendromu ile şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubu kıyaslandığında, HELLP sendromu grubunun ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($227,00 \pm 118,75$ vs. $17,83 \pm 10,31$, $p = 0,001$). HELLP sendromu ile şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu

kıyaslandığında da ALT değerleri HELLP sendromu grubunda anlamlı derecede yüksekti (227,00±118,75 vs. 50,14±143,98, p<0,001).

Tablo 12. Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	HELLP sendromu	Eklampsi	Total	F	p
	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss		
Prenatal Hgb (Hemoglobin)	11,96±1,40	12,48±1,77	12,72±1,72	13,13±0,85	12,29±1,63	1,650	0,180
Postpartum Hgb	10,77±1,40	11,06±1,51	10,67±1,28	11,13±0,68	10,93±1,45	0,578	0,630
Trombosit Sayısı	254523±72306 ^c	229428±87949 ^c	81500±33170 ^{a,b}	203000±42320	233365±85981	8,660	0,001*
AST	22,02±5,51 ^c	56,50±138,60 ^c	266,00±144,69 ^{abd}	56,67±55,73 ^c	50,63±114,73	9,879	0,001*
ALT	17,83±10,31 ^c	50,14±143,98 ^c	227,00±118,75 ^{ab}	60,67±66,00	44,10±115,13	6,959	0,001*

* Farklılık istatistiksel olarak anlamlı; a:0,05;Pots-hoc; Scheffe test, Tukey Test; Tamhane T2 test; ^a Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c HELLP grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^d Eklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Hasta gruplarının maternal mortalite ve maternal komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi Tablo 13'te özetlendi. Herhangi bir doğum sonrasında maternal mortalite gelişmedi. Komplikasyon olarak peripartum hemoraji, dekolman ve DİC ele alındığında, bu komplikasyonların dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Peripartum hemoraji gelişmesi açısından bakıldığında; şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda, HELLP sendromu grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (%10,7 vs. %0,0, p=0,013). Dekolman açısından bakıldığında; eklampsi grubunda, şiddetli özellik göstermeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (%33,3 vs. %0,0, p=0,005). Eklampsili hasta grubu ile şiddetli özellik gösteren hasta grupları, dekolman açısından karşılaştırıldığında da, eklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (%33,3 vs. %3,6, p=0,014). Eklampsili hasta grubu ile HELLP sendromu hasta grupları dekolman açısından karşılaştırıldığında da, eklampsili hasta grubunda dekolman görülme oranı istatistiksel olarak yüksek bulundu (%33,3 vs. %0,0, p=0,026). DİC açısından hasta grupları karşılaştırıldığında; HELLP sendromu grubunda, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubuna göre DİC görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (%50,0 vs. %0,0, p<0,001). HELLP sendromu grubu ile

şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu, DİC açısından karşılaştırıldığında da, HELLP sendromu grubunda DİC görülme oranı anlamlı derecede yüksek saptandı (%50,0 vs. %1,2, p<0,001). HELLP sendromu grubu ile eklampsi grubu karşılaştırıldığında da DİC görülme oranı HELLP sendromunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (%50,0 vs. %0,0, p<0,001). İKK, ABY ve ARDS gelişen hastamız yoktu.

Tablo 13. Maternal komplikasyonların hasta gruplarına göre karşılaştırılması

		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi		Şiddetli özellik gösteren preeklampsi		HELLP		Eklampsi		X ²	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Maternal Mortalite	Maternal mortalite gelişen	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-
Hemoraji	Hemoraji gelişen	1	1,6	9	10,7 ^c	0	0,0 ^b	1	33,3	8,206	0,042*
Dekolman	Dekolman gelişen	0	0,0 ^d	3	3,6 ^d	0	0,0 ^d	1	33,3 ^{abc}	13,525	0,004*
DİC	DİC gelişen	0	0,0 ^c	1	1,2 ^c	3	50,0 ^{abd}	0	0,0 ^c	56,411	0,001*
İKK	0	63	100,0	84	100,0	6	100,0	3	100,0	-	-
ABY	0	63	100,0	84	100,0	6	100,0	3	100,0	-	-
ARDS	0	63	100,0	84	100,0	6	100,0	3	100,0	-	-

* Farklılık istatistiksel olarak anlamlı; a:0,05;Pots-hoc; Scheffe test, Tukey Test; Tamhane T2 test; ^a Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c HELLP grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^d Eklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Oligohidramniyoz, IUGR ve fetal distres gibi fetal komplikasyonların ve fetal mortalitenin hasta gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 14’ te özetlendi. Herhangi bir komplikasyonun herhangi bir grupta görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fetal mortalite açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,39). Erken neonatal ölüm oranı %4,8 (4 hasta) oranında, sadece şiddetli özellik gösteren hasta grubunda görüldü. İntrauterin ölüm de yine %3,6 (3 hasta) oranında şiddetli özellik gösteren grupta yüksek saptandı.

Tablo 14. Fetal mortalite ve perinatal komplikasyonların gruplara göre dağılımı

		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi		Şiddetli özellik gösteren preeklampsi		HELLP sendromu		Eklampsi		X ²	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Fetal Mortalite	Canlı Fetüs	63	100,0	77	91,7	6	100,0	3	100,0	6,282	0,392
	İntrauterin ölüm	0	0,0	3	3,6	0	0,0	0	0,0		
	Erken neonatal ölüm	0	0,0	4	4,8	0	0,0	0	0,0		
Perinatal komplikasyon-Oligohidramniyoz	Oligohidramniyoz gelişen	3	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4,515	0,211
Perinatal komplikasyon-IUGR	IUGR gelişen	5	7,9	7	8,3	0	0,0	0	0,0	0,804	0,849
Perinatal komplikasyon-Fetal Distres	Fetal distres gelişen	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	0,863	0,834

Doğum şekline göre hasta gruplarının sınıflandırılması Tablo 15’ da belirtilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,08).

Tablo 15. Doğum şekline göre hasta gruplarının sınıflandırılması

		Doğum Yöntemi				X ²	p
		Normal vajinal yolla		Sezaryenle			
		n	%	n	%		
Hasta Sınıflandırması	Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	10	71,4	52	36,9	6,558	0,087
	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	4	28,6	80	56,7		
	HELLP sendromu	0	0,0	6	4,3		
	Eklampsi	0	0,0	3	2,1		

Tablo 16’da yoğun bakımda takip ihtiyacı gelişmesine göre hasta grupları karşılaştırıldı ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001). HELPP Sendromlu hastaların %83,3 ‘ünde, eklampsi hastalarının %66,7 ‘sinde postpartum yoğun bakımda takip ihtiyacı gelişti.

Tablo 16. Yoğun bakımda takip ihtiyacına göre hasta gruplarının sınıflandırılması

		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	HELLP sendromu	Eklampsi	X ²	p
	Yoğun bakımın yataş gereksinimi olanlar	1	28	5	2	36,681	0,001*
	%	1,6	33,3	83,3	66,7		

*Dağılım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı

5. dk. APGAR skorlarına göre hasta gruplarının sınıflandırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 17). Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunun ortalama APGAR skoru, sadece şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($9,32 \pm 1,2$ vs. $8,37 \pm 2,4$, $p < 0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 17. 5. dk. APGAR skoru ile hasta grupları arasındaki ilişki

	APGAR 5. dk.		
	Ort \pm ss	F	p
Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	$9,32 \pm 1,216^b$	2,675	0,049*
Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	$8,37 \pm 2,483^a$		
HELLP sendromu	$8,67 \pm 1,211$		
Eklampsi	$8,67 \pm 1,528$		

* Farklılık istatistiksel olarak anlamlı; a:0,05;Pots-hoc; Scheffe test, Tukey Test; Tamhane T2 test;

^a Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^b Şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^c HELLP grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı; ^d Eklampsi grubu ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların postpartum kan ürünü transfüzyonu ile hasta gruplarının kıyaslanmasında da istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edildi (Tablo 18). Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hasta oranı, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmazken ($p=0,13$), TDP ve Trombosit transfüzyonu alan hastaların oranı açısından grupların kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı ($p < 0,01$). HELLP sendromu tanılı hastalarda TDP ve Trombosit transfüzyonu alma oranı, diğer gruplarla kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,01$).

Tablo 18. Transfüzyon alan hastaların karşılaştırılması

		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi		Şiddetli özellik gösteren preeklampsi		HELLP sendromu		Eklampsi		X ²	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Eritrosit Transfüzyonu	Eritrosit transfüzyonu yapılanlar	1	1,6	9	10,7	0	0,0	0	0,0	5,653	0,13
TDP Transfüzyonu	TDP transfüzyonu yapılanlar	0	0,0	7	8,3	3	50,0	0	0,0	24,041	0,001*
Trombosit Transfüzyonu	Trombosit transfüzyonu yapılanlar	0	0,0	2	2,4	3	50,0	0	0,0	44,719	0,001*

*Dağılım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı

35 yaş üstü hastaların oranı gruplar arasında benzer saptandı (p=0,67) (Tablo 19). Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi hastalarının %20,6'sı, şiddetli özellik gösteren hasta grubunun %28,6'sı, HELLP sendromu hasta grubunun %16,7'si, eklampsi hasta grubunun da %33,3'ü 35 yaş üzerindedir.

