

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde büyük katkısı olan başta sayın tez hocam Dr. Öğr.Üyesi Sunullah Soysal'a, Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Tanju Pekin'e, Prof.Dr.H.Hüsnü Gökaslan'a, Prof.Dr.Begüm Yıldızhan'a, Prof.Dr.A.Tevfik Yoldemir'e, Doç.Dr. Esra Esim Büyükbayrak'a ve Dr. Öğr.Üyesi Gökçe Anık İlhan'a teşekkür ederim.

Ayrıca yine eğitimimde emeklerinden dolayı, uzmanlarımız: Op.Dr. Mehmet Güçlü, Op.Dr.Süleyman Doğa, Op.Dr.Tülay Güneç, Op.Dr.Hatice Çalışkan, Op.Dr. Murad Gezer, Op.Dr.Sena Sayan'a ve eğitim sürem boyunca destek olan yandal asistanları Op.Dr.Didem Soysal ve Op.Dr. Atınç Özer'e teşekkür ederim.

Yorucu ve yoğun asistanlık dönemim boyunca yanımda olan iş arkadaşlarıma, tüm sağlık çalışanlarına ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak eğitim hayatım boyunca maddi manevi her koşulda yanımda olan ve sıkıntılarımı hafifleten, mesleğimi seçmeme yol gösteren canım annem ve babama, ayrıca tez sürecim boyunca sabrını ve desteğini esirgemeyen eşime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr.Kübra Çakar

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfalar</b>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	4
ÖZET	5
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	8
2.1.PREEKLAMPSİ	8
2.1.1.Tarihçe	8
2.1.2.Tanım	8
2.1.3.Epidemiyoloji	9
2.1.4.Etyoloji	9
2.1.5.Risk faktörleri	10
2.1.6.Patofizyoloji	11
2.1.7.Tanı	14
2.1.8.Tedavi	16
2.1.9.Komplikasyonlar	17
2.1.10.Yönetim	18
2.1.11.Profilaksi	20
2.1.12.Yeni gelişmeler	20
2.2.TROMBOFİLİ	22
2.2.1.Gebelerde koagulasyon sistemindeki değişiklikler	22
2.2.2. Trombofili tanı ve etyolojisi	22
2.2.3.Gebelikte trombofili	23
2.2.3.1.İnsidans ve risk faktörleri	23
2.2.3.2.Epidemiyoloji	24
2.2.3.3.Tanı	24
2.2.3.4.Tedavi	26
2.2.3.5. Profilaksi	27
2.2.3.6.Komplikasyonlar	30

3.MATERYAL METOD	31
3.1.İstatiksel incelemeler	31
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇ	50
7.KAYNAKLAR	51



## **SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ**

PE:Preeklampsi

NICE:Ulusal sağlık ve bakım mükemmelliği enstitüsü

IV:İntravenöz

HT:Hipertansiyon

WHO:Dünya sağlık örgütü

L:Litre

G:Gram

Kg:Kilogram

Mg:Miligram

DIC:Dissemine intravasküler koagulopati

RAS:Renin angiotensin sistem

VTE:Venöz tromboembolizm

UFH:Anfraksiyone heparin

LMWH:Düşük molekül ağırlıklı heparin

HDP:Gebeliğin hipertansif bozuklukları

BMI:Vücut kitle indeksi

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, gebelikte hipertansif bozukluğu olan hastalarda, sezaryen sonrası tromboemboli profilaksisi yapılıp yapılmamasının tromboembolik olay oluşması üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** İstanbulda üçüncü basamak bir merkeze, 2012-2018 yılları arasında başvurmuş gebelikte hipertansiyon tanısı olan ve sezaryene alınmış 386 hasta dahil edilmiştir. Hastalar gebeliğin hipertansif bozukluğu çeşidine göre ve tromboemboli profilaksisi yapılıp yapılmamasına göre gruplara ayrılıp, tromboembolik olay ve diğer gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:**Gruplar arası sonuçlar karşılaştırıldığında 210 tromboprofilaksi yapılmamış hastada 11 tromboembolik olay (%5) izlenirken, tromboprofilaksi yapılmış 176 hastada sadece 2 hastada (%1) tromboembolik olay saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Gebelikte tromboemboliye yatkınlık artmıştır. Gebeliği ek olarak hipertansiyonun eşlik etmesi bu ihtimali daha da artırmaktadır. Çalışmamızda gebeliğe eşlik eden hipertansif bozukluklarda tromboemboli için yapılan profilaksinin önemi vurgulanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Gebeliğin hipertansif bozuklukları, Tromboemboli, Profilaksi.

## ABSTRACT

**Background:** The aim of this study is to compare the effect of thromboembolic prophylaxis on thromboembolic event occurrence in patients with the diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy who underwent cesarean section.

**Materials and Methods:** Three hundred and eighty six patients who admitted to a tertiary center in Istanbul with the diagnosis of hypertensive disorder of pregnancy and underwent cesarean section were included in the study. The patients were divided into groups according to the type of hypertensive disorder of pregnancy and whether or not thromboembolism prophylaxis was performed.

**Results:** When the results were compared between groups. Among 210 patients who had thromboembolism prophylaxis, 11 patients had thromboembolic events (%5). In 176 patients who didn't have prophylaxis, only 2 patients (%1) had thromboembolic event ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There is an increased tendency to thromboembolism in pregnancy. Accompanying hypertensive disorders increases preexisting thromboembolic event risk. In the present study we emphasized the importance of thromboembolism prophylaxis in patients with hypertensive disorders of pregnancy.

**Key words:** Hypertensive disorders of pregnancy, Thromboembolism, Anticoagulants, Prophylaxis



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon gebelikte en sık görülen maternal komplikasyon olup insidansı 1/10 dur(1).Gebelik sırasındaki hipertansif bozukluklar, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsiyi içerir.Bunlar gebelikteki maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir(2). Eğer zamanında tanı konulup tedavi edilmezse şiddetli preeklampsi, eklampsi veya ölümlerle sonuçlanabilir(3).

Gebelikteki hipertansiyon, maternal hemodinamik bozuklukların eşlik ettiği kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol alır(4).Bundan dolayı preeklampsi hastalarında gebelikte ve puerperal dönemde tromboembolizm riski, preeklampsi olmayanlara oranla fazladır(5).

Venöz tromboembolizm, jinekoloji ve obstetride morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden biridir(6).

Bu çalışmanın amacı preeklampsi hastalarında sezaryen sonrası tromboemboli profilaksisi yapılması ile yapılmaması durumunda hastalarda tromboembolik olay gelişmesini karşılaştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.PREEKLAMPSİ

#### 2.1.1.TARİHÇE

Preeklampsia klinik olarak Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 2000 yıl önce Celsus tarafından gebelikle ilişkili, doğumdan sonra kaybolan nöbetler olarak tanımlanmıştır ve aniden geliştiği için Yunanca'da 'yıldırım' anlamına gelen eklampsia adı verilmiştir(7).

Preeklampsia ilk kez 1843'te Guy hastanesindeki puerperal konvülsiyonları olan kadınlarda proteinüri saptandığında John Lever tarafından tanımlanmıştır(8).

#### 2.1.2.TANIM

**Kronik hipertansiyon:**Gebeliğin 20. haftasından önce saptanan ve devam eden tansiyon yüksekliğidir(sistolik kan basıncı> 140 mmHg, diastolik kan basıncı>90 mmHg)(9).

**Gebelik hipertansiyonu:** 20.gebelik haftasında proteinüri olmayan yeni başlangıçlı hipertansiyon(kan basıncı > 140/90 mm Hg) olarak tanımlanır.Postpartum 12. Haftadan sonra kaybolur(2).

**Preeklampsia:** Yeni başlangıçlı hipertansiyona (kan basıncı > 140/90 mm Hg) ek olarak 24 saatlik idrarda en az 300 mg proteinürinin eşlik etmesiyle seyreder. Gebelik hipertansiyonu gebelerin% 10 -% 20'sinde preeklampsiyeye ilerler(2).

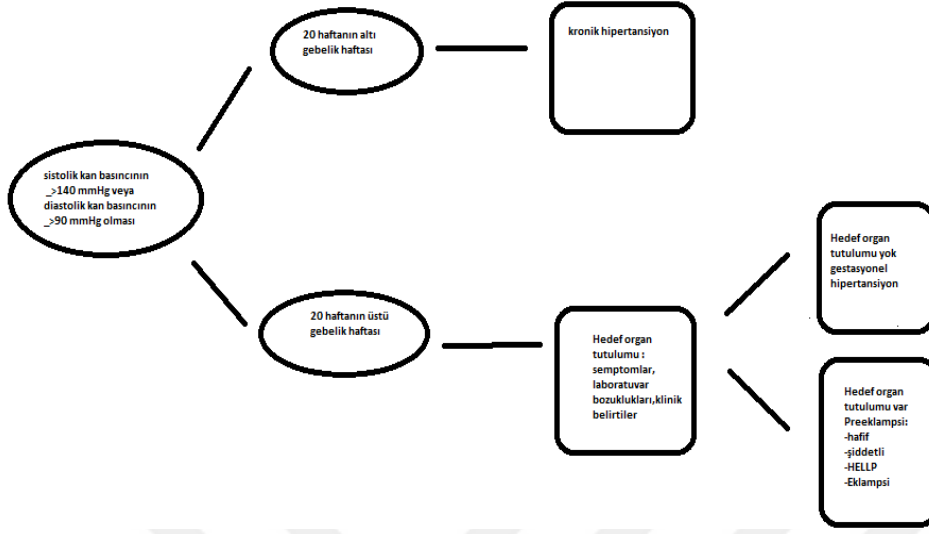
Preeklampsia akut böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir ve kronik nefrite ilerleyebilir.Glomeruler lezyon ve endoteliozisin görüldüğü, yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterizedir(10).

**Şiddetli preeklampsia:**Preeklampsinin diastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg, sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg olduğu ve / veya semptomlarla ve / veya biyokimyasal ve / veya hematolojik bozukluklarla birlikteliği olduğu formudur(11).

**Eklampsia:**Grand mal nöbetlerin eşlik ettiği preeklampsinin nörolojik durumlarla ilişkili konvulsif formu olarak adlandırılır.(11,12).

**Superempoze preeklampsia:**Daha önce bilinen hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsinin geliştiği tablodur(12).





## ŞEKİL 1

(13)Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy,Canadian Journal of Cardiology 34 (2018) 526-531

### 2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının 1/3 ünü kronik HT, 2/3 ünü ise gestasyonel HT ve preeklampsi oluşturur(14).

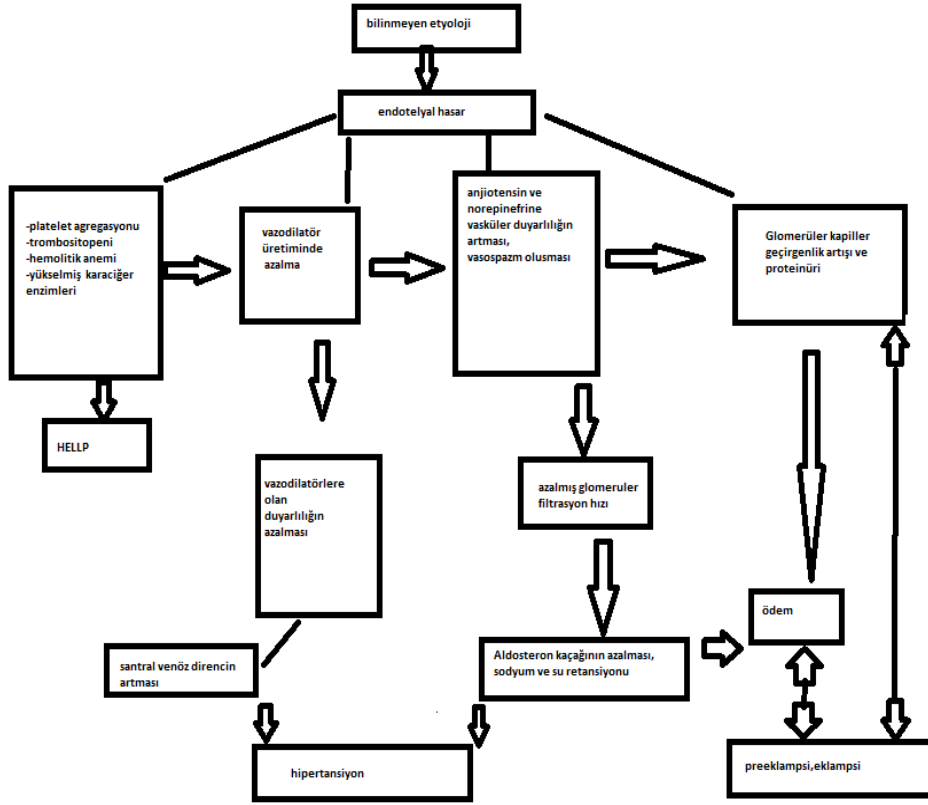
Dünya çapında gebeliklerin yaklaşık %2-8 i preeklampsiyle sonuçlanır. PE dünya çapında en yaygın glomerüler hastalıktır(3).