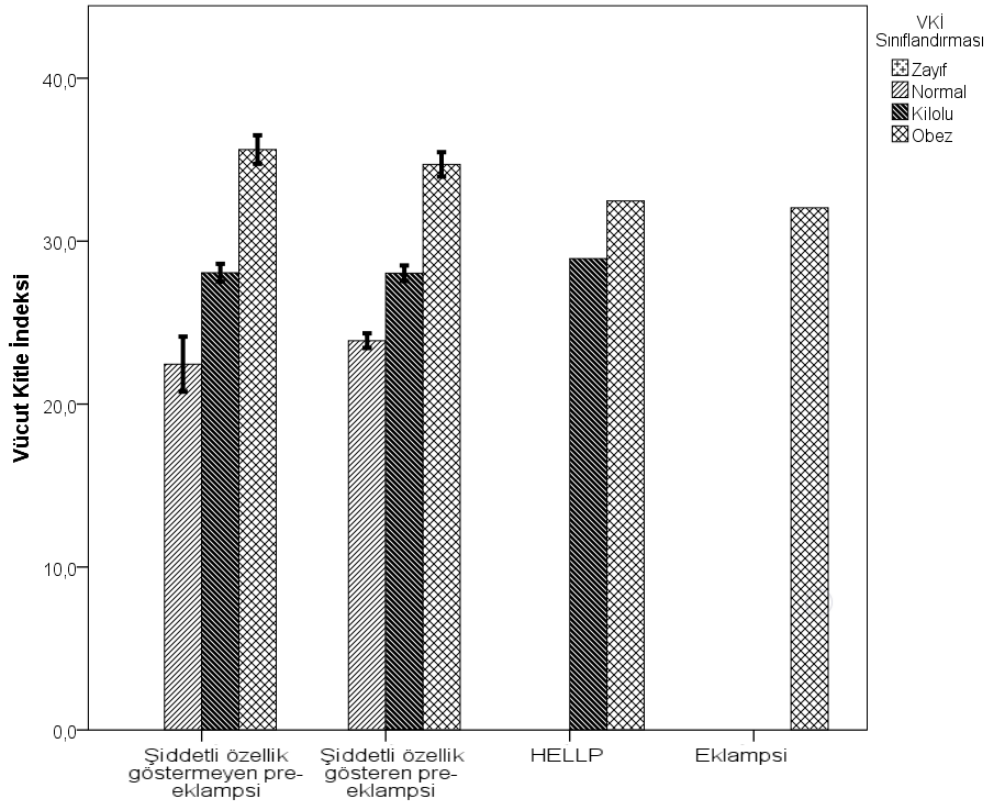
Tablo 19. 35 yaşa göre hasta gruplarının dağılımı

		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi		Şiddetli özellik gösteren preeklampsi		HELLP sendromu		Eklampsi		X ²	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Yaş grupları	35 ve altı	50	79,4	60	71,4	5	83,3	2	66,7	1,545	0,672
	35 yaş üstü	13	20,6	24	28,6	1	16,7	1	33,3		

*Dağılım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı

Hasta gruplarına göre VKİ oranları Şekil 1 de gösterilmekte olup, hastalar VKİ sınıflandırılmasına göre zayıf, normal kilolu, kilolu ve obez şeklinde literatüre uygun olarak sınıflandırıldı. Eklampsi hastalarından tamamı sınıflandırmaya göre obez idi. HELLP sendromlu hastalar arasında normal kilolu ve zayıf hasta yoktu. Şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen preeklampsi gruplarında ise VKİ'leri birbirine yakın olarak saptandı. En yüksek VKİ değerlerine sahip hastalar şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda yer aldı. Hasta grupları ile VKİ'lerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,946). Obezite oranları şiddetli özellik göstermeyen

preeklampsi grubunda %61,5, şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda %69,6, HELLP sendromu grubunda %50 ve eklampsi grubunda %100 olarak görüldü (Tablo 20).



Şekil 1. VKİ'ne göre hasta grupları

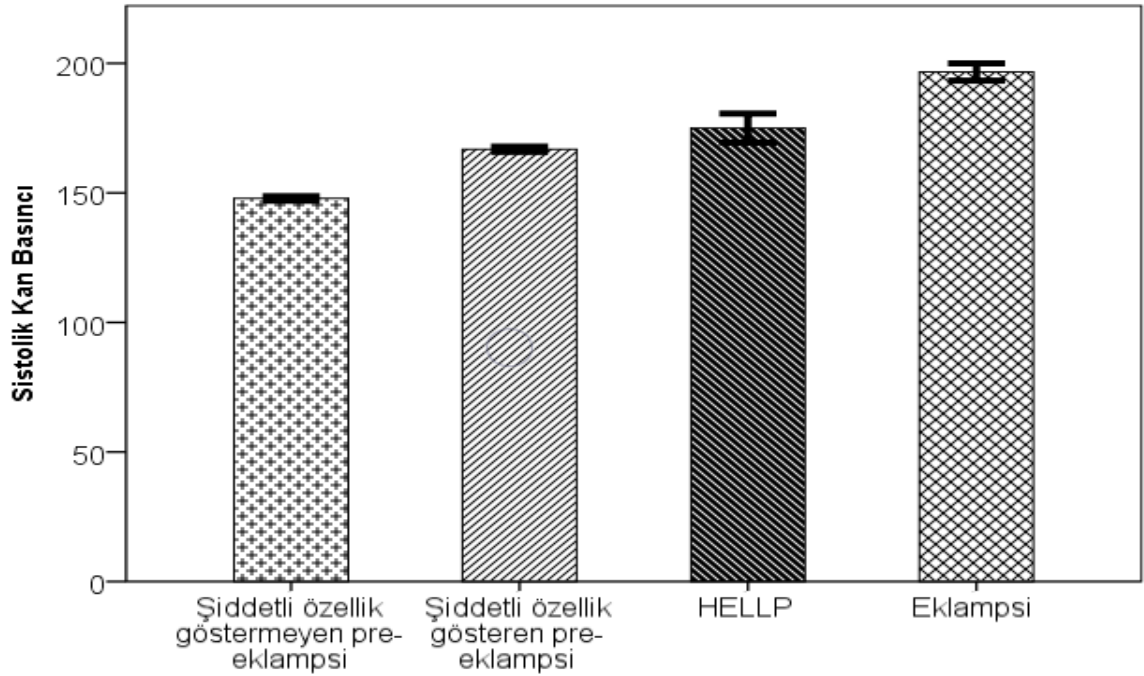
VKİ sınıflandırılması ve hasta gruplarının karşılaştırılmasının yüzdeler oranları ise Tablo 20' de gösterilmiştir.

Tablo 20. VKİ sınıflandırması ve hasta grupları

VKİ Sınıflandırması	Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi		Şiddetli özellik gösteren preeklampsi		HELLP sendromu		Eklampsi		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Zayıf	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,946
Normal	2	7,7	2	4,3	0	0,0	0	0,0	
Kilolu	8	30,8	12	26,1	1	50,0	0	0,0	
Obez	16	61,5	32	69,6	1	50,0	1	100,0	

Hasta gruplarının sistolik kan basıncına göre incelenmesinin yapıldığı Şekil 2 de görüldüğü üzere, en yüksek kan basıncı değerlerine eklampsi grubunda (ort=196,6±5,7) rastlandı. Arkasından HELLP sendromu tanılı hastalar (ort=175±13,7), şiddetli özellik

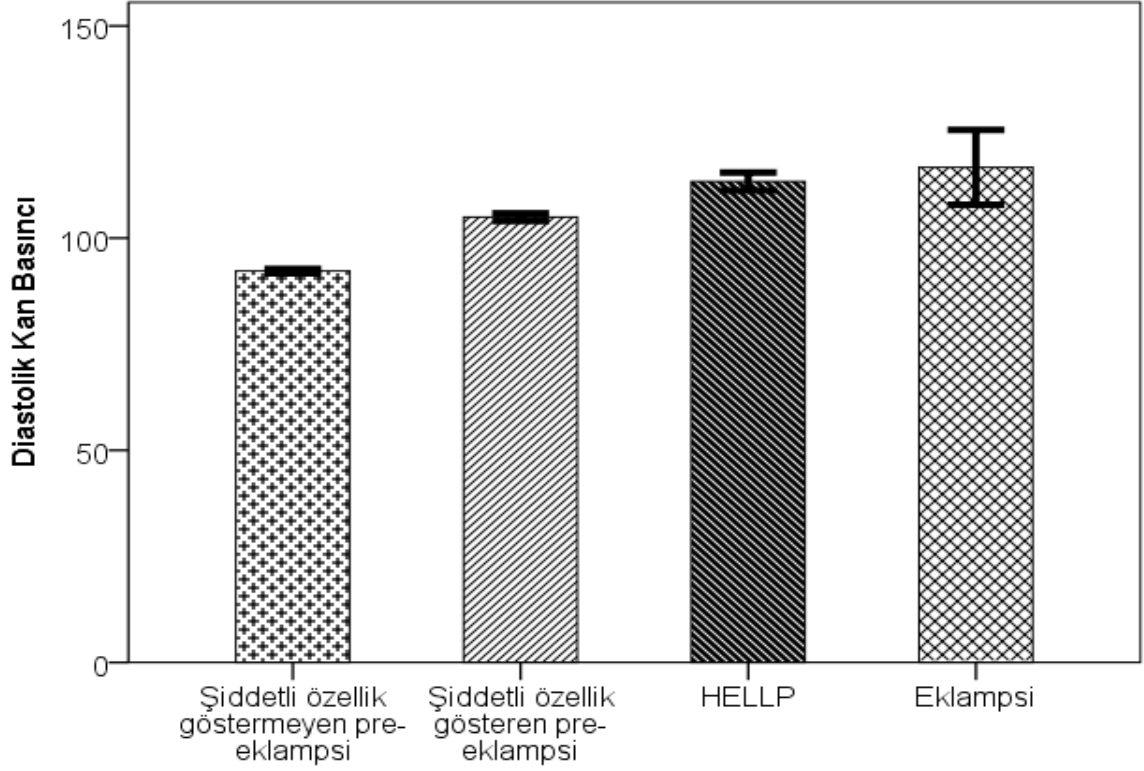
gösteren hasta grubu (ort=166,8±9,4) ve şiddetli özellik göstermeyen (ort=147,8±6,8) hasta grupları sıralandı. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından, grupların kendi arasında kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda, diğer tüm gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). Eklampsi grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında, sistolik kan basıncı değerlerinde, eklampsili hasta grubunda, her 3 gruba göre de istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$). HELLP sendromu hasta grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında, şiddetli özellik göstermeyen hasta grubuna göre, HELLP sendromu hasta grubunda sistolik kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).