Preeklampsi dünyada anne ölümlerinin en sık nedenlerinden biri olup(%10-15 i) yılda 60.000 den fazla anne ölümünden sorumludur(15).

### 2.1.4.ETYOLOJİ

Preeklampsi multisistemik bir sendromdur. Tüm araştırmalara ve risk faktörlerinin bilinmesine rağmen hala nedeni tam olarak bilinmemektedir.Birden fazla nedensel mekanizmanın öne sürüldüğü çoklu nedensellik modeli kabul görmektedir(16).

Preeklampsi ve eklampsiye yol açan endotel hasarı mekanizmasının hipotezi öne sürülmüştür(12).



**ŞEKİL 2:**Preeklampsi ve eklampsiye neden olan endotelial damar hasarı hipotezinin mekanizması

(12)Promising biomarkers for superimposed pre-eclampsia in pregnant women with established hypertension and chronic kidney disease,commentary, Kidney International (2016)

### 2.1.5.RİSK FAKTÖRLERİ

Ailede preeklampsi öyküsü, ilk gebelik, çoğul gebelik, ileri anne yaşı,obezite ,kronik hipertansiyon, böbrek hastalığı, diabetes mellitus ve / veya vasküler hastalıklar preeklampsi ile ilişkili risk faktörleridir(2,17).

Kronik hipertansiyon,diabetes mellitus, önceden geçirilmiş preeklampsi, sistemik lupus eritematoz (SLE) ve antifosfolipid sendromu (APS) gibi birkaç tıbbi durum preeklampsi sıklığını artırabilir(18).

Yeni yapılan çalışmalarda diğer faktörlerden bağımsız olarak maternal vitamin D eksikliğinin preeklampsi gelişmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Yine kalsiyumdan fakir diyetle beslenmenin ve düşük serum kalsiyum konsantrasyonlarının preeklampsi ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır(15).

- Yüksek risk faktörleri:

Önceki gebelikte hipertansif bozukluk

Kronik böbrek hastalığı

Sistemik Lupus Eritematoz (SLE)

Antifosfolipit Antikor Sendrom (APLA)

Tip 1 veya Tip 2 diyabet

Kronik hipertansiyon

- Orta Risk Faktörleri :

İlk gebelik

40 yaş ve üstü olmak

10 yıldan fazla hamilelik aralığı

Vücut kitle indeksinin (BKİ) 30 kg / m<sup>2</sup> veya daha fazla olması

Ailede preeklampsi öyküsü

Çoğul gebelik(14)

## 2.1.6.PATOFİZYOLOJİ

Maternal ve fetal morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olan gebeliğin hipertansif bozuklukları günümüzde sık görülür. En yüksek düzeyde bakımın sağlanması için patofizyolojinin ve yönetimin anlaşılması gerekmektedir(19).

Preeklampsinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır fakat son on yılda çok ilerleme kaydedilmiştir(17).

Preeklampsi patofizyolojisini oluşturan nedenler:

\*Anormal plasental implantasyon (trofoblastlardaki ve spiral arteriollerdeki defektler)

\*Anjiyojenik faktörler (düşük plasenta büyüme faktörü –PGF seviyesi)

\*Genetik yatkınlık (anne, baba, trombofililer)

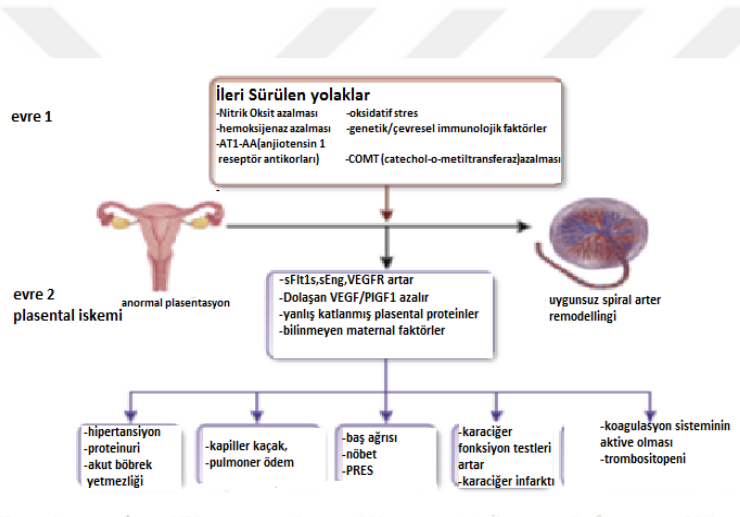
\*İmmünolojik fenomenler

\*Vasküler endotel hasarı ve oksidatif stres(20)

Normal gebelikte RAS bileşenleri desidualizasyon ve spiral arter remodelling inde rol alır.AT1(angiotensin1) ,VEGF(Vascular endothelial growth factor) ekspresyonuyla plasental anjiyogenezi uyarır.Preeklampside hipertansiyonun bir göstergesi olarak RAS(renin-angiotensin system) mekanizması baskılanmıştır ,renin ve anjiotensin(AII)

seviyeleri normalden daha düşüktür. Anjiotensin tip1 reseptör agonistik otoantikoru(AT1-AA), AT1 reseptörüne bağlanıp sinyalleri durdurarak trofoblast invazyonu ve anjiyogenez için gerekli gen ekspresyonunu bozar. Böylece preeklampsideki hiperkoagulabilite ve vazokonstriksiyonun patofizyolojisi ortaya konmuştur(21).

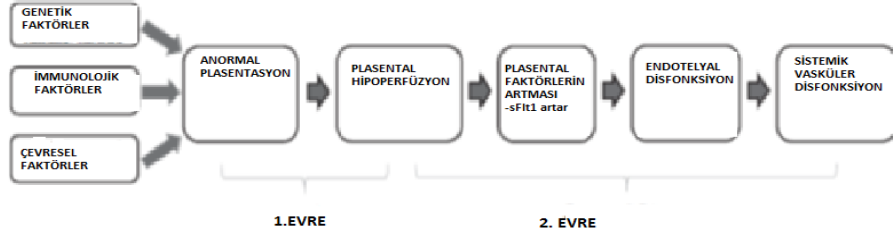
Plasenta preeklampsi patogenezinin merkezinde rol alır. Verilerin çoğunda başlangıç olayı olarak trofoblast invazyon yetersizliği, anormal plasantasyon ve bunun sonucu olarak da plasental hipoksi gösterilmiştir(22). Trofoblastlar döllenmiş yumurtadan ilk farklılaşan hücreler olup, plasenta dış membranını oluştururlar. Trofoblastlar anne ve fetus arasında besin alışverişi ve oksijen değişiminden sorumludurlar. Ayrıca NK(natural killer) hücreler trofoblastların invazyonunu ve vasküler büyümeyi uyararak plasental gelişimi düzenler. NK hücrelerin yüzey antijenlerinin anormal ekspresyonu sonucu maternal dolaşıma salınan plasenta kaynaklı faktörler antiangiogenik özellikleriyle lokal anjiyogenez ve vasodilatör sinyalleri deşitirip mikrovasküler endotel hasarına yol açar(1,22).



### ŞEKİL 3

(17) Preeclampsia: updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, (Clin J Am Soc Nephrol) 11: 1102–1113, June, 2016

Şiddetli preeklampsi gebelerin plasenta muayenesinde, plasental infarktlar ve arteriyollerin sklerotik daralması gibi bulgulara rastlanır. Defektif trofoblastik invazyonun, uteroplazental hipoperfüzyon ile preeklampsiye yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir. Böylece iki aşamalı model geliştirilmiştir: (evre1) Uterusta plasental iskemiye neden olan yetersiz spiral arter remodellingi, (evre2) Maternal dolaşıma iskemik plasentadan salınan antiangiogenik faktörlerin endotel hasarına katkıda bulunması. Bu anormal spiral arter remodellingi intrauterin büyüme geriliği, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsiye neden olur(17).

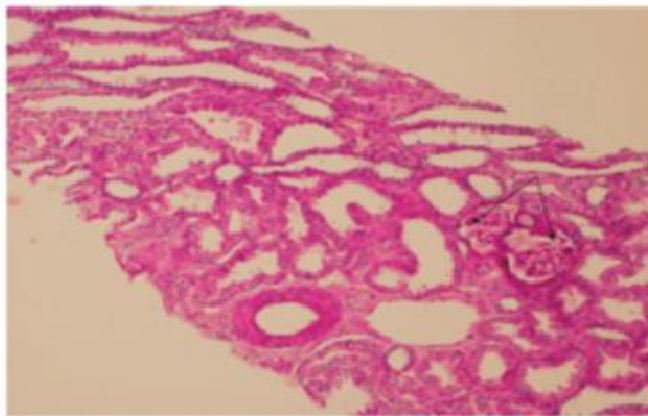


#### ŞEKİL 4:Preeklampsinin 2 evre teorisi

(23) Development of a focal segmental glomerulosclerosis after pregnancy complicated by preeclampsia: case report and review of Literature, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, Published online 11 June 2015

Preeklampside başlıca ve en çok etkilenen end-organ böbrektir. Böbrek glomerulusunda endotel hücreleri ve podositler olmak üzere iki tip hücre etkilenir. VEGF podositler tarafından üretilir ve otokrin etkilidir. VEGF apoptozisi önleyip podositlerin normal fonksiyonlarını korur. Plazentadan üretilen sFlt-1 (Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1), VEGF in biyolojik aktivitesini inhibe ederek hücre hasarına yol açar. Hücrelerin şişmesi, fibrin ve fibrinojenin glomeruler hücre tabanında birikmesi, vasküler okluzyonla karakterize bu glomeruler lezyona 'glomeruler kapiller endotelyoz' denir. Podosit hasarı (%20-40 oranında) bir çeşit nefritik sendrom olan fokal segmental glomeruloskleroza (FSGS) yol açar. Preeklampside renal hipofiltrasyon görülür (23).

Preeklampsiyle ilişkili nefrotik sendrom, 24 saatlik idrar total protein atılımının artması ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile belirgin şekilde böbrek yetmezliğine neden olabilir. (6) Proteinüri genellikle postpartum 12. Haftada düzelir (23).



**fokal segmental glomeruloskleroza özelliği gösteren glomerul**

Ayrıca beyin kan akımındaki(CBF:60-120 mmHg) otonüregulasyon kaybı kan akımının artmasına, böylelikle bazı damar segmentlerinde dilatasyon,iskemi ve permeabilite artışına neden olur.Bunun sonucu olarak serebral vazospazm,iskemi, ödem, hemoraji ve hipertansif ensefalopati muhtemelen eklampsinin patogeneğinde rol oynar(24).

### **2.1.7.TANI**

Preeklampsinin tanımı 2014 yılında tekrar gözden geçirilmiş ve 20 haftalık gebelikten sonra gelişen hipertansiyona ek olarak proteinüri, maternal organ disfonksiyonu(böbrek, karaciğer, hematolojik veya nörolojik komplikasyonlar) pulmoner ödem veya fetal büyüme kısıtlaması gibi bulgulardan herhangi birinin eşlik etmesi olarak tanımlanır(15).