Şekil 2. Sistolik kan basınçları ve hasta gruplarının karşılaştırılması

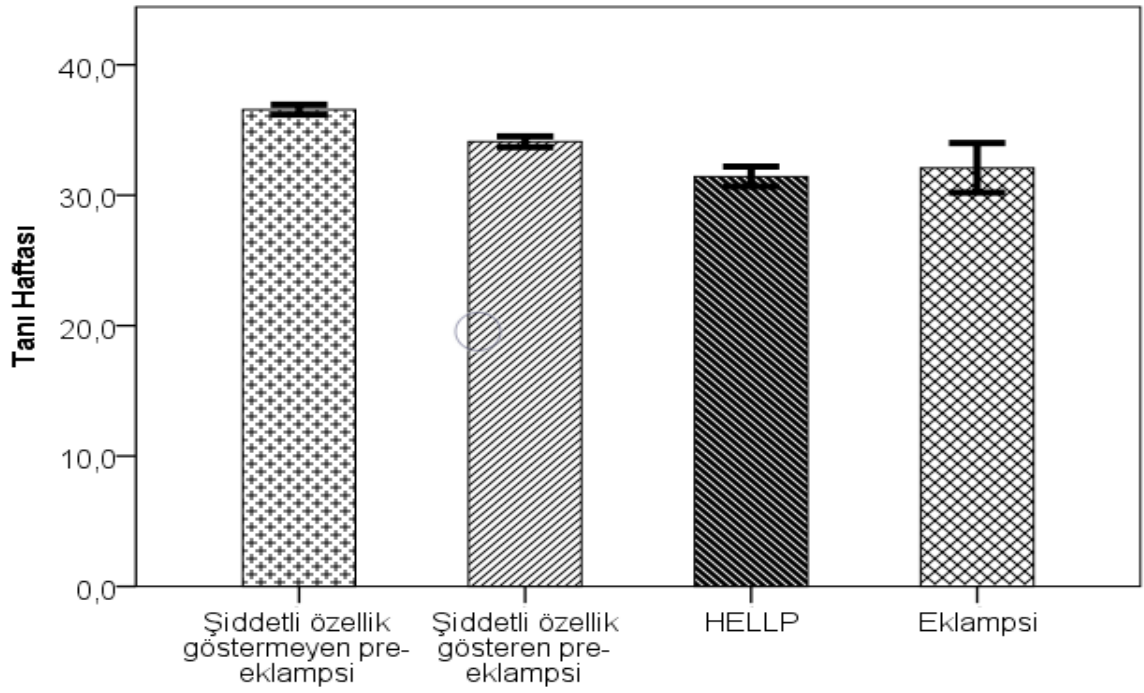
Hasta gruplarının diyastolik kan basınçları kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Şekil 3 de görüldüğü üzere, en yüksek diyastolik kan basıncı değerleri eklampsi grubunda (ort=116,6±15,2) saptandı. Bunu sırasıyla HELLP sendromu tanılı hastalar (ort=113,3±5,1), şiddetli özellik gösteren hasta grubu (ort=104,8±8,4) ve şiddetli özellik göstermeyen hasta grubu (ort=92,2±4) izledi. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda, diğer tüm gruplara göre diyastolik kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). HELLP sendromu grubunda, şiddetli özellik gösteren preeklampsi hasta grubuna göre, diyastolik kan basıncı değerleri, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Eklampsi grubunda ise, diyastolik kan basıncı değerleri, şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen preeklampsi hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$), ancak HELLP sendromlu hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

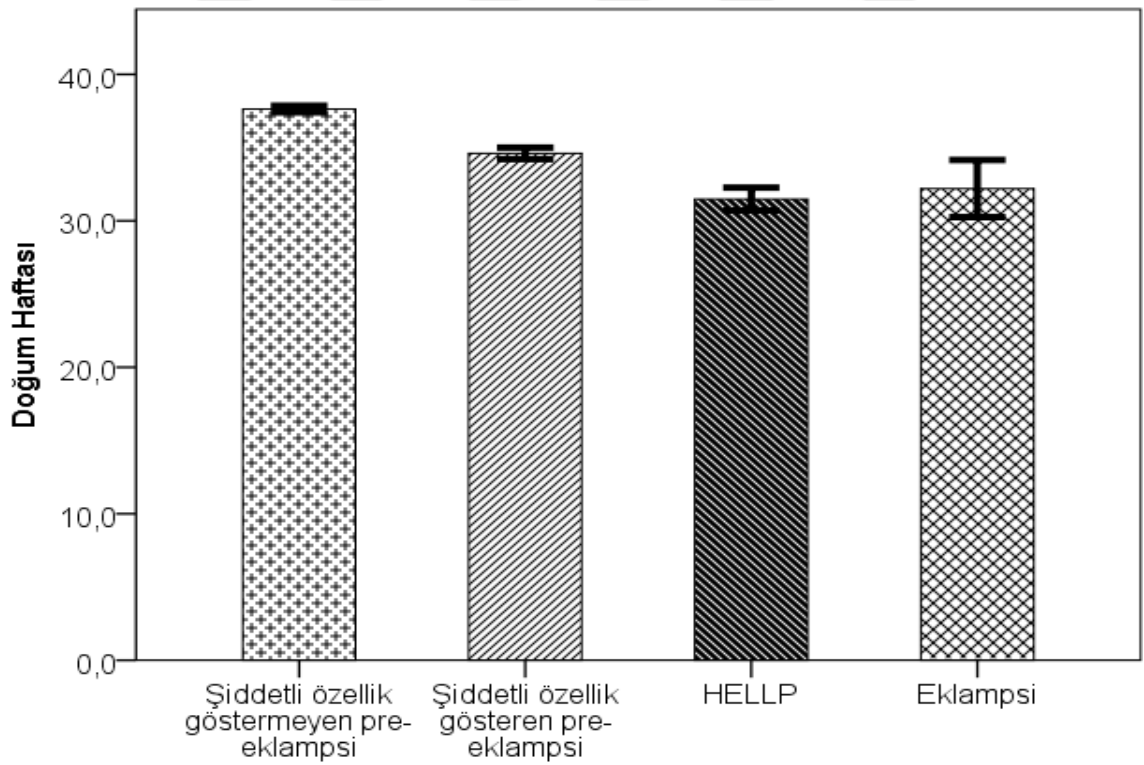


Şekil 3. Diyastolik kan basınçları ile hasta gruplarının karşılaştırılması

Hasta grupları ile tanı aldıkları haftalar kıyaslandığında, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunun daha geç haftalarda tanı aldığı ($ort=36,6 \pm 3$), şiddetli özellik gösteren preeklampsi ($ort=34,1 \pm 3,8$), HELLP sendromu ($ort=31,4 \pm 1,9$) ve eklampsi ($ort=32,1 \pm 3,3$) tanılı hastaların ise daha erken haftalarda tanı aldığı görülmektedir (Şekil 4). Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi hastalarının ortalama doğum haftası $37,6 \pm 1,8$ olarak belirlendi. Doğum haftaları ile hasta gruplarının karşılaştırılması Şekil 5’te gösterilmektedir.

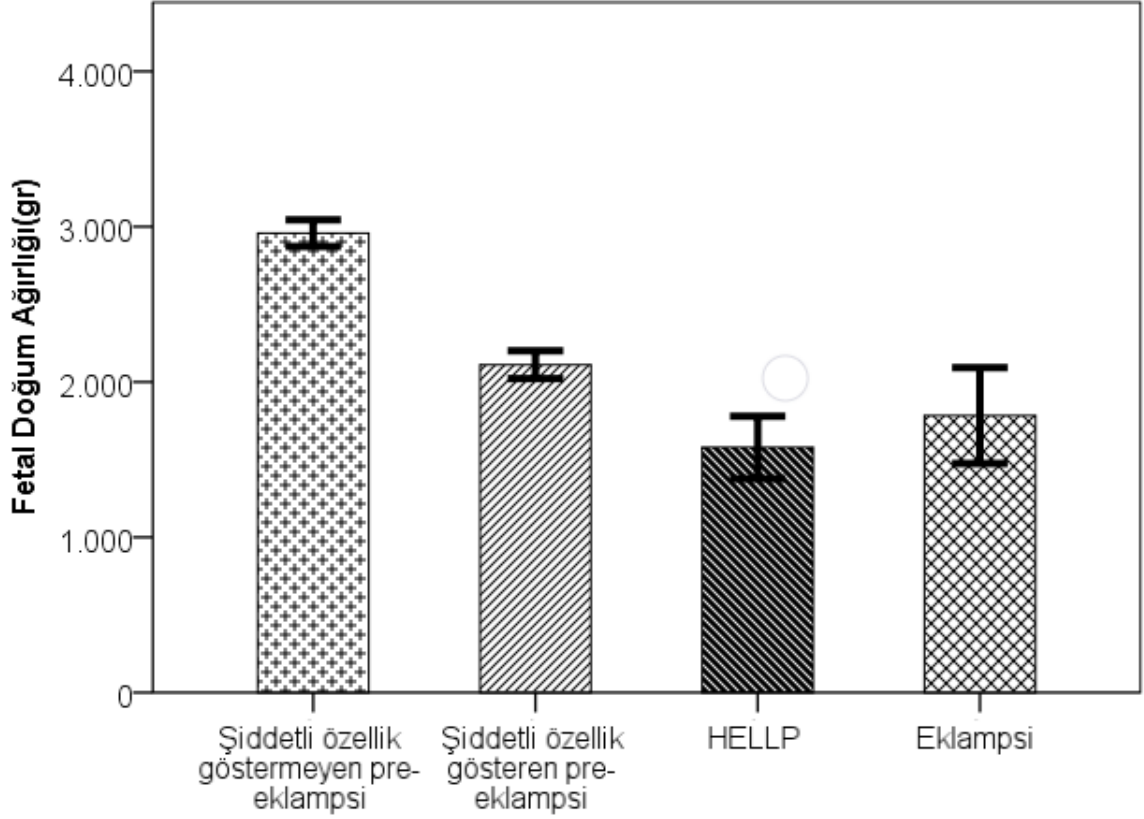


Şekil 4. Tanı haftalarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması



Şekil 5. Doğum haftalarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması

Fetal doğum ağırlıklarına göre hasta grupları karşılaştırıldığında en düşük doğum ağırlıklarına HELLP sendromu tanılı hastalardan doğan bebeklerin sahip olduğu ve genelde 2000 gr altında doğdukları görüldü. Eklampsili hastalarda da sonuçlar HELLP sendromlulara yakındı. En yüksek doğum ağırlıklarına sahip bebekler ise şiddetli özellik göstermeyen preeklampsili hastalardan doğanlardı (Şekil 6).



Şekil 6. Fetal doğum ağırlıklarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması

Maternal komplikasyon varlığına göre hasta gruplarının karşılaştırılmasında AST ve ALT yükseklikleri olan hastalarda komplikasyon gelişme olasılığı, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 21). Komplikasyon gelişen hastalarda ortalama AST değeri $141,18 \pm 127,021$, ortalama ALT değeri $118,64 \pm 115,523$ olarak bulundu. Komplikasyon gelişmeyen hasta grubunda ortalama AST değeri $44,26 \pm 112,771$, ortalama ALT değeri $38,77 \pm 115,097$ olarak bulundu. Yaş, gravida ve parite değerleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları, prenatal ve postpartum hemoglobin değerleri ve trombosit sayıları ile hasta grupları arasında ise, komplikasyon varlığı açısından, anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 21. Maternal komplikasyon varlığına göre demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Maternal komplikasyon varlığı		t	p
	Yok	Var		
	Ort ± ss	Ort ± ss		
Yaşı	30,15 ± 6,930	31,18±8,010	0,416	0,685
Gravida	2,96 ± 1,947	2,73±1,272	0,569	0,579
Parite	1,65 ± 1,656	1,45±1,293	0,478	0,641
Fetal Doğum Ağırlığı (gr)	2491,10±879,912	1906,36±581,038	3,074	0,008
Tanı Haftası	35,218±3,6166	33,318±3,8561	1,580	0,141
Sistolik Kan Basıncı	159,15±13,255	168,18±16,624	-1,759	0,106
Diastolik Kan Basıncı	99,57±9,171	107,73±13,297	-1,997	0,072
Postpartum Hemoglobin Değeri	11,039±1,3736	10,118±1,6916	1,761	0,106
Prenatal Hemoglobin Değeri	12,376±1,4908	11,209±2,7869	1,373	0,198
AST	44,26±112,771	141,18±127,021	2,456	0,031*
ALT	38,77±115,097	118,64±115,523	2,209	0,048*
Trombosit Sayısı	237645±78783	192636±154470	0,957	0,360

*Farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların sigara içme durumuna göre hasta gruplarının kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,62) (Tablo 22).

Tablo 22. Sigara içme durumuna göre hasta gruplarının karşılaştırılması

		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	HELLP sendromu	Eklampsi	p
Sigara içmeyenler	n	56	72	5	1	0,62
	%	88,9	85,7	83,3	33,3	
Sigara içenler	n	7	12	1	2	
	%	11,1	14,3	16,7	66,7	

Nulliparite durumlarına göre hastalar değerlendirildiğinde, dağılım açısından hasta gruplarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,22) (Tablo 23).

Tablo 23. Nulliparite durumlarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması

		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	HELLP sendromu	Eklampsi	p
Multipar	n	42	61	6	3	0,22
	%	66,7	72,6	100,0	100,0	
Nullipar	n	21	23	0	0	
	%	33,3	27,4	0	0	

Çalışmaya dâhil olan hastalardan %3,2 'si (5 hasta) in vitro fertilizasyon, %1,3 'ü (2 hasta) in utero inseminasyon, %95,5 'i (149 hasta) de spontan gebe kalmıştı. Gebe kalma yöntemlerine göre hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,99$) (Tablo 24).

Tablo 24. Gebe kalma yöntemine göre hasta gruplarının karşılaştırılması

		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	HELLP sendromu	Eklampsi	Toplam
Normal	n	60	80	6	3	149
	%	95,2	95,2	100,0	100,0	95,5
İn vitro fertilizasyon	n	2	3	0	0	5
	%	3,2	3,6	0	0	3,2
İn utero inseminasyon	n	1	1	0	0	2
	%	1,6	1,2	0	0	1,3

Hastalarda prematür doğum oranları karşılaştırıldığında; şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda prematür doğum oranı %27 (17 yenidoğan), şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda % 73,8 (62 yenidoğan), HELLP (6 yenidoğan) ve eklampsi (3 yenidoğan) hasta gruplarında ise bu oran %100 idi. HELLP ve eklampsi grupları ile diğer grupların karşılaştırılmasında, prematür doğum oranları, HELLP ve eklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$) (Tablo 25).

Tablo 25. Prematür doğum oranlarına göre hasta gruplarının karşılaştırılması

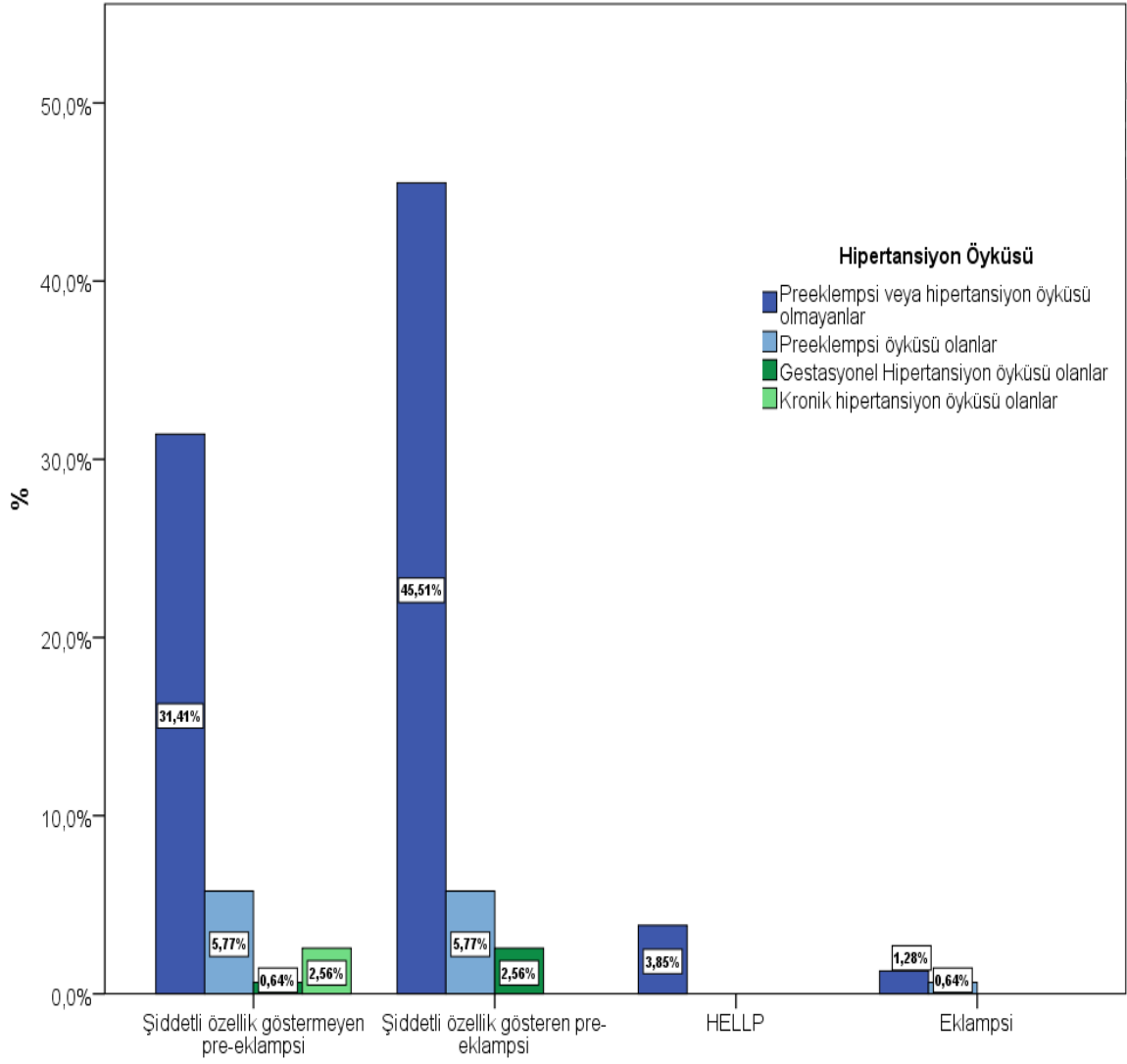
		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	HELLP sendromu	Eklampsi	p
Prematür	n	17	62	6	3	0,01*
	%	27,0	73,8	100,0	100,0	
Term	n	46	22	0	0	
	%	73,0	26,2	0	0	

HELLP sendromu grubundaki hastaların hiçbiri daha önce preeklampsi gebelik geçirmemişlerdi. Eklampsi grubun da ise preeklampsi öyküsü %33,3 oranında pozitif. Toplam hasta sayısının %12,2 'sinin özgeçmişinde preeklampsi öyküsü olduğunu, %3,2 'sinin gestasyonel hipertansiyon öyküsü olduğunu, %2,6 'sının kronik hipertansiyon öyküsü olduğunu saptadık. Parametreler kıyaslandığında hipertansif hastalık özgeçmişine sahip hastalarla, hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,34) (Tablo 26).

Tablo 26. Hipertansif hastalık özgeçmişine göre hasta gruplarının karşılaştırılması