Preeklampsi tanısı koyarken 20. gebelik haftasından sonra başlayan tansiyon yüksekliğine, aşağıda verilen organ tutulumu belirtilerinden bir veya birden fazlası eşlik eder:

#### **Böbrek tutulumu:**

Proteinüri,Oligüri,Hipertansiyon,Anormal böbrek fonksiyon testleri

#### **Hematolojik sistem tutulumu:**

Trombositopeni,Şok,DIC,Hemoliz(LDH yüksekliği)

#### **Hepatik tutulum:**

Yükseltilmiş serum transaminazları ,şiddetli epigastrik ve / veya sağ üst kadranda ağrısı,mide bulantısı

#### **Nörolojik tutulum:**

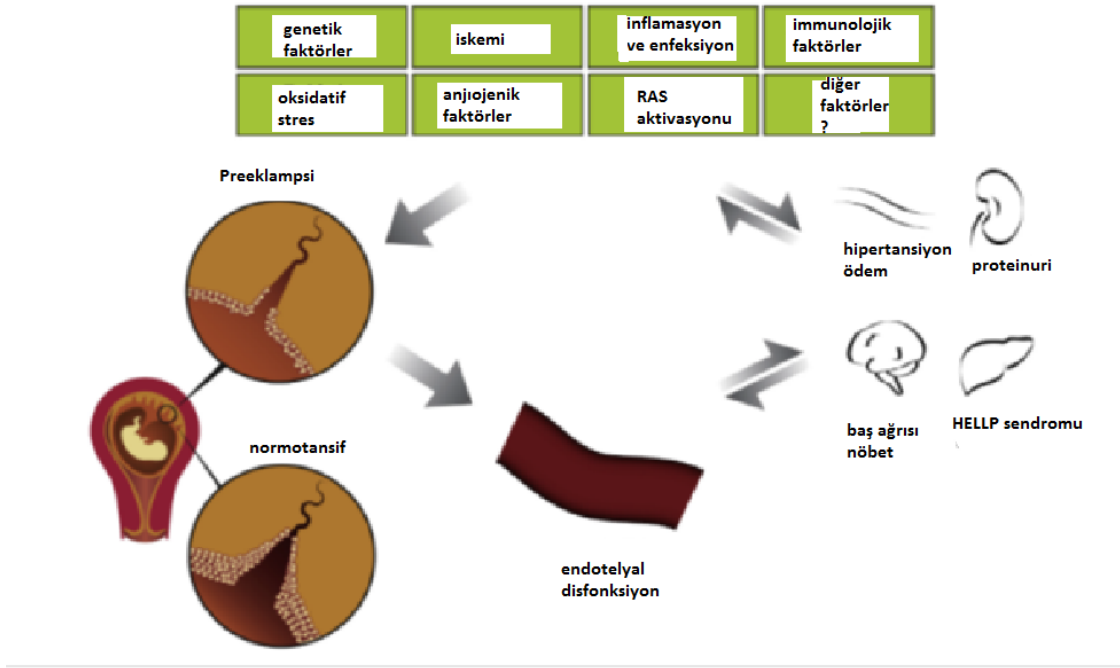
Konvülsiyonlar (eklampsi) , baş ağrısı, persistan görme bozuklukları (fotopsi, scotomata, kortikal körlük, retinal vazospazm),inme

#### **Kardiyorespiratuvar sistem tutulumu:**

Göğüs ağrısı,Dispne,Düşük oksijen saturasyonu,pulmoner ödem

#### **Fetal büyüme geriliği**

(25)



## ŞEKİL 5

(11) Management of severe Pre-Eclampsia And Eclampsia, Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN), a review of the Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST) August 2001 guideline, review date 2014

Şiddetli preeklampsinin klinik özellikleri (hipertansiyon ve proteinüriye ek olarak :

- Şiddetli baş ağrısı
- Yüz, el, ayak ani şişmesi
- Gözler önünde bulanıklaşma veya yanıp sönme gibi görsel rahatsızlıklar
- Epigastrik ağrı ve / veya kusma
- Klonus belirtileri
- Papillödem
- Karaciğer hassasiyeti
- $100 \times 10^6 / l6$  'nin altına düşen trombosit sayısı
- Anormal karaciğer enzimleri (ALT veya AST, 70iu / l'nin üzerine yükselir)
- HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet count) sendromu(11)

HELLP, preeklampsinin yaşamı tehdit edici olan formu olup şiddetli preeklampitik gebelerin yaklaşık %10-20 sinde görülür.HELLP te sistemik end organ hasarı ve mikroanjiopatik hemolize bağlı görülen yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni laboratuvar bulgusu olarak tanı koydurur(22).

HELLP tanısı koyduran diagnostik kriterler:

Alanin veya aspartat transaminaz seviyelerinin normal sınırın  $\geq 2$  katından fazla olması

Hemoliz Laktat dehidrojenazın  $>600$  U her L başına

Periferik kan yaymasında hasar görmüş eritrositlerin olması(örneğin, şistositler,burr hücreleri,helmet hücreleri)

Serum bilirubin  $>1,2$  mg dL (L başına  $20,5$   $\mu$ mol)

Trombosit sayısı  $<100.000$

(20)

Eklampsi tanısı, gebelik öncesinde gebelik sırasında yada doğum sonrasında diğer nörolojik rahatsızlıklar yokken preeklampsi zemininde bir veya daha fazla generalize nöbetin meydana gelmesiyle konur(24).

### **2.1.8.TEDAVİ**

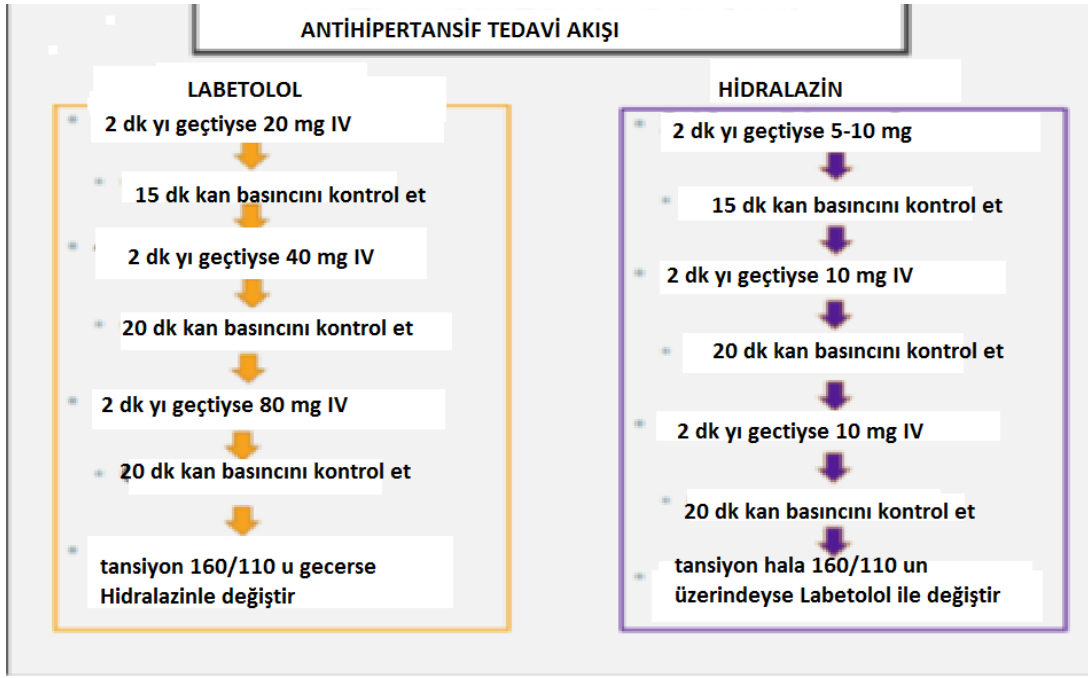
Hafif preeklampsi tedavisi, birinci ve ikinci basamak tedavi olarak ikiye ayrılır. Öncelikli olarak birinci basamak tedavi(indüksiyon tedavisi) daha başarılı olduğu için tercih edilir, eğer başarılı olunmazsa ikincil tedaviye geçilir. Birincil tedavide oral alfa-metildopa 250 mg (2-3 tablet / gün) veya oral nifedipin,(yavaş salimli formlarda 30-60 mg) (günde max 120 mg) verilebilir.Nifedipin güvenilir ve teratojenik olmayan bir kalsiyum kanal blokeridir,Alfa-metildopa alfa-adrenerjik reseptör agonistidir;aynı zamanda atenolol(günde 50-100mg) yada labetolol gibi ikincil tedavide kullanılabilir(1).

Şiddetli preeklampsi tedavisi, aynı şekilde birinci ve ikinci basamak tedavi olarak ikiye ayrılır:

Birinci basamak tedavide ilk tercih IV labetolol kullanılır, infüzyon, 2 dakikada 20 mg'lık bir bolusla başlamalı, ardından her 10 dakikada bir 20-80 mg arası dozlarla verilip(maksimum kümülatif doz: 300 mg) kan basıncı ölçülerek devam edilmelidir.( $<150/100$  mmHg).Labetolol bir alfa adrenerjik antagonisttir(1).

İkinci basamak tedavide nifedipin oral yolla 10-20 mg verilebilir(sublingual verilmez.)Hasta eğer nifedipin yada labetolola dirençliyse hidralazin tedavisi(Bolus 5 mg IV (2 dak), her 20 dakikada bir doz tekrarı toplamda 20 mg'a kadar) IV verilir(1).





## ŞEKİL 6

(15) Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia, F1000Research 2018

Preeklampside kür sağlayan tek tedavi doğumdur. Doğum, 34 ile 37. Haftalar arasında planlanırsa fetal ve maternal morbidite büyük ölçüde önlenir(15).

Geç preterm dönemde (34 0/7 – 36 6/7. gebelik haftaları arasında) şiddetli preeklampsi bulguları varsa maternal stabilizasyondan hemen sonra hasta doğurtulmalıdır. Doğum öncesi kortikosteroid yapılması artık 36 6/7. gebelik haftasına kadar önerilmektedir, fakat acil durumda doz tamamlanana kadar beklenilmemelidir(26).

34 0/7. Gebelik haftasından önce ise şu kriterlerden biri mevcutsa ;eklampsi, pulmoner ödem, DIC, kontrolsüz ağır hipertansiyon, fetal distress, anormal fetal test, plasenta dekolmanı veya fetal ölüm gibi, gebe hemen doğurtulmalıdır(26).

### 2.1.9.KOMPLİKASYONLAR

Preeklampsi maternal morbidite ve mortalitenin, perinatal ölümlerin, preterm doğumun ve intrauterin büyüme geriliğinin ana nedenlerinden biridir(18). Ayrıca geçirilmiş preeklampsi hikayesi olan annede bu durum ilerleyen yıllarda kardiyak hastalıklar ve strok açısından bağımsız risk faktörüdür(15).

Preeklampsi gebelikte böbrek fonksiyonlarını etkiler, ilerleyen yaşlarda annede kronik hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır(27,28).

Gestasyonel diabet ve gebeliğin hipertansif bozuklukları, ileride vasküler hastalık gelişimi riskini belirgin derecede artırır(29).

Şiddetli preeklampsinin fetal komplikasyonları ise başlıca IUGR(intrauterin gelişme geriliği), prematür doğum, abruptio placentae, fetal distress şeklinde sıralanabilir(30).

Çocukta pulmoner arter basıncı preeklampsi olmayan annenin çocuğuna oranla %30 daha yüksek saptanmış olup ilerleyen yaşlarda da kardiyovasküler hastalık riski daha fazladır. Fetusta prematüreden dolayı bronkopulmoner displazi (BPD) görülme sıklığı artmıştır(31).

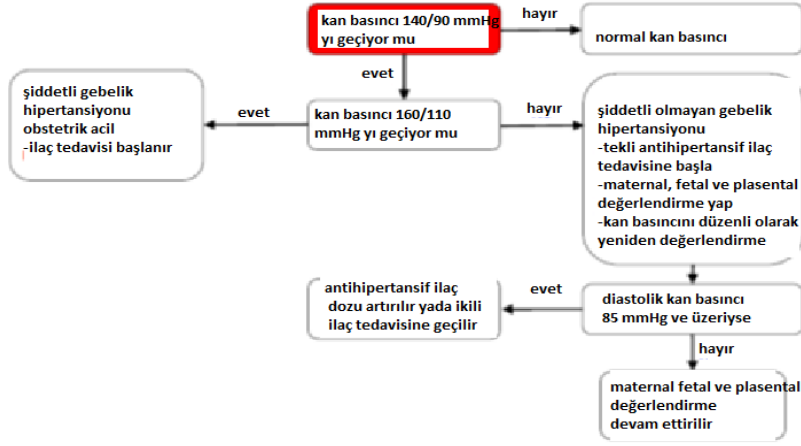
Yapılan geniş çalışmalara göre, preeklampsi/eklampsi öyküsü olan kadınlarda erken kardiyak, serebrovasküler ve periferik arter hastalık riski ve kardiyovasküler mortalite iki kat fazladır. Gebelik hipertansiyonunda gelişen yaygın endotel hasarı, plasental disfonksiyon ve ateroskleroz için predispozandır(32).

## 2.1.10.YÖNETİM

Hafif preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon evde yakın monitorizasyonla takip edilebilir. Hastaya evde yakın tansiyon ölçümü ve günlük bebek hareketlerini takip etmesi , haftalık doktor kontrolüne gitmesi ,37 hafta dolduğunda doğurtulması gerektiği anlatılır(33).

Şiddetli preeklampside hastaya hastanede yakın takip, gebeliğin 34.haftası dolduysa doğurtulması önerilir. Ayrıca fetusun akciğer gelişimi için kortikosteroid tedavisi(24-36 haftalar arası 24 saat arayla 12g IM 2 doz yapılır), tansiyonları regule etmek ve konvulsiyonları önlemek için antihipertansif tedavi önerilir(33).

Acil durumlarda hipertansiyonun yönetimi için NICE klavuzlarından faydalanılabilir. NICE sistolik kan basıncının 150 mmHg altında tutulmasını ve diyastolik kan basıncının 80-100 mmHg7 altında tutulmasını tavsiye etmektedir(15). Antihipertansif tedavi, sistolik kan basıncı 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı 110 mmHg üzerinde olursa başlanır. Yine ağır proteinüri, bozulmuş hematolojik testler veya karaciğer fonksiyon testleri gibi ciddi hastalık belirtileri varsa tedavi düşünülür. Labetalol, hidralazine ve nifedipin en sık kullanılan ilaçlardır. Atenolol, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör bloke edici ilaçlar (ARB) ve diüretiklerden kaçınılmalıdır. Nifedipin oral yolla verilmelidir. Dil altı nifedipinin rolü yoktur. Bilinen bronşiyal astımı olan kadınlarda labetalol kullanılmamalıdır(24).