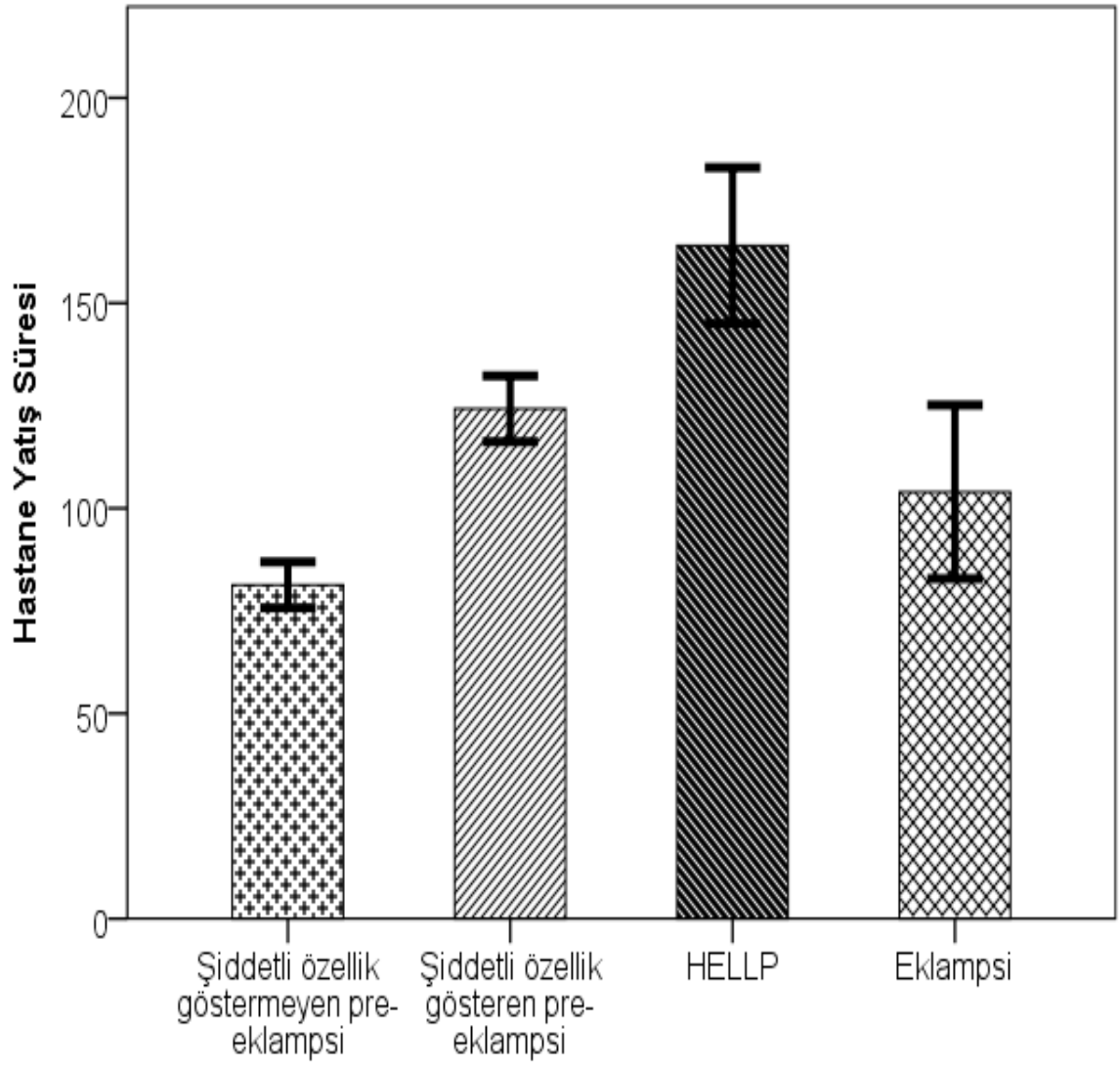
		Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi	Şiddetli özellik gösteren preeklampsi	HELLP sendromu	Eklampsi	Toplam	X ²	P
Hipertansiyon Öyküsü	Preeklampsi veya hipertansiyon öyküsü olmayanlar	n 49 % 77,8	n 71 % 84,5	n 6 % 100,0	n 2 % 66,7	n 128 % 82,1	10,078	0,344
	Preeklampsi öyküsü olanlar	n 9 % 14,3	n 9 % 10,7	n 0 % 0,0	n 1 % 33,3	n 19 % 12,2		
	Gestasyonel Hipertansiyon öyküsü olanlar	n 1 % 1,6	n 4 % 4,8	n 0 % 0,0	n 0 % 0,0	n 5 % 3,2		
	Kronik hipertansiyon öyküsü olanlar	n 4 % 6,3	n 0 % 0,0	n 0 % 0,0	n 0 % 0,0	n 4 % 2,6		

Hipertansif hastalık özgeçmişine göre hasta gruplarının karşılaştırılmasına dair grafik aşağıda verilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Hipertansif hastalık özgeçmişine göre hasta gruplarının karşılaştırılması

Hastanede yatış sürelerinin değerlendirilmesi ile hasta grupları karşılaştırıldığında en uzun süre hastanede yatış ortalamasına sahip grup HELLP sendromu tanılı gruptu (Şekil 8). En az süre ise klinik durumlarına uygun olarak, şiddetli özellik göstermeyen eklampsi grubunda saptandı.



Şekil 8. Hastanede Yatış süreleri ile hasta gruplarının karşılaştırılması

TARTIŞMA ve SONUÇ

Preeklampsi insidansı gebeliklerin %3 üne tekabül etmekle birlikte tüm hipertansif bozuklukların gebelikteki oranı da %5 ile %10 arasında değişmektedir (1). Eklampsi insidansı Birleşik Krallık' ta 2005 yılında 10.000 doğumda 2,7 (20), Kanada' da 2007 yılında 10.000 doğumda 5,7 (21), Danimarka, Norveç ve İsveç'te 1998-2000 yılları arasında 10.000 doğumda 5, Hollanda'da 10.000 doğumda 6, ABD'nde 1996-2004 yılları arasında 10.000 doğumda 8,2 (6) olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da preeklampsi görülme sıklığı %2,9, eklampsi görülme sıklığı %0,4 olarak bulunmuştur (176).

Kliniğimizde Ocak 2015- Aralık 2018 tarihleri arasında 5707 sayıda doğum gerçekleşti. Gebelikte görülen hipertansif hastalık oranını %2,7 (156 hasta) olarak saptadık. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi sıklığını %1,1 (63 hasta), şiddetli özellik gösteren preeklampsi sıklığını %1,47 (84 hasta), HELLP sendromu sıklığını %0,1 (6 hasta), eklampsi sıklığını %0,05 (3 hasta) olarak saptadık.

Çalışmamızda maternal yaş ile şiddetli özellik gösteren preeklampsi, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, HELLP sendromu ve eklampsili hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HELLP sendromlu hastaların şiddetli özellik gösteren preeklampsi ve eklampsi hastalarına göre daha yüksek maternal yaşa sahip olduğu sonucuna varılmış. Yine bu çalışmada gravida ve parite değerleri HELLP sendromunda yüksek olarak saptanmış. Sezaryenle doğum oranı ise eklampsi grubunda yüksek bulunmuş (177).Ancak biz çalışmamızda böyle bir fark saptamadık. Maternal yaş, gravida değerleri, parite değerleri ve doğum yöntemleri ile hasta gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$).

Shao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik öncesi VKİ yüksekliğinin preeklampsi açısından riski arttırdığı fakat preeklampsi alt grupları açısından bu riskin birbirine yakın olduğu belirtilmektedir (178). Bizim çalışmamızda da hipertansif gebe hasta grupları ile VKİ'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Obezite oranları şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda %61,5, şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda %69,6, HELLP sendromu grubunda %50 ve eklampsi grubunda %100 olarak görüldü.

Çalışmamızda HELLP sendromunun tanımında da bahsedildiği üzere, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni görülme sıklığı, HELLP sendromlu hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca maternal komplikasyonların

öngörülmesi açısından AST ve ALT yüksekliğinin de bir öngörü oluşturabileceği sonucuna vardık.

ABD kaynaklı bir çalışmada maternal komplikasyonlar açısından preeklampsi de 3 kat, eklampside 25 kat artış olduğu belirtilmektedir (179). Ülkemizde yapılan bir çalışma da preeklampsi tanılı gebelerde plasenta dekolmanı %10,5, DİC %7 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada eklamptik hastalarda dekolman oranı %37,5, DİC oranı %25 saptanmış, HELLP sendromunda ise plasenta dekolmanı %32, DİC %16 olarak bulunmuştur (180). Yine ülkemizde Azman ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışma da, ağır preeklampsi hastalarında; dekolman oranı %2,1, DİC %4,2, hemoraji %6,3 olarak bulunmuş. Aynı çalışmada eklamptik hastalarda dekolmana %25 oranında rastlandığı bildirilmiş. HELLP sendromlu hastalarda da DİC %28,5 oranında, ABY ise %14,2 oranında geliştiği bildirilmiş (181). Bizim çalışmamızda da şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda %1,6 oranında hemoraji gelişti. Şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda hemoraji %10,7, DİC %1,2, plasenta dekolmanı ise %3,6 oranında görüldü. HELLP sendromlu hastalarda %50 oranında DİC saptandı. Eklampsi grubunda ise %33,3 oranında hemoraji ve %33,3 oranında plasenta dekolmanı görüldü. Hemoraji gelişmesi açısından bakıldığında; şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda, HELLP sendromu grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (%10,7 vs. %0,0, p=0,013). Dekolman açısından bakıldığında; eklampsi grubunda, şiddetli özellik göstermeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (%33,3 vs. %0,0, p=0,005). Eklampsili hasta grubu ile şiddetli özellik gösteren hasta grupları, dekolman açısından karşılaştırıldığında da, eklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (%33,3 vs. %3,6, p=0,014). Eklampsili hasta grubu ile HELLP sendromu hasta grupları dekolman açısından karşılaştırıldığında da, eklampsili hasta grubunda dekolman görülme oranı istatistiksel olarak yüksek bulundu (%33,3 vs. %0,0, p=0,026). DİC açısından hasta grupları karşılaştırıldığında; HELLP sendromu grubunda, şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubuna göre DİC görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (%50,0 vs. %0,0, p<0,001). HELLP sendromu grubu ile şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu, DİC açısından karşılaştırıldığında da, HELLP sendromu grubunda DİC görülme oranı anlamlı derecede yüksek saptandı (%50,0 vs. %1,2, p<0,001). HELLP sendromu grubu ile eklampsi grubu karşılaştırıldığında da DİC görülme oranı HELLP sendromunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (%50,0 vs. %0,0, p<0,001). HELLP ve eklampsi hastalarında komplikasyon açısından hastaların

yakından takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık. Hastalarımızın hiçbirinde ABY, ARDS, İKK veya maternal mortalite gelişmedi.

Yine ABD tabanlı bir çalışma da bildirildiği üzere gebelik ölümlerinin %15' inden gebelikte görülen hipertansif hastalıklar sorumlu tutulmaktadır ve maternal mortalitenin en sık 2. sebebi oldukları bildirilmiştir (182). Türkiye'de ise bu hastalıklar maternal mortalitenin %25'ini oluşturmakta ve en önemli nedenler arasında ilk 3 sırada bulunmaktadır (183). Bizim çalışmamızdaki hastalar arasında herhangi bir maternal mortalite olayına rastlanmadı.