## ŞEKİL 7

(13) Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy, Canadian Journal of Cardiology 34 (2018) 526-531

Eğer intravenöz sıvı replasmanı gerekirse dikkatli bir şekilde saatte maksimum 80 ml olacak şekilde verilebilir. İntrapartum ve postpartum dönemlerde pulmoner ödemini önlemek için aşırı yüklenmeden sakınılarak IV sıvı kısıtlaması önerilir(34).

Eklampsiyi kontrol altına almak için öncelikle maternal hasarı önlemek, oksijenlenmeyi sağlamak, kardiyorespiratuvar desteği sağlamak ve aspirasyonu önlemek gerekir. İlk olarak tercih edilen antikonvulsan MgSO<sub>4</sub> tür. IV rejiminde MgSO<sub>4</sub> 4 yada 6 g IV bolus (20 dakikada), ardından 2 g / saat infüzyon şeklinde verilir. MgSO<sub>4</sub> tedavisi, başlangıçtan itibaren ilk 24 saat yada doğum gerçekleşiyse doğumdan sonraki ilk 24 saat devam edilerek tamamlanır. Serum Mg düzeyleri terapötik pencere çok dar olduğu için yakın takip gerektirir. Mg'nin terapötik plazma düzeyi 4-7 meq / l veya 4.8-8.4 mg / dl'dir (1 meq / l = 1.22 mg / dl). Nöbetler devam ederse ikinci bir bolus (2 g) magnezyum sülfat verilir. Eğer nöbetler bir miktar daha magnezyum sülfat bolüsüne rağmen devam ederse, fenitoin (15 mg / kg) veya diazepam (10 mg) veya tiyopental (50 mg IV) tedavisi verilir(24).

Postpartum dönemde IV sıvı kısıtlamasına, spontan diürez olusana kadar devam edilmelidir. Antihipertansif tedaviye de tansiyon ölçümü takibiyle devam edilmelidir(34).

### **2.1.11.PROFİLAKSİ**

WHO(Dünya Sağlık Örgütü) nun da önerisiyle preeklampsi açısından yüksek ve/veya orta risk faktörüne sahip gebelere 12. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar kullanacak şekilde(günde 75-100 mg) aspirin başlanmalıdır(15).

Kalsiyumdan fakir diyetle beslenen gebelere WHO günlük 1,5-2 gr kalsiyum takviyesi önerir.Kalsiyumun preeklampsi açısından yüksek riskli gebeliklerde büyük faydası görülmüştür(15).

Vitamin C, E takviyesinin ve tuzdan fakir diyetin preeklampsiyi önlemeye katkısı izlenmemiştir(31).

LMWH(Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin) in, rekürren plasenta kaynaklı gebelik komplikasyonlarını önlediği bir çok meta-analizde gösterilmiştir(31).

Yüksek doz folik asitin(4mg günde), preeklampside korunma üzerinde etkili olduğuna dair 2015 te yapılmış kohort çalışmaları vardır(19).

Sonuç olarak coraspin, heparin, LMWH ve kalsiyumun preeklampsi açısından riskli gebelerde kullanıldığında preeklampsiyi önlemede belirgin etkisi olduğunu ispatlamış çalışmaları vardır.

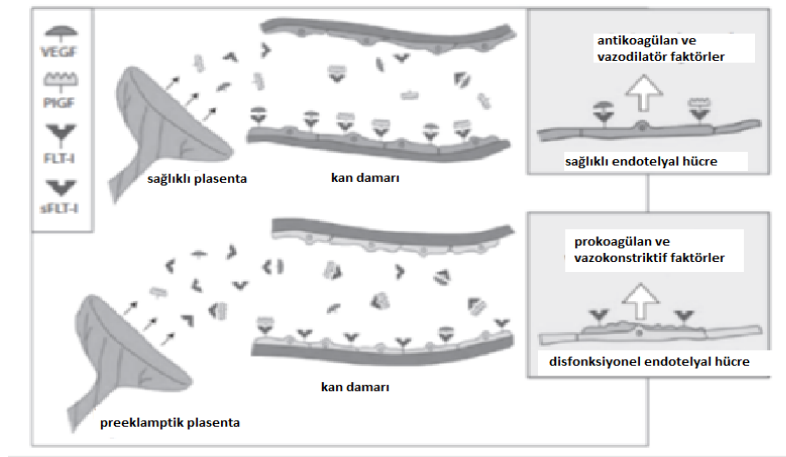
### **2.1.12.YENİ GELİŞMELER**

Bir çok çalışmada preeklampsi kadınlarda CffDNA(cell free DNA) seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.CffDNA nın yükselmesi anormal plasantasyon, hipoksik reperfüzyon hasarı ve CffDNA içeren apoptotik fragmanların anne dolaşımına salınması ile ilgilidir.CffDNA erken ikinci trimester da kullanılır,çünkü daha gec olan gebelik haftalarında saptanma oranı çok daha düşüktür(15).

Düşük maternal PIGF konsantrasyonları,yapılan kohort çalışmalarda preeklampsi gelişimini tahmin etmede yüksek hassasiyet göstermiştir(15).

Yine bir başka marker olan, preeklampside gebelerin kanında yüksek düzeyde bulunan plasental eksozomlar , microDNA yı hedef hücrelere göndererek onların fonksiyonlarını bozar .Yakın tarihli bir prospektif kohort çalışmada, preeklampsi gebelerde dolaşımdaki eksozom seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(15).

Solubl Flt-1(sFlt1),plasental kaynaklıdır ve maternal dolaşımda bulunan VEGF ve PIGF(placental growth factor) gibi anjiojenik ajanlara bağlanıp reseptörlerinden ayırarak, endojen VEGF reseptör sinyalinin bozar.Preeklampside yüksek olan sFlt1 seviyeleri bu mekanizmayla endotel yapısının bozulmasına neden olur(22).



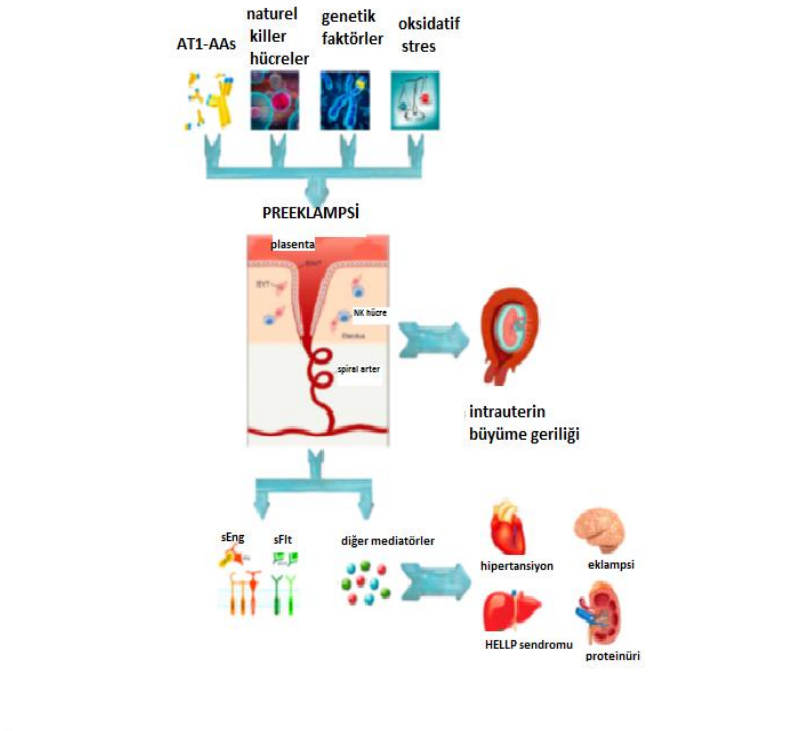
## ŞEKİL 8

(1) Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal, Journal of Cardiovascular Development and Disease

Endoglin, TGF beta(transforming growth factor) ailesinin yüzeydeki koreseptörü olup, solubl endoglin(sEng) bir çok TGF izoformu yerine endotelial reseptörlere bağlanarak endotelial NO(nitrik oksit) bağımlı vazodilatasyonu önler.Preeklampitik gebelerdeki vasküler endotelial hücrelerde üretilen NO miktarı normal gebelere oranla azdır(1).

Prostasiklin (PGI2) ise yine preeklampitik gebelerde azalmış olan potent vazodilatör ajanlardan biridir(1).

Yüksek ET1(endotelin1) düzeylerinin preeklampsiyle ilişkili olduğu ve endotelin resptörlerini uyararak patogeneizde rol aldığı görülmüştür(35). AT1(anjiotensin1) otoantikorlarının hipertansiyon, proteinüri ve glomeruler kapiller endotelialyozu indüklediği gösterilmiştir(1). Son zamanlarda Renalaz adında insanlarda kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan bir protein keşfedilmiştir.Renalaz ın preeklampitik gebelerde kandaki seviyesinin normal gebeye oranla daha düşük olduğu saptanmıştır(36).



**ŞEKİL 9:** Preeklampsisi ve eklampsinin öne sürülen mekanizması  
 (36) A Novel Marker In Pregnant With Pre Eclampsia: Renalase, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

## 2.2.TROMBOFİLİ

### 2.2.1.GEBELERDE KOAGÜLASYON SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Gebelikte hiperkoagülasyon olur.

Koagülasyon faktörlerinden VII, VIII, X , Plazminojen aktivatör inhibitör tip I , von Willebrand faktör ve fibrinojen artar.

Serbest protein S azalır.

Endojen antikoagülan olan protein C'ye karşı kazanılmış bir direnç (APC direnci) gelişir.

Sonuçta prokoagülanlar ile antikoagülanlar arasındaki denge değişerek trombojenik özellik artar(37).

### 2.2.2.TROMBOFİLİ TANI VE ETYOLOJİSİ

Trombofili, kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı yani arteriyel ve venöz tromboemboli (VTE) riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için kullanılır(38).

1858'de, Virchow tromboembolizmin üç faktöre bağlı olduğunu açıklamıştır:

hiperkoagülabilite, venöz staz ve damar duvarı hasarı (venöz endotel hasarı)(39).

Koagülasyonu önlemek için vücutta aşağıda belirtilen sistemler çalışır:  
Doğal antikoagulan sistemler(Protein C,Protein S,Plazma serin proteaz inhibitörleri(antitrombin),  
TFPI(tissue factor pathway inhibitör)),  
Fibrinolitik sistemler(40).

Trombofili herediter yada akkiz (kazanılmış) olabilir:  
Akkiz trombofilinin en sık nedeni lupus antikoagulanı (LA) veya antifosfolipid antikörlerinin (AFA) bulunduğu hastalık olan Antifosfolipid Antikor sendromudur (AFAS).

Kalıtsal trombofililer protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, FaktorV Leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosisteinemi, metilen tetrahidrofolat reduktaz'ın (MTHFR) C677T ve 1298 mutasyonu şeklinde sıralanır(38).

### **2.2.3.GEBELİKTE TROMBOFİLİ**

Gebelik ve özellikle postpartum dönemdeki tromboemboli riski, gebe olunmayan döneme oranla 6 kat fazladır(37).

Jinekolojik cerrahi postoperatif DVT(derin ven trombozu) ve pulmoner embolizm açısından orta-yüksek risklidir(40). Jinekolojik ameliyat sırasındaki hareketsizlik ve kas paralizisi kanın pompalanmasına engel olur.Bu durum da venöz göllenmeye ve pıhtılaşma faktörlerinin toplanmasına neden olur(6).

#### **2.2.3.1.İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ**

VTE(venöz tromboembolizm) ortalama 1600 gebelikte 1 görülür.VTE gebe olmayan kadınlara oranla gebelerde 4-50 kat fazla görülür.Postpartum dönemde ise antepartum döneme göre yaklaşık 5 kat, gebe olmayanlara göre 15-25 kat fazla görülür(41).

Tromboemboli için antepartum dönemde risk faktörleri: çoğul gebelik, variköz venler, üriner sistem enfeksiyonu, diyabet, sezaryen dışında 3 günden fazla olan hospitalizasyon, vücut kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması ve ileri anne yaşı ( $\geq 35$ ) iken;

Tromboemboli için postpartum dönemde risk faktörleri:sezaryen doğum, komorbiditeler (variköz venler, kardiyak hastalıklar vs), vücut kitle indeksinin 25 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması, erken doğum, obstetrik kanama, ölü doğum, ilerlemiş anne yaşı, hipertansiyon ve sigara öne çıkar(42).

Doğumsal veya kazanılmış trombofili etkenleri gebelerde venöz tromboemboli oluşmasını hızlandırır(40).

Gebede trombofili için risk faktörleri:

Düşük risk  
Faktör V Leiden mutasyonu(heterozigot)  
Protrombin gen mutasyonu(heterozigot)  
Protein S veya C Eksikliği

Yüksek risk  
Antitrombin eksikliği  
Homozigot Faktör V Leiden mutasyon  
Homozigot protrombin gen mutasyonu  
Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları(birlikte)(40)

### **2.2.3.2.EPIDEMİYOLOJİ**

Tromboemboli doğumların 1/1000 de görülür. Maternal mortalitenin %10-17 sinden sorumludur.

Antepartum ve postpartum dönemde venöz tromboembolizm riski hemen hemen aynıdır.

VTE lerin yaklaşık yarısı trombofiliyi içerir(40).

### **2.2.3.3.TANI**

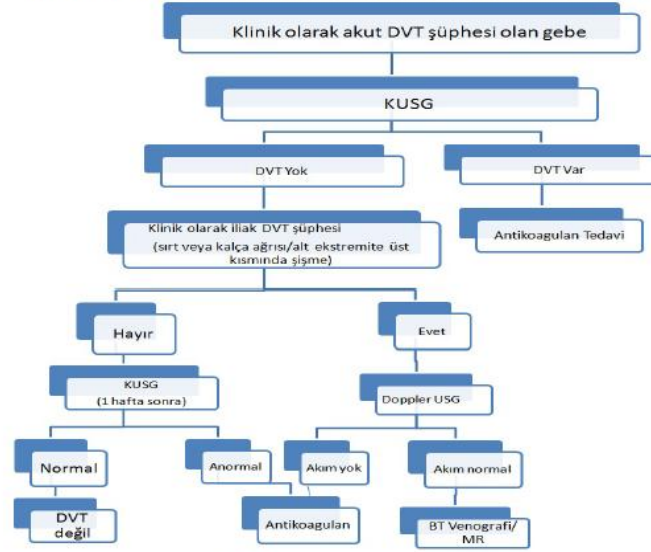
Gebelikte VTE yi saptamak zordur.Bunun nedeni VTE semptomlarının gebelikte ortaya çıkan semptomlarla karışması ve fetusun radyasyona maruz bırakılmak istenmemesindedir(43).

Bacakta şişme ve rahatsızlık, dispne,plöretik ağrı,takipne,taşikardi,hemoptizi gebelikte sık karşılaşılan yakınma ve bulgulardır. Alt ekstremitede ağrı, şişlik ve/ veya eritem, ısı artışı, hassasiyet olduğunda DVT düşündürür. Nefes darlığının olağan dışı artması ve DVT semptomlarının eşlik etmesi PE tanısı koymak için önemlidir(43).

Gebede uterusun,sağ ana iliak arter ve ovarian arterlerin sol iliak vene basısı ile venöz staz özellikle sol ekstremitede olmakta ve DVT'nin %85-90'ı sol bacakta gelişmektedir.DVT çoğunlukla proksimalde ileofemoral venlerde olduğundan daha sık pulmoner emboliye ve sonrası venöz yetmezliğe yol açmaktadır(44).



Şekil 1: Gebelikte derin ven trombozu şüphesi olan hastaya yaklaşım.

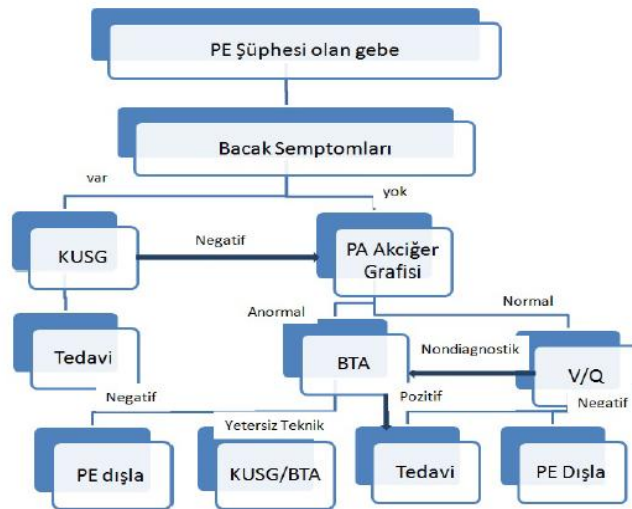


KUSG: kompresyon ultrasonografi, DVT: Derin ven trombozu MR: Manyetik Rözenans Görüntüleme.

## ŞEKİL 10

D-dimer seviyesi gebelikte fizyolojik olarak yüksektir. Doğum ve erken postpartum dönemde maksimum seviyeye ulaşır. Bu dönemlere ait belirli referans değerleri yoktur. Dolayısıyla bu hastalarda negatif D-Dimer seviyesi DVT ve PE'nin dışlanmasında kullanılabilir(43).

Şekil 2: Pulmoner emboli şüphesi olan hastaya yaklaşım.



KUSG: kompresyon ultrasonografi, BTA: BT anjiyografi, V/Q: ventilasyon perfüzyon sintigrafisi PE: Pulmoner emboli

## ŞEKİL 11

Gebede DVT şüphesi varsa öncelikli tanı yöntemi kompresyon ultrasonografisidir. Pozitif saptanırsa antikoagulan tedavi hemen başlanır. Negatif olması DVT tanısını dışlatmaz. PE şüphesi olan gebelerde, akciğer grafisi normale ventilasyon / perfüzyon (V/P) sintigrafisi ilk seçilecek tanı yöntemidir(45).

Pulmoner emboli şüphesi olan ve akciğer grafisinde lezyon olan hastalarda V/P sintigrafisinden önce pulmoner BT anjiyografi ilk seçilen tanı yöntemidir(46).

#### 2.2.3.4. TEDAVİ

İlk tedavi, UFH veya LMWH in terapötik dozlarını içermelidir. Oral antikoagülanın ilk tedavide yeri yoktur(47).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler(LMWH), gebelikte ve puerperal dönemde güvenle kullanılan antikoagulan ilaçlardır(48).

UFH ve LMWH nin optimum dozda tedavide kullanılmasını karşılaştıran bir meta-analizde, LMWH ile yapılan tedavide belirgin bir şekilde daha az ölüm, daha az majör kanama ve daha az tekrarlayan venöz tromboembolizm bildirilmiştir(49).

Ayrıca LMWH çoğunlukla böbrekler tarafından atıldığı için, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda LMWH yerine UFH kullanılmalıdır(50).

Gebelikte ise UFH ve LMWH yaygın olarak kullanılır. Warfarin tedavisi genellikle gebelikte fetal toksisitesi nedeniyle önerilmez(47).

**Tablo- 3: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin İçin Önerilen Dozlar**

Ağırlık (kg)	Enoxaparin	Dalteparin	Tinzaparin (Türkiye’de yok)	Bemiparin
< 50	20 mg/gün	2500 u/gün	3500 u/gün	2500 u/gün
50–90	40 mg/gün	5000 u/ gün	4500 u/gün	3500 u/gün
91–130	60 mg/gün *	7500 u/gün *	7000 u/gün *	5000 u/gün
131–170	80 mg/gün *	10 000 u/ gün *	9000 u/gün *	7500 u/gün (öneri)
> 170	0.6 mg/kg/gün *	75 u/kg/gün*	75 u/kg/gün*	75 u/kg/gün (öneri)
<b>Yüksek profilaktik doz</b>				
50-90 kg	40 mg 12 saatlik	5000 u 12 saatlik	4500 u 12 saatlik	
<b>Tedavi dozu</b>				
Antenatal	1 mg/kg/12 saat	100 u/kg/12 saat	175 u/kg/gün	
Postnatal	1.5 mg/kg/gün	200 u/kg/gün	175 u/kg/gün	
* Bölünmüş iki doz halinde verilebilir.				

#### ŞEKİL 12

(51) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Green top Guideline No.37a, April 2015

Antepartum tedavi:

Profilaktik LMWH1: Enoxaparin, günde bir kez 40 mg SC

Profilaktik UFH 7,500 ünite SC her 12 saatte bir SC (40)

Terapötik LMWH2: Enoxaparin, her 12 saatte bir 1 mg / kg

Terapötik UFH3,8 saatte bir 10.000 ünite veya daha fazla SC (40)

Postpartum tedavi:

LMWH 40mg günde veya

UFH 5000 ünite 12 saatte bir 6 hafta süreyle veya

Coumadin 4–6 hafta boyunca verilir(hedef INR:2-3 arasında tutulur) (40)

### 2.2.3.5.PROFİLAKSİ

VTE profilaksisi için en yaygın kullanılan farmakolojik ajan düşük molekül ağırlıklı heparindir.LMWH, faktör 10a'yı inaktive ederek etki gösterir (6).

Düşük riskli trombofililere yaklaşım:

Daha önce VTE hikayesi yoksa;antepartum yada postpartum profilaksi gerekmez.

Aile hikayesi varsa yalnızca postpartum profilaksi yapılır.(6 hafta)

Önceden geçirilmiş VTE hikayesi varsa antepartum ve postpartum(6 hafta) profilaksi gereklidir(40).

Yüksek riskli trombofililere yaklaşım:

Daha önce VTE hikayesi yoksa; antepartum profilaksi yapılmaz fakat postpartum 6 hafta boyunca gereklidir.

Daha önce VTE hikayesi yada aile hikayesi varsa ;antepartum ve postpartum profilaksi yapılır (40).

Postnatal dönemde toplam puan  $\geq 2$  an az 10 gün süreyle tromboproflaksi önerilir.

Puerperium dönemde hastanede uzun yatış ( $\geq 3$  gün) veya tekrar hastaneye yatış durumunda tromboproflaksi önerilir(52).

İlave uzun süreli (doğum sonrası 7 günden fazla süren) risk faktörü olan lohusalarda (örneğin uzun süreli hastanede kalış veya yara enfeksiyonu durumlarında) tromboprofilaksi 6 haftaya kadar veya ek risk faktörleri ortadan kalkıncaya kadar uzatılmalıdır.

Daha önceden VTE hikayesi olan tüm lohusalara doğum şekli ne olursa olsun doğum sonrası en az 6 hafta DMAH/AFH veya warfarin ile tromboprofilaksi ve hematoloji konsültasyonu önerilmelidir (52).

Bilinen herediter veya sonradan edinilmiş trombofilisi olan tüm lohusalara doğum öncesi dönemde tromboprofilaksi almamış olsalar bile doğum sonrası en az 7 gün DMAH/AFH almaları önerilmelidir. Eğer aile hikayesi veya başka bir risk faktörü varsa tromboprofilaksi 6 haftaya kadar uzatılmalıdır(52).

Tüm acil sezaryen yapılan kadınlara operasyon sonrası 10 gün DMAH ile tromboprofilaksi verilmelidir. Elektif sezaryen sonrası bir veya daha fazla ek risk faktörü (yaş 35'ten büyük, BMI >30 gibi) varsa 10 gün süre DMAH ile tromboprofilaksi verilmelidir. Morbid obez (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) olan tüm lohusalar doğum sonrası 10 gün boyunca profilaktik DMAH/AFH uygulaması için değerlendirilmelidir(52).

### **Venöz Tromboemboli (VTE) için Risk Faktörleri**

<b>Mevcut olan risk faktörleri</b>	<b>Puan</b>
Majör cerrahiyle ilgisi olmayan geçirilmiş VTE öyküsü	4
Majör cerrahi sonrası VTE öyküsü	3
Bilinen yüksek riskli trombofili*	3
Medikal eşlik eden hastalıklar (kanser, kalp yetmezliği, aktif SLE, aktif inflamatuvar barsak hast ve aktif inflamatuvar poliartropati gibi inflamatuvar hastalıklar, nefrotik sendrom, nefropatili Tip 1 DM, orak hücre hastalığı, mevcut intravenöz ilaç bağımlılığı)	3
1.derece akrabada tetiklenmemiş ya da östrojen ilişkili VTE	1
VTE olmaksızın bilinen düşük riskli trombofili varlığı	1
> 35 yaş	1
Obezite; Gebelik başlangıcı vücut kitle indeksi $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	1
Obezite; Gebelik başlangıcı vücut kitle indeksi $\geq 40$ /kg/m <sup>2</sup>	2
Parite $\geq 3$	1
Sigara içiciliği (> 10 adet / gün)	1
Büyük variköz ven varlığı	1
<b>Obstetrik Risk Faktörleri</b>	
Mevcut gebelikte preeklampsi varlığı	1
Üremeye Yardımcı Teknolojiler / in vitro fertilizasyon (sadece antenatal)	1
Çoğul gebelik	1
Eylemde sezaryen ile doğum	2
Elektif sezaryen ile doğum	1
Orta pelvis ya da rotasyonel operatif doğum Uzamış eylem (>24 saat)	1

Postpartum kanama (>1 lt veya transfüzyon ihtiyacı) 1

Mevcut gebelikte preterm doğum (<37+0 hafta) 1

Mevcut gebelikte ölü doğum 1

### **Geçici Risk Faktörleri**

Gebelikte veya lohusalıkta epizyotomi hariç herhangi bir cerrahi müdahale (örn, appendektomi, postpartum sterilizasyon) 3