Yapılan bir çalışmada ağır preeklampsi ve eklampsi de erken neonatal mortalite oranları %13 olarak bildirilmiştir (184). Azman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erken neonatal ölüm oranları HELLP sendromlu hastalar arasında %28,5, ağır preeklampsi olarak nitelendirdikleri hastalar arasında da %4,3 olarak bildirilmiştir (181). Biz çalışmamız neticesinde erken neonatal ölüm ve intrauterin ölümü sadece şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda saptadık. Erken neonatal ölüm oranı bu hasta grubunda %4,8 iken intrauterin ölüm oranı %3,6 olarak belirledik. Perinatal komplikasyon olarak belirlediğimiz oligohidramniyoz, IUGR ve fetal distres görülme oranlarının hasta grupları arasında herhangi bir istatistiksel anlam ifade etmediğini gördük. 5. dk. APGAR skoru, şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($9,32 \pm 1,2$ vs. $8,37 \pm 2,4$, $p < 0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sibai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HELLP sendromlu hastalarda sezaryenle doğum oranının %63 ve 96 arasında değiştiğini bildirilmiştir (185). HELLP sendromunda bu oranı %40, preeklampsi ve eklampsi hasta gruplarında da bu oranı %70 civarında veren çalışmalar da mevcuttur (186). Azman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada preeklampside sezaryen ile doğum oranı %68, HELLP sendromunda %85,8 ve eklampside %100 olarak bulunmuştur (181). Bizim çalışmamızda ise şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda sezaryen oranı %83, şiddetli özellik gösteren hasta grubunda %95, HELLP sendromu ve eklampsi gruplarında ise %100 olarak saptadık. Bu yüksek oranların, kliniğimizin 3. basamak sağlık enstitüsü olarak hizmet vermesi, dolayısı ile gelen hastaların birçoğunun, klinik ve laboratuvar olarak kötü durumda olması nedeni ile çevre diğer hastanelerde takip ve tedavi edilemeyeceğinden, tarafımıza sevk edilmesi nedeni ile oluştuğunu düşündük.

HELLP sendromu grubundaki hastaların hiçbiri daha önce preeklampsili gebelik geçirmemişlerdi. Eklampsi grubun da ise preeklampsi öyküsü %33,3 oranında pozitif.

Toplam hasta sayısının %12,2 'sinin özgeçmişinde preeklampsi öyküsü olduğunu, %3,2 'sinin gestasyonel hipertansiyon öyküsü olduğunu, %2,6 'sının kronik hipertansiyon öyküsü olduğunu saptadık. Parametreler kıyaslandığında hipertansif hastalık özgeçmişine sahip hastalarla, hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,34$). Özgeçmişinde preeklampsi öyküsünün bulunmasının, literatürde preeklampsinin tekrar görülme olasılığını arttırdığı belirtilse de, hastalığın şiddeti üzerinde bir etkiye sahip olduğu yönünde anlamlı istatistiksel fark saptamadık.

Grupların 35 yaş üstü ve altı şeklinde sınıflandırılıp, hipertansif gruplara göre değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,67$). Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi hastalarının %20,6'sı, şiddetli özellik gösteren hasta grubunun %28,6'sı, HELLP sendromu hasta grubunun %16,7'si, eklampsi hasta grubunun da %33,3'ü 35 yaş üzerindedir.

Gebe kalma yöntemlerine göre hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,99$). Gebe kalma yönteminin hastalık şiddetini etkilemediği sonucuna vardık.

Çalışmamızda toplamda 25 hastaya (%16) postpartum kan ürünü transfüzyonu yapılması gerekti. TDP ve trombosit transfüzyon uygulamaları ile hasta grupları karşılaştırıldığında, HELLP sendromu ve eklampsi tanısı ile takip edilen hastalarda, TDP ve trombosit transfüzyonu alma oranında, anlamlı istatistiksel yükseklik saptadık. Bu tanılarla takip edilen hastaların, TDP ve trombosit transfüzyonu ihtiyacı gelişebileceği düşünülerek, daha dikkatli takip edilmesi gerektiği kanaatine vardık. Eritrosit transfüzyonu gereksinimi oranlarını, şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda yüksek saptadık (%10,7). Ayrıca bu grupta aynı oranda postpartum hemoraji gelişmişti (%10,7). Bu hastaların, kanama açısından yakın takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Nulliparite durumlarına göre hastalar değerlendirildiğinde, dağılım açısından hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,22$). Dolayısıyla nulliparitenin hastalık şiddetinin belirlenmesine yönelik bir parametre olarak kullanılmayacağı sonucuna vardık.

Hastanede yatış sürelerinin değerlendirilmesi ile hasta grupları karşılaştırıldığında en uzun süre hastanede yatış ortalamasına sahip grup, HELLP sendromu tanılı grup idi. Bu değerlendirme sonucunda, hastanede yatış süresini uzatan maternal komplikasyonlar açısından, bu grup hastaların yakın takibinin gerektiği sonucuna vardık. En az hastanede yatış süresi ise, klinik durumlarına uygun olarak, şiddetli özellik göstermeyen eklampsi grubunda saptadık.

Hastalarda prematür doğum oranları karşılaştırıldığında; şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubunda prematür doğum oranı %27 (17 yenidoğan), şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubunda % 73,8 (62 yenidoğan), HELLP (6 yenidoğan) ve eklampsi (3 yenidoğan) hasta gruplarında ise bu oran %100 idi. HELLP ve eklampsi grupları ile diğer grupların karşılaştırılmasında, prematür doğum oranları, HELLP ve eklampsi grubunda, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Postpartum yoğun bakım yatış ihtiyaçları ele alındığında ise HELLP sendromu tanılı hastaların %83,3 'ünün, eklampsi hastalarının da %66,7 'sinin doğum sonrası yoğun bakım ihtiyacı geliştiğini gördük. Dolayısıyla bu iki hasta grubunun doğumunun mutlaka yoğun bakım ünitesi olan bir merkezde gerçekleştirilmesi sonucuna vardık. Ayrıca bu hasta gruplarında fetal ağırlık ve doğum haftası verilerinin diğer hasta gruplarına göre daha düşük değerlere sahip olduğu görüldüğünden, perinatal mortalite ve morbiditenin öngörülerek hastaların uygun merkezlerde takip ve tedavi edilmesi gerektiğini saptadık.

Hastaların sigara içme durumuna göre hasta gruplarının kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,62$). Dolayısıyla sigara içmenin hastalık şiddetinin belirlenmesine yönelik bir parametre olarak kullanılamayacağı sonucuna vardık.

Sonuçta gebeliğin hipertansif hastalıkları hem fetal hem de maternal mortalite ve morbidite oranları yüksek seyreden bozukluklardır. Kliniğimizde maternal mortalite saptanmaması, hastanemizin 3. Basamak bir hastane olması, kan ve kan ürünleri için bir kan merkezimiz bulunması ve 3. Basamak yoğun bakım ünitemizin olması ile açıklanabilir. dolayısıyla kliniğimizin sonuçları, gebelikteki hipertansif hastalığa sahip gebelerin 3. Basamak yoğun bakım ünitesine ve kan merkezine sahip hastanelerde, takip edilmesi gerekliliğini desteklemektedir. AST ve ALT yüksekliği olan hastalarda maternal komplikasyon gelişme oranının daha yüksek bulunması, bu hasta grubunun yoğun bakım ünitesinde takibinin, maternal morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından faydalı olacağını düşündürmektedir. Şiddetli özellik gösteren preeklampsi, HELLP sendromu ve eklampsi gruplarında prematür doğum oranının yüksek olması, günümüzde gebeliğin hipertansif hastalıklarının prematür doğumun önemli sebeplerinden biri olduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Jennifer A. Hutcheon PSLMSJM. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive,doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006: Elsevier Ltd.; 2011.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22.
3. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension* 2008; 52: 818–827.
4. McCowan LM, Buist RG, North RA & Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 123–129.
5. Rey E & Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 410–416.
6. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J et al. Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008; 21: 521–526.
7. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J et al. Risk factors for pre-eclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Uni.
8. Klemmensen AK, Olsen SF, Wengel CM et al. Diagnostic criteria and reporting procedures for pre-eclampsia: a national survey among obstetrical departments in Denmark. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 41–45.
9. Saudan P, Brown MA, Buddle ML & Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1177–1184.
10. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 66–71.

11. Jaimey M. Pauli MJTRM. Preeclampsia Short-term and Long-term Implications, *Obstet Gynecol Clin N Am* 42 (2015) 299–313, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2015.01.007>; 2015.
12. Roberts JM & Gammill HS. Pre-eclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005; 46: 1243–1249.
13. Roberts JM & Hubel CA. The two stage model of pre-eclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30(suppl. A): S32– S37.
14. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 242–246.
15. Sibai BM & Stella CL. Diagnosis and management of atypical pre-eclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 481. e1–481.e7.
16. Eric A P Steegers PvDJDRP. Pre-eclampsia, *Lancet* 2010; 376: 631–44, DOI:10.1016/S0140-.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. 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.
18. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruption placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic 312 Pauli & Repk.
19. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 2000;96:849–60.
20. Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 2007; 114: 1072–1078.
21. Liu S, Joseph KS, Bartholomew S et al. Temporal trends and regional variations in severe maternal morbidity in Canada, 2003 to 2007. *J Obstet Gynecol Canada* 2010; 32: 847–855.

22. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–137.
23. Douglas KA & Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994; 309: 1395–1400.
24. Altman D, Carroli G, Duley L et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–1890.
25. Kullberg G, Lindeberg S & Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 13–21.
26. Anonymous. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455–1463.
27. Lydon-Rochelle MT, Holt VL, Cardenas V et al. The reporting of pre-existing maternal medical conditions and complications of pregnancy on birth certificates and in hospital discharge data. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 125–134.
28. Hernandez-Diaz S, Toh S & Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b2255.
29. Kuklina EV, Ayala C & Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1299–1306.
30. Stone P, Cook D, Hutton J et al. Measurements of blood pressure, oedema and proteinuria in a pregnant population of New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 32–37.
31. Khan KS, Wojdyla D, Say L et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066–1074.
32. Dahlstrom BL, Engh ME, Bukholm G & Oian P. Changes in the prevalence of pre-eclampsia in Akershus County and the rest of Norway during the past 35 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 916–921.
33. Rudra CB & Williams MA. Monthly variation in pre-eclampsia prevalence:

- Washington State, 1987–2001. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18: 319–324.
34. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER et al. Pre-eclampsia and preterm birth subtypes in Nova Scotia, 1986 to 1992. *Am J Perinatol* 1997; 14: 17–23.
 35. Phillips JK, Bernstein IM, Mongeon JA et al. Seasonal variation in pre-eclampsia based on timing of conception. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1015–1020.
 36. Kaaja R, Kinnunen T & Luoto R. Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland. *Eur Heart J* 2005; 26: 44–50.
 37. Creasy RK. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice: Expert Consult Premium Edition*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
 38. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(7491):565.
 39. Barton J, Sibai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008;112(2):359–72.
 40. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14(3):368.
 41. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 2010;24(2): 104–10.
 42. Mogren I, Hogberg U, Winkvist A & Stenlund H. Familial occurrence of pre-eclampsia. *Epidemiology* 1999; 10: 518–522.
 43. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316: 1343–1457.
 44. Hartikainen AL, Aliharmi RH & Rantakillo PT. A cohort study of epidemiologic associations and outcomes of pregnancies with hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy* 1998; 17: 31–41.