Hiperemesis Gravidarum 3

Ovarian Hiperstimulasyon Sendromu (sadece 1.trimester) 4

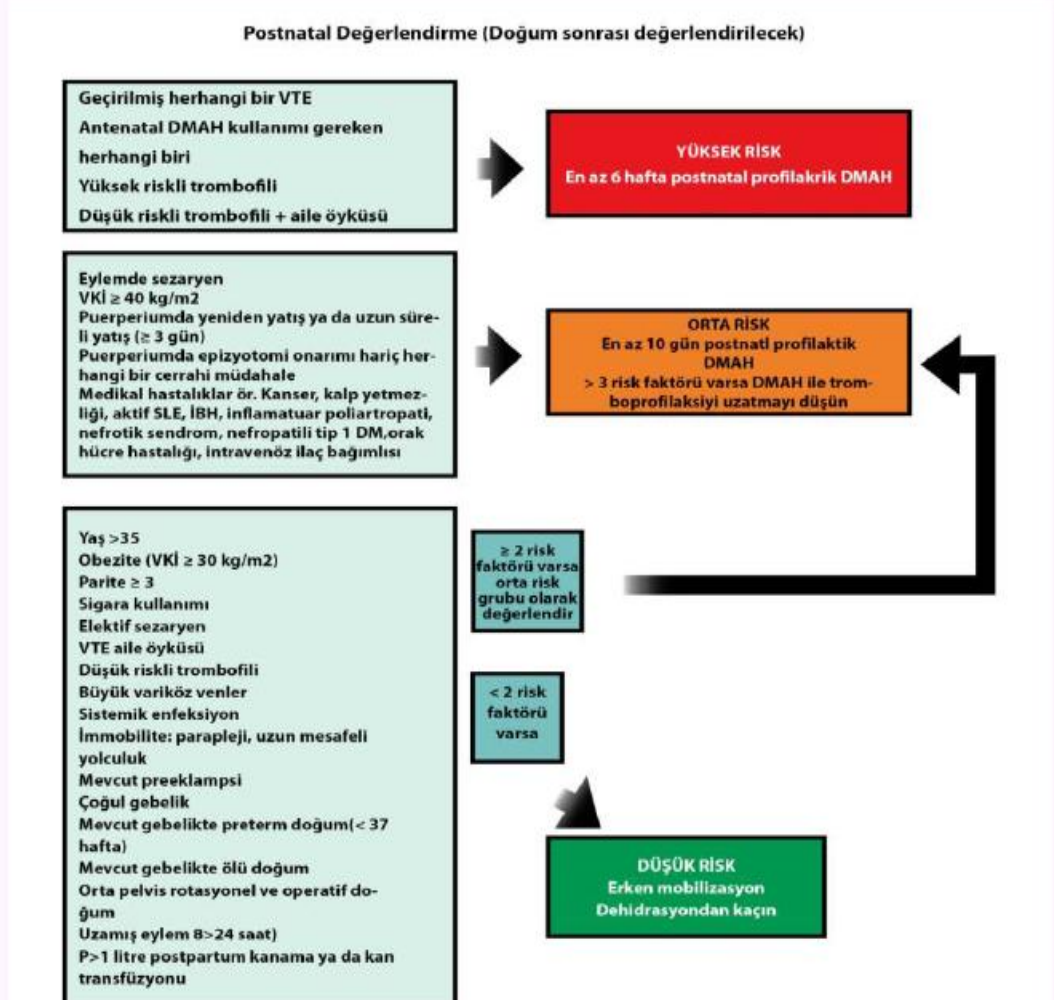
Mevcut sistemik enfeksiyon 1

İmmobilizasyon (>3 gün), dehidratasyon 1

Uzun mesafeli yolculuk (> 4 saat) 1

(52) T.C.Sağlık Bakanlığı Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi 2015

## AKIŞ ŞEMASI-3: GEBELİKTE VENÖZ TROMBOPROFİLAKSİ İÇİN POSTNATAL DEĞERLENDİRME



ŞEKİL 13

(52) T.C.Sağlık Bakanlığı Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi 2015

### 2.2.3.6.KOMPLİKASYONLAR

DVT ayrıca doğum öncesi ve doğum sonrası gebelik döneminde ciddi bir problemdir. Tromboembolik komplikasyonlar hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir(47).

### 3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, 05.01.2018 tarih ve 09.2018.003 protokol no'lu etik kurul izni alınarak, T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kliniğimizde preeklampsi nedeniyle 2012-2018 yılları arasında sezaryen olmuş olguların verileri araştırılmıştır. Hastane dijital veri tabanı ve hastaların dosyaları üzerinden verilere ulaşılmıştır.

2012-2018 yılları arasında kliniğimizde toplamda 5130 hasta sezaryen ameliyatı olmuştur. Bunlar arasında sadece preeklampsi nedeniyle sezaryen ameliyatı olan olgu sayısı 386'dır. Bu 386 hastanın dosyaları dijital sistem üzerinden ve dosya arşivinden incelenmiştir. İncelenen preeklampsi hastalardan 2015 yılına kadar rutinde sezaryen sonrası antikoagülasyon yapılmazken, 2015 yılından itibaren sezaryen sonrası risk yönetimi T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı rehber dikkate alınarak antenatal ve postnatal dönemde uygulanmıştır.

Hastaların yaş, gebelik sayıları, gebelik haftaları, preeklampsi tanı zamanları, hastaların hastaneye geliş ve sezaryen sırasındaki tansiyon değerleri, antihipertansif kullanım durumu, hangi ilacı kullandığı, ultrason ölçümleri, en yüksek tansiyon değeri, idrar tetkiklerinde proteinürinin miktarı, 24 saat idrarda protein incelenmesi, hasta kabulündeki ilk laboratuvar değerleri (ast-alt, platelet sayısı, hemoglobin, hematocrit, kreatinin, BUN, albumin seviyesi), sezaryende kullanılan anestezi yöntemi, bebeğin doğum ağırlığı, apgar skorları kayıt edilmiştir.

Ayrıca hastalara kullanılan tromboemboli profilaksi yöntemi, varsa tromboembolik olay ve çeşidi, tromboembolik olay tanısı (klinik, görüntüleme), tanı sonrası tedavi süresi ve sonucu (taburcu/maternal kayıp) gibi sonuçlar kayıt edilmiştir.

Hastalara sezaryen sonrası tromboemboli profilaksisi için ise en az 10 gün süre ile LMWH günde bir kez 40 mg doz şeklinde uygulanmıştır.

Hastalara tromboembolik olay tanısı konulurken tanı için D-dimer testi, bilateral alt ekstremiteler venöz doppler ultrason ve pulmoner BT anjiyografi kullanılmıştır. Tanı sonrası tedavi hastalara göğüs hastalıklarının önerisiyle LMWH günde 2 kez 60 mg yada günde iki kez 80 mg doz şeklinde uygulanmıştır.

Sezaryen sonrası tromboemboli profilaksisi yapılan ve yapılmayan hastaların değerleri karşılaştırılmıştır.

### 3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır. Sayısal verilerden normal dağılıma uyanlar için One-Way ANOVA testi ve Independent Samples T testi, uymayanlar için Kruskal Wallis-H ve Mann Whitney-U testi ve Kesikli değişkenlerin incelenmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya yaşları 13-47 yıl arasında ( $31,2\pm 6,5$  yıl) değişen 386 hasta alındı. 291 hastada Preeklampsi gözlenir iken, 15 hastada Eklampsi, 38 hastada KR.HT ve 42 hastada GHT gözlendi. Hastalar ilk olarak hipertansif hastalığın çeşitlerine göre özellikleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya katılan hastalarda hipertansif hastalığın çeşitlerine göre yaş ortalaması ve BMI ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derece farklı gözlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastalarda hipertansif hastalığın çeşitlerine göre yaş ortalaması ve BMI ortalaması					
	Preeklampsi (n=291)	Eklampsi (n=15)	KR.HT (n=38)	GHT (n=42)	p
<b>Yaş</b>	30,7±6,3(31)	27,2±7,3(27)	35,7±5,1(35,5)	32,2±6,7(32)	0.001* <sup>m</sup>
<b>BMI</b>	31,28±4,94(30,4)	31,99±8,21(30,49)	33,13±5,47(31,85)	32,91±4,24(32,35)	0.020* <sup>m</sup>
<sup>m</sup> Kruskal-Wallis H test: Değerler ortalama± standart sapma(ortalama) olarak verilmiştir *P<0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark					

Çalışmaya katılan hastaların protein değerleri hipertansif hastalığın çeşitlerine göre, doğumdaki gestasyonel yaş ve hastanede kalış değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya katılan hastaların protein değerleri hipertansif hastalığın çeşitlerine göre, doğumdaki gestasyonel yaş ve hastanede kalış değerleri					
	Preeklampsi (n=291)	Eklampsi (n=15)	KR.HT (n=38)	GHT (n=42)	p
<b>Protein</b>	2629±2904(1642)	3706±4276(1005)	1426±2389(303)	107±177(0)	0.001* <sup>m</sup>
<b>Gestasyonel Yaş</b>	35+3	35+3	34,5+3	38+3	0.001* <sup>m</sup>
<b>Hastanede kalış</b>	4,71±3,42(4)	4,53±1,25(5)	4,53±3,13(4)	3,52±2,96(3)	0.001* <sup>m</sup>
<sup>m</sup> Kruskal-Wallis H test: Değerler ortalama± standart sapma(ortalama) olarak verilmiştir *P<0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark					



Çalışmaya katılan hastaların hipertansif hastalığın çeşitlerine göre, Alt, Ast ve Kreatinin ölçümleri eklampsi grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Hb ve Htc değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların hipertansif hastalığın çeşitlerine göre laboratuvar değerleri					
	Preeklampsi (n=291)	Eklampsi (n=15)	KR.HT (n=38)	GHT (n=42)	P
<b>Alt</b>	34,14±86,84(13)	54,8±79,07(20)	16,0±9,18(13)	27,05±64,26(11)	0.026* <sup>m</sup>
<b>Ast</b>	53,24±213,91(21)	102,33±174,83(2)	22,71±8,23(21)	37,12±84,92(17)	0.001* <sup>m</sup>
<b>Hb</b>	11,55±2,32(11,6)	11,92±1,95(12,5)	11,46±1,35(11,7)	11,24±1,63(11)	0.244 <sup>m</sup>
<b>Htc</b>	34,4±4,37	36,11±4,96	34,22±3,71	33,71±4,42	0.332 <sup>b</sup>
<b>Kreatinin</b>	0,61±,014(0,59)	0,69±0,19(0,7)	0,62±0,16(0,57)	0,53±0,11(0,52)	0.003* <sup>m</sup>
<sup>b</sup> One-Way ANOVA test: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir					
<sup>m</sup> Kruskal-Wallis H test: Değerler ortalama± standart sapma(ortalama) olarak verilmiştir *P<0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark					

Hastaların hipertansif hastalığın çeşitlerine göre, sistolik tansiyon ile diyastolik tansiyon değerleri preeklampsi ve GHT grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların hipertansif hastalığın çeşitlerine göre, sistolik tansiyon ile diyastolik tansiyon değerleri					
	Preeklampsi (n=291)	Eklampsi (n=15)	KR.HT (n=38)	GHT (n=42)	p
<b>Diyastolik KB</b>	93,61±16,64(93)	100,8±17,66(105)	96,55±13,36(96,5)	88,93±13,07(88,5)	0.012* <sup>m</sup>
<b>Sistolik KB</b>	152,54±21,73	160,87±23,38	164,05±26,93	143,93±22,38	0.001* <sup>b</sup>
<sup>b</sup> One-Way ANOVA test: Değerler ± standart sapma olarak verilmiştir					
<sup>m</sup> Kruskal-Wallis H test: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir					
*P<0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark					

Hastaların hipertansif hastalığın çeşitlerine göre, TİT’de protein miktarları istatistiksel olarak anlamlı derece farklı gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların hipertansif hastalığın çeşitlerine göre, TİT’de protein miktarları					
	<b>Preeklampsi</b> (n=291)	<b>Eklampsi</b> (n=15)	<b>KR.HT</b> (n=38)	<b>GHT</b> (n=42)	p
<b>Tit Protein</b>					
<b>Yok</b>	32(%11)	2(%13,3)	14(%36,8)	33(%78,6)	0.001* <sup>k</sup>
<b>1+</b>	40(%13,7)	2(%13,3)	11(%28,9)	0(%0)	
<b>2+</b>	96(%33)	2(%13,3)	3(%7,9)	0(%0)	
<b>3+</b>	95(%32,6)	6(%40)	5(%13,2)	0(%0)	
<b>4+</b>	11(%3,8)	1(%6,7)	1(%2,6)	0(%0)	
<b>Eser</b>	17(%5,8)	2(%13,3)	4(%10,5)	9(%21,4)	
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir * $p<0.05$ Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark					

Gruplarda hipertansif hastalığın çeşitlerine göre, pulmoner emboli gözlenen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı gözlemlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Hipertansif hastalığın çeşitlerine göre pulmoner emboli sıklığı					
	<b>Preeklampsi</b> (n=291)	<b>Eklampsi</b> (n=15)	<b>KR.HT</b> (n=38)	<b>GHT</b> (n=42)	p
<b>Pulmoner Emboli</b>	11(%3,8)	0(%0)	1(%2,6)	1(%2,4)	0.896 <sup>k</sup>
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir * $p<0.05$ Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark					

Nöbet sayısı eklampsi grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Diğer komplikasyonlar gruplarda istatistiksel olarak benzer gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Diğer bulguların hipertansif bozukluk çeşitlerine göre karşılaştırılması					
	Preeklampsi (n=291)	Eklampsi (n=15)	KR.HT (n=38)	GHT (n=42)	p
<b>Nöbet</b>	1(%0,3)	14(%93,3)	0(%0)	0(%0)	0.001 <sup>*k</sup>
<b>Diabet</b>	11(%3,8)	0(%0)	3(%7,9)	4(%9,5)	0.181 <sup>k</sup>
<b>Antikoagülan</b>	133(%45,7)	6(%40)	21(%55,3)	16(%38,1)	0.469 <sup>k</sup>
<b>Renal hastalık</b>	5(%1,7)	0(%0)	1(%2,6)	0(%0)	0.733 <sup>k</sup>
<b>otoimmün</b>	25(%8,6)	0(%0)	3(%8,1)	0(%0)	0.135 <sup>k</sup>
<b>Postop Aritmi</b>	13(%4,5)	0(%0)	4(%10,5)	1(%2,4)	0,318 <sup>k</sup>
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir <sup>*</sup> $p < 0.05$ Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark					

Hastalara tanı konulma zamanları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede benzer gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Hipertansif hastalık çeşitlerine göre tanı konulma zamanları					
	Preeklampsi (n=291)	Eklampsi (n=15)	KR.HT (n=38)	GHT (n=42)	p
<b>Tanı</b>					
<b>&lt;34 hafta</b>	144(%49,5)	8(%53,3)	25(%65,8)	16(%38,1)	0.098 <sup>k</sup>
<b>&gt;34 hafta</b>	147(%50,5)	7(%46,7)	13(%34,2)	26(%61,9)	
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir <sup>*</sup> $p < 0.05$ Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark					

Hastaların gebelik sayılarına göre incelenmesi sonucunda, primigravid hastalarda eklampsi ve preeklampsi görülme oranı multigravid hastalara göre anlamlı derecede yüksek

gözlendi. Multigravid hastalarda ise eklampsi görülme oranı primigravid hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Gravida sayısıyla hipertansif bozukluk çeşitleri arasındaki ilişki					
	Preeklamsi (n=291)	Eklampsi (n=15)	KR.HT (n=38)	GHT (n=42)	p
<b>Hamilelik</b>					
<b>Primigravid</b>	84(%28,9)	7(%46,7)	5(%13,2)	5(%11,9)	0.006**k
<b>Multigravid</b>	207(%71,1)	8(%53,3)	33(%86,8)	37(%88,1)	
k Ki-kare test: değerler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir * $p<0.05$ Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark					

Eklampsi görülen hastaların acil servisten giriş yapma oranları diğer gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Hipertansiyon çeşitlerine göre hastaların başvuru şekilleri					
	Preeklamsi (n=291)	Eklampsi (n=15)	KR.HT (n=38)	GHT (n=42)	p
<b>Acil/Efektif</b>					
<b>Acil</b>	256(%88)	15(%100)	34(%89,5)	32(%76,2)	0.084k
<b>Efektif</b>	35(%12)	0(%0)	4(%10,5)	10(%23,8)	
k Ki-kare test: değerler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir * $p<0.05$ Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark					

Çalışmaya yaşları 13-47 yıl arasında ( $31,2\pm6,5$  yıl) değişen 386 hasta alındı. Hastalar gebelik hipertansif bozukluğu çeşidine ve sezaryen sonrası tromboemboli profilaksisi alıp almamasına göre karşılaştırılmıştır. 210 hastaya antikoagülan uygulanmamış olup (Grup1), 176 hastaya Antikoagülan (Grup2) uygulanmıştır.

Çalışmaya katılan hastalarda yaş ortalaması ve BMI gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derece farklı gözlenmedi (Tablo 11).

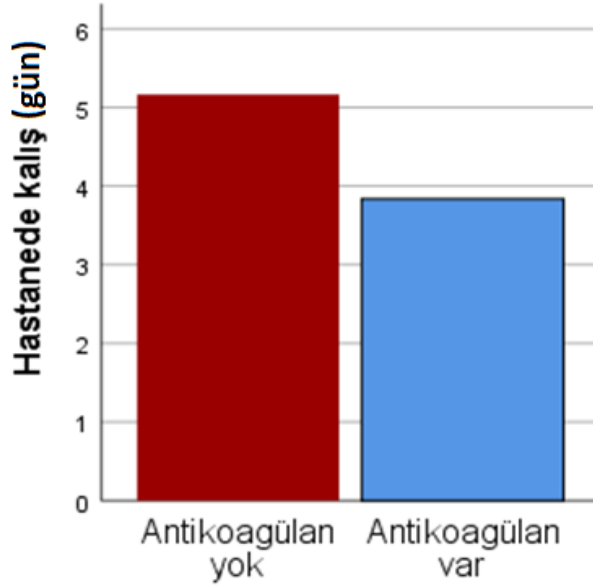
Tablo 11. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda yaş ve BMI			
	<b>Grup 1</b> (n=210)	<b>Grup 2</b> (n=176)	p
<b>Yaş</b>	30,91±6,8(31)	31,6±6,12(32)	0.269 <sup>m</sup>
<b>BMI</b>	31,16±4,46(30,95)	32,28±5,75(30,90)	0.158 <sup>m</sup>
<sup>m</sup> Mann Whitney U test: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir			

Hastaların hamilelik sayıları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede benzer gözlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda gravida sayıları			
	<b>Grup 1</b> (n=210)	<b>Grup 2</b> (n=176)	p
<b>Hamilelik</b>			
<b>Primigravid</b>	51(%24,3)	50(%28,4)	0.359 <sup>k</sup>
<b>Multigravid</b>	159(%75,7)	126(%71,6)	
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir			

Çalışmaya katılan hastaların 24 saatlik idrarda proteinüri ve gestasyonel yaş değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede benzerlik gözlemlendi. Hastanede kalış süreleri bakımından antikoagülan kullanılan hastaların hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 13).

Tablo 13. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda 24 saatlik idrarda proteinuria, gestasyonel yaş ve hastanede kalış süreleri			
	Grup 1 (n=210)	Grup 2 (n=176)	p
<b>Protein</b>	2374±3129(1089)	2128±2544(1082)	0.887 <sup>m</sup>
<b>Gestasyonel Yaş</b>	36+3	36+3	0.848 <sup>m</sup>
<b>Hastanede kalış</b>	5,16±4,1(4)	3,84±1,72(3)	0.047* <sup>m</sup>
<sup>m</sup> Mann Whitney U test: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir			
*P<0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark			



**ŞEKİL 13:** Antikoagülan kullanımı ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar ölçümleri (Alt, Ast, Hb,Hct, Cre) antikoagülan grubunda daha düşük olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda laboratuvar değerleri			
	<b>Grup 1</b> (n=210)	<b>Grup 2</b> (n=176)	<b>P</b>
<b>Alt</b>	38,30±97,13(13)	25,33±52,31(13)	0.404 <sup>m</sup>
<b>Ast</b>	62,25±250,9(21)	36,23±69,81(20)	0.670 <sup>m</sup>
<b>Hb</b>	11,51±1,51(11,6)	11,53±2,75(11,5)	0.460 <sup>m</sup>
<b>Htc</b>	34,49±4,40	34,23±4,29	0.564 <sup>s</sup>
<b>Kreatinin</b>	0,61±0,14(0,60)	0,59±0,14(0,57)	0.196 <sup>m</sup>
<sup>s</sup> Independent Samples T test: Değerler ± standart sapma olarak verilmiştir <sup>m</sup> Mann Whitney U test: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir			

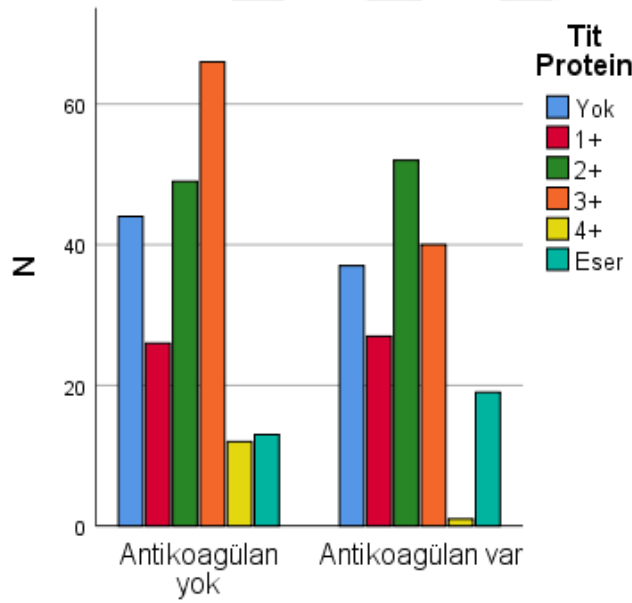
Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark gözlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda kan basıncı değerleri			
	<b>Grup 1</b> (n=210)	<b>Grup 2</b> (n=176)	<b>p</b>
<b>Diyastolik KB</b>	93,65±14,42(92)	93,69±18,02(94)	0.959 <sup>m</sup>
<b>Sistolik KB</b>	154,49±22,57	151,35±23,14	0.180 <sup>s</sup>
<sup>s</sup> Independent Samples T test: Değerler ± standart sapma olarak verilmiştir <sup>m</sup> Mann Whitney U test: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir			

Hasta gruplarına uygulanan tit protein değerleri istatistiksel olarak anlamlı derece farklı gözlemlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda TİT’de protein miktarları			
	Grup 1 (n=210)	Grup 2 (n=176)	p
<b>Tit Protein</b>			
<b>Yok</b>	44(%21)	37(%21)	0.008* <sup>k</sup>
<b>1+</b>	26(%12,4)	27(%15,3)	
<b>2+</b>	49(%23,3)	52(%29,5)	
<b>3+</b>	66(%31,4)	40(%22,7)	
<b>4+</b>	12(%5,7)	1(%0,6)	
<b>Eser</b>	13(%6,2)	19(%10,8)	

<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık(yüzde) olarak verilmiştir  
\*p<0.05 Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark



ŞEKİL 14: Antikoagülan kullanımı ile idrarda protein miktarı arasındaki ilişki



Pulmoner emboli ,antikoagülan kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha düşük izlenerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda pulmoner emboli			
	Grup 1 (n=210)	Grup 2 (n=176)	P
<b>Pulmoner Emboli</b>	11(%5,2)	2(%1,1)	0.043**
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık(yüzde) olarak verilmiştir *p<0.05 Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark			

Antikoagülan kullanılan hastalarda otoimmün hastalık görülme sıklığı ilaç kullanılmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi (p<0.05). Diğer komplikasyonlar gruplar arasında istatistiksel olarak benzer gözlemlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda diğer bulgular			
	Grup 1 (n=210)	Grup 2 (n=176)	p
<b>Nöbet</b>	9(%4,3)	6(%3,4)	0.858 <sup>k</sup>
<b>Diabet</b>	8(%3,8)	10(%5,7)	0.531 <sup>k</sup>
<b>Renal hastalık</b>	5(%2,4)	1(%0,6)	0.226 <sup>k</sup>
<b>Otoimmün</b>	7(%3,4)	21(%11,9)	0.003**
<b>Kan ürünü</b>	21(%10)	29(%16,5)	0.083 <sup>k</sup>
<b>Postop Aritmi</b>	7(%3,3)	11(%6,3)	0.266 <sup>k</sup>
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık(yüzde) olarak verilmiştir *p<0.05 Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark			

Gruplarda hipertansif hastalık tanısı konulma zaman değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede benzer gözlemlendi (Tablo 19).

Tablo 19. Profilaksi yapılan ve yapılmayan gruplarda hipertansif hastalık tanı zamanı			
	Grup 1 (n=210)	Grup 2 (n=176)	p
<b>Tanı</b>			
<b>&lt;34 hafta</b>	110(%47,6)	83(%47,2)	0.307 <sup>k</sup>
<b>&gt;34 hafta</b>	100(%47,4)	93(%52,8)	
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık(yüzde) olarak verilmiştir			

Antikoagülan kullanılan ve kullanılmayan hastaların hastaneye müracaat şekilleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Antikoagülan kullanılan ve kullanılmayan hastaların hastaneye müracaat şekilleri			
	<b>Grup 1</b> (n=210)	<b>Grup 2</b> (n=176)	p
<b>Acil/Elektif</b>			
<b>Acil</b>	189(%90)	148(%84,1)	0.113 <sup>k</sup>
<b>Elektif</b>	21(%10)	28(%15,9)	
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık(yüzde) olarak verilmiştir			

Emboli görülen hastaların kan ürünü kullanma oranları emboli görülmeyen hastalara oranla yüksek gözlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmedi (Tablo 21).