45. Robillard PY, Hulseley TC, Alexander GR et al. Paternity patterns and risk of pre-eclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol* 1993; 24: 1–12.
46. Skjaerven R, Wilcox AJ & Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of pre-eclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346: 33–38.
47. Dekker G & Robillard PY. The birth interval hypothesis—does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 245–251.
48. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002; 359: 673–674.
49. Ros HS, Cnattingius S & Lipworth L. Comparison of risk factors for pre-eclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1062–1070.
50. McCowan LM, Buist RG, North RA & Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 123–129.
51. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555–559.
52. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146–1150.
53. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 11: 2060–2068.
54. Murakami S, Saitoh M, Kubo T et al. Renal disease in women with severe pre-eclampsia or gestational proteinuria. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 945–949.
55. Sibai B, Dekker G & Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785–799.
56. England L & Zhang J. Smoking and risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Front Biosci* 2007; 12: 2471–2483.

57. Wikstrom AK, Stephansson O & Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and pre-eclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 2010; 55: 1254–1259.
58. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R & Leet T. Recurrence of pre-eclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 55.e1–55.e7.
59. McDonald SD, Best C & Lam K. The recurrence risk of severe de novo pre-eclampsia in singleton pregnancies: a populationbased cohort. *BJOG* 2009; 116: 1578–1584.
60. Boggess KA, Lieff S, Murtha AP et al. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 227–231.
61. Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S et al. Intrauterine growth restriction, pre-eclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res* 2003; 54: 20–25.
62. Ela Eker, Melih Şahin: Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım, *Sted* 2002; 11: 7.
63. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330: 576–80.
64. Widmer M, Villar J, Benigni A, et al. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systemic review. *Obstet Gynecol* 2007;109: 168–80.
65. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1240–6.
66. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. In: *Obstetrics and Gynecology Annual*, ed Wynn RM. New York: Appleton-Century-Crofts, 1972: 177–91.
67. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006; 27: 939–58.

68. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 2001; 16: 2593–97.
69. Trogestad L, Magnus P, Moffett A, Stoltenberg C. The effect of recurrent miscarriage and infertility on the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2009; 116: 108–13.
70. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial vascularity measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2006; 21: 1612–1.
71. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006; 12: 1065–74.
72. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 88–95.
73. Le Bouteiller P, Pizzato N, Barakonyi A, Solier C. HLA-G, preeclampsia, immunity and vascular events. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 219–34.
74. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta* 2007; 28 (suppl A): 51–56.
75. Burton GJ, Jauniaux E, Watson AL. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 718–24.
76. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 342–52.
77. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000; 157: 2111–22.
78. Pijnenborg R, Brosens I. Deep trophoblast invasion and spiral artery remodelling. In: Pijnenborg R, Brosens I, Romero R, eds. *Placental bed disorders: basic science and its*

translation to obstetrics. Cambridge: Cambridge University Press 2010: 97–107.

79. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the Prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742–49.
80. Burton GJ. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function. *J Anat* 2009; 215: 27–35.
81. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta* 2009; 30 (suppl A): 43–48.
82. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 747–55.
83. Brosens JJ, Parker MG, McIndoe A, Pijnenborg R, Brosens IA. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 615.
84. Haig D. Altercation of generations: genetic conflicts of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 226–32.
85. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499–506.
86. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51: 970–75.
87. Redman CWG, Sargent IL, Roberts JM. Immunology of normal pregnancy and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Amsterdam: Academic Press, Elsevier, 2009: 129–42.
88. Karumanchi SA, Stillman IE, Lindheimer MD. Angiogenesis and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's hypertensive disorders*

- in pregnancy. Amsterdam: Academic Press, Elsevier, 2009: 87–103.
89. Koga K, Osuga Y, Tajima T, et al. Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole. *Fertil Steril* 2009; published online March 6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.02.015.
 90. Kanter D, Lindheimer MD, Wang E, et al. Angiogenic dysfunction in molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 184. e1–5.
 91. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009; 30 (suppl A): 38–42.
 92. Myers J, Mires G, Macleod M, Baker P. In preeclampsia, the circulating factors capable of altering in vitro endothelial function precede clinical disease. *Hypertension* 2005; 45: 258–63.
 93. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: 763–71.
 94. Buimer M, Keijser R, Jebbink JM, et al. Seven placental transcripts characterize HELLP-syndrome. *Placenta* 2008; 29: 444–53.
 95. Wikstrom AK, Larsson A, Akerud H, Olovsson M. Increased circulating levels of the antiangiogenic factor endostatin in early-onset but not late-onset preeclampsia. *Reprod Sci* 2009; 16: 995–1000.
 96. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30 (suppl A): 32–37.
 97. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006; 113: 580–89.
 98. Zusterzeel PL, Peters WH, Burton GJ, Visser W, Roelofs HM, Steegers EA. Susceptibility to pre-eclampsia is associated with multiple genetic polymorphisms in maternal biotransformation enzymes. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63: 209–13.
 99. Stone CD, Diallo O, Shyken J, Leet T. The combined effect of maternal smoking and

- obesity on the risk of preeclampsia. *J Perinat Med* 2007; 35: 28–31.
100. Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses* 2005; 64: 17–27.
 101. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens* 2008; 21: 943–47.
 102. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. *Williams obstetrics*. 23rd ed. Toronto: McGraw Hill Medical, 2010 [chapter 34].
 103. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:500–7.
 104. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:303–9.
 105. Von Dadelszen P, Menzies JM, Payne B, et al. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:152–7.
 106. North RA, McCowan LM, Dekker GA. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011;342:d1875.
 107. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178(6):701–11.
 108. Audibert F, Boucoiran I, An N, et al. Screening for preeclampsia using firsttrimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:383.e1–8.
 109. Goetzinger KR, Odibo AO. Screening for abnormal placentation and adverse pregnancy outcomes with maternal serum biomarkers in the second trimester. *Prenat*

Diagn 2014;34:635–41.

110. Martin A, Krishna I, Martina B, et al. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenat Diagn* 2014;34:685–91.
111. Milne F, Redman C, Walker J, et al. Assessing the onset of preeclampsia in the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ* 2009; 339: 626–28.
112. Magee LA, Helewa ME, Moutquin JM, et al. SOGC guidelines; diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30 (suppl): 1–48.
113. Chung Y, de Greeff A, Shennan A. Validation and compliance of a home monitoring device in pregnancy: Microlife WatchBP Home. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28: 348–59.
114. Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 366–69.
115. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 625.
116. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;116(2):402–14.
117. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1–3.
118. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351–6.
119. Trivedi NA. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J*

Postgrad Med 2011;57:91–5.

120. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1319–32.
121. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):191–8.
122. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):191–8.
123. Cahill AG, Macones GA, Odibo AO, et al. Magnesium for seizure prophylaxis in patients with mild preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;110:601–7.
124. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):470–5.
125. Menzies J, Magee LA, Li J, et al, for the Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk (PIERS) Study Group. Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 121–27.
126. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533–38.
127. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Cote AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28: 312–47.
128. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003106.
129. Gaugler-Senden IP, Huijssoon AG, Visser W, Steegers EA, de Groot CJ. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation. Audit in a tertiary referral center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 216–21.
130. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens

for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006764.

131. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P & Saunders LD. Association of pre-eclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 148–155.
132. Rasmussen S & Irgens LM. Fetal growth and body proportion in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 575–583.
133. Mbah AK, Alio AP, Marty PJ et al. Pre-eclampsia in the first pregnancy and subsequent risk of stillbirth in black and White gravidas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 165–169.
134. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G & Novelli GP. Early and late pre-eclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52: 873–880.
135. Ness RB & Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of pre-eclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1365–1370.
136. Von Dadelszen P, Magee LA & Roberts JM. Subclassification of pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 143–148.
137. Chen XK, Wen SW, Smith G et al. Pregnancy-induced hypertension is associated with lower infant mortality in preterm singletons. *BJOG* 2006; 113: 544–551.
138. Piper JM, Langer O, Xenakis EM et al. Perinatal outcome in growth-restricted fetuses: do hypertensive and normotensive pregnancies differ? *Obstet Gynecol* 1996; 88: 194–199.
139. Goland RS, Tropper PJ, Warren WB et al. Concentrations of corticotrophin-releasing hormone in the umbilical-cord blood of pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 1227–1230.
140. Gould JB, Gluck L & Kulovich MV. The relationship between accelerated pulmonary maturity and accelerated neurological maturity in certain chronically stressed

- pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 181–186.
141. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993; 68: 495–532.
142. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92.
143. Wilcox AJ. On the importance—and the unimportance—of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1233–1241.
144. Yudkin PL, Wood L & Redman CW. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. *Lancet* 1987; 1: 1192–1194.
145. Joseph KS. Exegesis of effect modification: biologic or spurious? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23: 417–420.
146. Joseph KS, Liu S, Demissie K et al. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003; 3: 3.
147. Confidential Inquiry into Maternal and Child Health. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2003–2005 2007. London.
148. Public Health Agency of Canada. Canadian Perinatal Health Report, 2008 Edition 2008. Ottawa.
149. Loverro G, Pansini V, Greco P et al. Indications and outcome for intensive care unit admission during puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 195–198.
150. Ananth CV, Savitz DA & Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 309–318.
151. Hogberg V, Rasmussen S & Irgens LM. The effect of smoking and hypertensive disorders on abruptio placentae in Norway 1999-2002. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 304–309.

152. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR et al. Trends in fetal and infant survival following pre-eclampsia. *JAMA* 2006; 296: 1357–1362.
153. Villar J, Carroli G, Wojdyla D et al. Pre-eclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921–931.
154. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1549–1553.
155. Friedman SA, Schiff E, Kao L & Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1785–1788. discussion 8–92.
156. Vestergaard M, Basso O, Henriksen TB et al. Pre-eclampsia and febrile convulsions. *Arch Dis Child* 2003; 88: 726–727.
157. McElrath TF, Allred EN, Boggess KA et al. Maternal antenatal complications and the risk of neonatal cerebral white matter damage and later cerebral palsy in children born at an extremely low gestational age. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 819–828.
158. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST et al. Pre-eclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 950–955.
159. Long PA, Abell DA & Beischer NA. Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 13–18.
160. Ferreira I, Peeters LL & Stehouwer CD. Pre-eclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence. *J Hypertens* 2009; 27: 1955–1959.
161. Wu CS, Sun Y, Vestergaard M et al. Pre-eclampsia and risk for epilepsy in offspring. *Pediatrics* 2008; 122: 1072–1078.
162. Wu CS, Nohr EA, Bech BH et al. Health of children born to mothers who had pre-eclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 269.e1–269.e10. J.A.

163. Hutcheon et al. / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 25 (2011) 391–403.
164. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009; 40: 1176–1180.
165. Trostad L, Skrandal A, Stoltenberg C et al. Recurrence risk of pre-eclampsia in twin and singleton pregnancies. *Am J Med Genet A* 2004; 126A: 41–45.
166. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(5 Pt 1):1408.
167. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3):723.
168. Bramham K, Briley AL, Seed P, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):512.e1.
169. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD & Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
170. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD et al. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 961–970.
171. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1815–22.
172. Aukes A, De Groot J, Wiegman M, et al. Long-term cerebral imaging after preeclampsia. *BJOG* 2012;119:1117–22.
173. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R et al. Pre-eclampsia and subsequent risk of cancer: update from the Jerusalem Perinatal Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;

200: 63.e1–63.e5.

174. Terry MB, Perrin M, Salafia CM et al. Pre-eclampsia, pregnancy-related hypertension, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1007–1014.
175. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm.*
176. Büyükören A. Turfanda A., Gebelik toksikozu görülme sıklığı ve mortalitesi, *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1992;23:581-585.
177. Yıldırım G GKAHGABMCY. Comparison of perinatal and maternal outcomes of severe preeclampsia, eclampsia, and HELLP Syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2011 Jun 1;12(2):90-6. doi: 10.5152/jtgga.2011.22. eCollection 2011. PubMed PMID: 24591969; PubMed Central PMCID: PMC3939113.
178. Shao Y QJHHMBDWHXCHLXLLWDTZXSZNMXXQWLQZY. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Dec 1;17(1):400. doi:10.1186/s12884-017-1567-2. PubMed PMID: 29191156; PubMed Central PMCID:PMC5709979.
179. Zhang J. Meikle S. Trumble A. Severe maternal morbidity associated hypertensive disorders in pregnancy in the United States.*Hypertens Pregnancy* 2003;22(2):203-12.
180. Kesim M , Erdemir M, Kaya İ ,Karlık İ , Aydemir A. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularında maternal-perinatal morbidite ve mortalite.*Perinatoloji Dergisi* 2001;Vol (9),No;2:116-120.
181. Azman G. P Dr, Kliniğimizde 2004-2009 yılları arasında doğum yapmış olan preeklampsi vakalarının retrospektif değerlendirilmesi ve MPV değerinin preeklampsi şiddetini öngörmedeki yeri, İstanbul, Haziran 2009, http://212.174.46.149/w/tez/pdf/kadin_hast/dr_.
182. Longo SA, Dola CP, Pridjian G.Preeclampsia and eklampsia revisited.*South Med J* 2003 Sep;96(9):891-9.
183. Erden AC,Yayla M.Preeklampsi ve eklampside maternal fetal morbidite ve

mortalite.Perinatoloji Dergisi 1993,1:24-30.

184. Aali BS,Ghafoorian J, Mohamad Alizadeh S.Severe preeklampsia and eklampsia İn Kerman,Iran:complications and outcomes.Med Sci Monit 2004;10:163-7.

185. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E.Agressive versusu expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks gestation:a randomized controlled trial.Am J Obstet Gynecol 1994;171:818-22.

186. Oral B,Özden S, Kuyumcuoğlu U.Kliniğimizde gözlemlenen Hellp olgularının analizi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 199;13:52–56.



EKLER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	2015-2018 Yılları Arasında Kliniğimizde Doğum Yapmış Preeklampsi Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	354


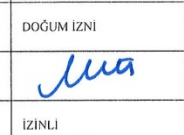

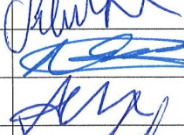
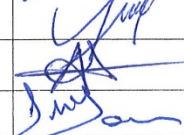
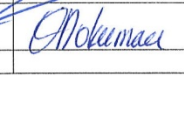



ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aşağı Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Alev ÖZER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
- Dosya kullanılarak yapılan arşiv taraması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	


Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Can ACIPAYAM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
		BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
		OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
		ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>								
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, Arşiv İzni							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 07	Tarih: 12.09.2018	Oturum:2018/16						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Can ACIPAYAM							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
BAŞKAN Doç. Dr. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sezen KOÇARSLAN Üye	Tıbbi Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	DOĞUM İZNI
Doç. Dr. Mete GÜLER Üye	Göz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nâzihan BİLAL Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZINLI
Dr.Öğr. Üyesi Güzem ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Aysegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğt.Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSU Pazarek MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sultan Mehmet YAMAN Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH(VARSA)									

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı; Doç.Dr. Can ACIPAYAM
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaldır.

güven anslan-tez

ORJINALLIK RAKORU

%5

BENZERLIK ENDEKSİ

%5

İNTERNET
KAYNAKLARI

%3

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEMLERİ

EFFİSİT KAYNAKLAR

1	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
2	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<%1
3	adikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
5	webftp.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<%1
7	www.turkbiyofizik.com İnternet Kaynağı	<%1
8	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
9	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<%1
10	readgur.com İnternet Kaynağı	<%1
11	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
12	www.ulusalhemsirelikkongresi2017.org İnternet Kaynağı	<%1
13	www.joeionline.org İnternet Kaynağı	<%1
14	Çiğdem YAYLA ABİDE, Fisun VURAL. "Gestational Intrahepatic Cholestasis: Etiology, Maternal Outcome, Fetal Outcome and Management", Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences, 2017 Yayın	<%1
15	Submitted to Xiamen University Öğrenci Ödevi	<%1
16	teknolojikarastirmalar.com İnternet Kaynağı	<%1
17	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<%1
18	trdocs.org İnternet Kaynağı	<%1

19	Selma Sallman, Evren Odyakmaz Demirsoy, Nilgün Bilen, Zeynep Cantürk, Aysun Şikar Aktürk, Dilek Bayramgürler, Rebiay Kiran. "Insulin resistance and metabolic syndrome in female androgenetic alopecia", <i>TURKDERM</i> , 2015 Yayın	<% 1
20	www.turkosteoporozdergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", <i>Turkish Journal of Biochemistry</i> , 2015 Yayın	<% 1
22	tipnew.maltepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
23	DURMAZ, Ceyda and ARSLAN, Perihan. "Toplumda Hipertansiyon ve Kan Basıncını Etkileyen Etmenler", <i>Türkiye Diyetisyenler Derneği</i> , 2017. Yayın	<% 1
24	AY, Asime and TANRIVERDİ, Belkıs. "Koronar arter cerrahisinde desflurane anestezisinin miyokardiyal korumaya olan etkisinin sevoflurane ile karşılaştırılması", <i>Logos Yayıncılık</i> , 2012. Yayın	<% 1
25	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart	



	University Öğrenci Ödevi	<% 1
26	www.tard.gen.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	www.firattipdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
28	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
29	www.newwsa.com İnternet Kaynağı	<% 1
30	NİSARİ, Mustafa, MUHTAROĞLU, Sabahattin, SARAYMEN, Burak, ÇAĞLI, Fulya and ÜSDAL, Muzaffer. "KAYSERİ VE YÖRESİNDEKİ SAĞLIKLI VE PREEKLAMPTİK GEBELERDE ANNE VE KORD PLAZMASINDA ESER ELEMENT (ÇİNKO, BAKIR, MAGNEZYUM) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ", <i>Fırat Üniversitesi</i> , 2016. Yayın	<% 1
31	SARGIN, Mehmet Akif, ASAR CANAZ ² , Emel, GEDİKBAŞI ³ , Ali, TOZKIR, Hilmi and CEYLAN ³ , Yavuz. "Preeklampside Genetik Trombofilik Belirteçler", <i>Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi</i> , 2012. Yayın	<% 1

32	diclemedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
33	istanbul.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	dSPACE.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
35	yogunbakimdergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
36	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
37	oidb.ksu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
38	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<% 1
39	www.bdhd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
40	www.hospital.kasugai.aichi.jp İnternet Kaynağı	<% 1
41	artemisonline.net İnternet Kaynağı	<% 1
42	DURAMAZ BURSAL, Burcu, BİLGİN, Leyla, SALİHOĞLU, Özgül, ERTAŞ, Kerem and HATİPOĞLU, Sami. "Preeklampitik anne bebeklerinin neonatal dönem prognozları",	<% 1

Marmara Üniversitesi, 2017.
Yayın

43	www.androloji.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
44	KOL, Özdemir, İSBİR, Ahmet Cemil, MİMAROĞLU, Mehmet Caner, AVCI, Onur, DOĞAN, Asiye and ÜNAL, Canan Baran. "14. ULUSAL TÜRK DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM KONGRESİ E-POSTER BİLDİRİLER", AVES Yayıncılık, 2017. Yayın	<% 1
45	Inanir, Ahmet, Sevil Okan, and Eren Yildirim. "Romatoid Artritte Postural Denge ve Düşme Riski", Cukurova Medical Journal, 2013. Yayın	<% 1

Alınış kartı

Kapat

Ekleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografya kartı

Kapat