Tablo 21. Emboli gelişen hastalarda kan ürünü kullanımı			
	<b>Emboli Yok</b> (n=373)	<b>Emboli Var</b> (n=13)	p
<b>Kan Ürünü</b>			
<b>Yok</b>	326(%87,4)	10(%76,9)	0.493 <sup>k</sup>
<b>Var</b>	47(%12,6)	3(%23,1)	
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık(yüzde) olarak verilmiştir			

Emboli görülen hastalarda hastanede kalış süresi ve aritmi görülme oranı emboli görülmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla gözlendi ( $p<0.05$ ). Renal hastalık emboli görülmeyen hastalarda, otoimmün ve Hb emboli görülen hastalarda daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark gözlenmedi (Tablo 22).

<b>Tablo 22. Emboli gelişen hastalarda diğer bulgular</b>			
	<b>Emboli Yok</b> (n=373)	<b>Emboli Var</b> (n=13)	<b>P</b>
<b>Aritmi</b>	12(%3,2)	6(%46,2)	0.001 <sup>*k</sup>
<b>Renal H.</b>	6(%1,6)	0(%0)	0.645 <sup>k</sup>
<b>Otoimmün</b>	26(%7)	2(%15,4)	0,244 <sup>k</sup>
<b>Hastanede kalış</b>	4,39±3,09 (3)	9,46±4,98(8)	0.001 <sup>*m</sup>
<b>Hb</b>	11,52±2,19(11,5)	11,59±1,33(12,1)	0.592 <sup>m</sup>
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık(yüzde) olarak verilmiştir <sup>m</sup> Mann Whitney U test: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir <sup>*</sup> p<0.05 Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark			

Antikoagülan kullanmayan ve pulmoner emboli görülen hastaların emboli görülmeyen hastalara göre hastanede kalma süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 23).

<b>Tablo 23. Emboli gelişen hastalarda hastane kalış süreleri</b>			
	<b>Emboli Yok</b> (n=201)	<b>Emboli Var</b> (n=9)	<b>P</b>
<b>Hastanede kalış</b>	4,91±3,85(4)	10,89±5,30(9)	0.001 <sup>*k</sup>
<sup>k</sup> Ki-kare test: değerler sıklık(yüzde) olarak verilmiştir <sup>*</sup> p<0.05 Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark			

Pulmoner emboli ile PLT ve aritmi arasında pozitif yönlü önemli bir ilişki gözlenmektedir( $p<0.05$ )

Tablo 24. Pulmoner emboli ile plt, aritmi, renal hastalık ve otoimmün hastalık ilişkisi

		<b>Renal hastalık</b>	<b>PLT</b>	<b>Postop ciddi aritmi</b>	<b>Otoimmün h.</b>
Pulmoner emboli	Pearson Correlation	-,023	,108	,367	,058
	Sig. (2-tailed)	,646	,034	,000	,256

0,05 seviyesinde korelasyon önemlidir. (2-tailed).\*

## 5.TARTIŞMA

Gebeliğin hipertansif bozukluklarına (gebelik hipertansiyonu, preeklampsi (PE) ve kronik hipertansiyon olmak üzere), tüm gebeliklerin % 10'unda rastlanır (53).

Preeklampsi, gebelikte başlayan hipertansiyon ve proteinürinin eşlik ettiği ve postpartum dönemde gerileyen bir sendromdur (54).

Maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olan preeklampsi, sadece gebelik hastalığı olmayıp, yaşamın sonraki dönemlerinde birçok hastalığın gelişmesinde rol oynar.Preeklampsisi olan kadınlarda, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklara, renal hastalıklara, tip 2 diyabete, hipotiroidizme, ayrıca strok, venöz tromboembolizm gibi olaylara yakalanma riski yüksektir (55).

Tromboemboli, maternal mortaliteye neden olabilen DVT veya pulmoner emboli ile kendini gösterir.Venöz tromboembolizm riski,gebelik boyunca ve postpartum dönemde yüksektir.Antepartum dönemde %0,1-0,2, postpartum dönemde %0,3-0,4 sıklıkta görülür(56).

Sezaryenle doğum da bir cerrahi olduğu için, VTE için bir risk faktörüdür.Bunun dışında preeklampsi de peripartum VTE riskini artıran bir faktördür (56).

Gebeliğin önemli konuları olan venöz tromboembolizm ve preeklampsiyi çalışmamızda ana konu edinerek sezaryenli hasta gruplarında bir çok açıdan risk faktörlerini kıyasladık.Tromboembolik olay açısından profilaksi alan ve almayan hasta gruplarındaki sonuçları karşılaştırdık.

\*\*Çalışmamızda kronik hipertansiyonu olan gebelerin, gestasyonel hipertansif bozukluk tanılı gebelere göre yaşı ve BMI 'i istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Obezite gebelikle ilgili sonuçlarla ilişkilidir.Bunlar preeklampsi, gestasyonel diabet, ölü doğum, postterm gebelik ve sezaryenle doğum riskinin artışıdır.Bu komplikasyonların birçoğu kilo vermeye azaltılabilmektedir(57).

Bir başka çalışmada daha yüksek maternal BMI ve gebelik kilo alımı, gebelik hipertansif bozuklukları ve gestasyonel diyabetin daha yüksek komplikasyonlarıyla ilişkilidir(58).

Bizim çalışmamız da ise preeklampside komplikasyonları arttırdığı düşünülen BMI artışı açısından gruplar karşılaştırıldığında (tromboemboli profilaksisi açısından), istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu şekilde BMI'nın, hipertansiyonun bir komplikasyon olma ihtimali olan tromboembolik olayların önlenmesi amacıyla verilen antikoagulan tedavinin etkinliği üzerinde olası etkisi iki grupta eşitlenmiş olmuştur.

\*\*Hipertansif gruplar arasında proteinüri miktarları karşılaştırıldığında; çalışmamızda preeklampsili grupta idrarda protein miktarı diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Fakat preeklampsisi tanısı için proteinüri varlığı artık kesinlikle olması gereken bir tanı kriteri değildir. Proteinüri yokluğunda da yeni başlangıçlı hipertansiyonla beraber trombositopeni, renal yetmezlik, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, pulmoner ödem ve serebral yada görme bulgularından herhangi birinin eklenmesi de preeklampsisi tanısı koydurmaktadır(59).

\*\* Egan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklampsiye karşı gelişen maternal sistemik inflamatuvar cevap, koagülasyon sisteminin aktive olmasına ve pıhtı oluşumuna neden olur. Bu nedenle preeklampsili gebelerde venöz tromboembolizm riski, normal gebelere oranla 5 kat yüksek olduğu gösterilmiştir(5).

Çalışmamızda benzer olarak, pulmoner emboli diğer gruplarla kıyaslandığında preeklampsisi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlenmiştir.

\*\*Çalışmamızda Nöbet sayısı eklampsi grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi. Eklampsi, preeklampsinin nörolojik durumlarla ilişkili konvulsif formu olarak tanımlanır. Bu nedenle bu bulgunun oluşması hastalığın seyri ile uyumludur(11).

Mattar F ve Sibai BM nin yaptığı çalışmada eklamptik konvulsiyonların görülme sıklığı antepartum (% 38–53), intrapartum (18 -% 36) veya postpartum(% 11–44) oranında izlenmiştir(60). Zaten eklampsi tanısında nöbet varlığı olduğu için çalışmamızda nöbetin sıklığının bu şekilde bulunması normaldir.

Sibai M. Nin yaptığı çalışmada şiddetli preeklampsili kadınlar eklampsi gelişimi için en yüksek risk altında olduğu açıklanmıştır. Yine antikonvülzan profilaksi anlmayan şiddetli preeklampsisi olgularda %2-3 arasında, hafif preeklampsili olgularda % 0.6 sıklıkta eklampsi görülmüştür(61).

\*\* Pierre-Yves Robillarda ve ark. çalışmasında bahsedildiği üzere preeklampsisi sıklıkla ilk gebeliklerin hastalığı olarak düşünülmektedir(62). Çalışmamızda da primigravid hastalarda eklampsi ve preeklampsisi görülme oranı multigravid hastalara göre anlamlı derecede yüksek gözlemlenmiştir.

\*\*Çalışmamızda eklampsi görülen hastaların acil servisten giriş yapma oranları diğer gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlenmiştir. Eklampsi grandmal nöbetlerin eşlik ettiği acil nörolojik durumdur(12,63).

\*\*Tooher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Mayıs 2009 da Cochrane Gebelik ve Doğum grubu kayıtlarını(16 deneme) araştırmış olup, gebelik ve doğum sonrası erken

dönemde tromboprofilaksi önerilerini temel alabilecek kanıtların yetersiz olduğu ortaya koymuşlardır(64).

Bates ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sezaryen ile doğum yapan hastalarda tromboemboli için ek risk faktörleri varsa bireysel risk değerlendirmesi sonucu antikoagulan yapılmasının gerektiği vurgulanmıştır(65).

Klinikte uygulamada 2015 yılından önce preeklampsi grubuna antikoagulan verilmemesi de bu nedenledir. Oturmuş guidelinelar olmadan önce bu grup hastalara rutin LMWH verilmemiştir. Buna karşılık T.C.Sağlık Bakanlığı venöz tromboembolizm üzerinde durmuş olup 2015 yılında venöz tromboembolizm yönetim rehberini çıkarmıştır. Bu klavuzda doğum sonrası dönemde risk faktörleri tekrar değerlendirilmesinin gerektiğinden ve gerekli durumlarda profilaksinin yapılmasından bahsetmiştir.Ayrıca venöz tromboembolik hastalıkların anne ölüm ve morbiditesinin önde gelen nedenleri arasında olduğundan bahsedilmiştir.Yine bu klavuzda venöz tromboemboli insidansının sezaryen doğumlarda vaginal doğumlara oranla 2-4 kat fazla olduğu belirtilmiştir.2015 yılından itibaren kliniğimizde tromboemboli profilaksisi gerekli tüm hastalara yapılmıştır.

Çalışmamızda da T.C.Sağlık Bakanlığı venöz tromboembolizm yönetim rehberiyle uyumlu olarak hastanede kalış süreleri bakımından antikoagulan kullanılan hastaların hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlenmiştir.Bu bulgu antikoagulan almayan hasta grubunun tromboembolik olayla daha sık karşılaşmış olduğunu gösterir.

\*\*Silva ve arkadaşlarının kasım 2015-kasım 2016 yılları arasında Portekiz’de üçüncü basamak bir obstetrik merkezde prospektif olarak yaptığı çalışmada 12 saatlik test, toplama süresinden bağımsız olarak pre-eklampsi tespitinde kabul edilebilir bir hassasiyet göstermiştir.24 saatlik idrar toplanmasında proteinüri miktarının belirlenmesi sirkadiyen değişkenliği temsil ettiği için mevcut altın standart testtir.Bu kalitatif analizde 12 saatlik idrarda protein bakılması hastalarda benzer oranı vermiştir(66).

Çalışmamızda, proteinüri açısından gruplar değerlendirilmiştir. Spot idrarda protein miktarı ve 24 saatlik idrarda proteinüri miktarları çalışılmıştır. Spot idrarda farklılık antikoagulan alan ve almayan arasında çıkarken, daha güvenilir olan 24 saatlik idrarda fark saptanmamıştır. Hipertansiyon etiyolojisi açısından gruplar karşılaştırıldığında ise preeklampsi ve eklampsi lehine 24 saat idrarda proteinüri miktarı yüksek çıkmıştır.

\*\*Grupların tanı konma zaman değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede benzer gözlenmiştir. Preeklampsinin tanı konulma zamanı önemlidir çünkü farklı patogenezler farklı mekanizmaların devreye girmesine neden olur. Preeklampsi, farklı patogenezleri olması nedeniyle araştırmacılar tarafından erken ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılmıştır.Erken başlangıçlı preeklampsi, spiral arterlerin yetersiz perfüzyonu nedeniyle plasental bozukluk gelişmesiyle oluşur(67). Geç başlangıçlı preeklampsi,metabolik hastalıkların semptomu olarak düşünülmüştür.

Son çalışmalarda geç başlangıçlı preeklampsinin trofoblastik disfonksiyon ve bunun sonucu olarak azalmış intervillöz perfüzyon ile hipoksinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur(68,69).

\*\*Gebeliğin hipertansif hastalıklarının sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerinin kıyaslanması ele alındığında; Çalışmamızda sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kronik hipertansiyona superempoze preeklampside , diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Moussa ve arkadaşlarının yaptığı 2539 gebeyi içeren kohort çalışmasında superempoze preeklampsi olan gebelerin ortalama sistolik kan basınçlarının kronik hipertansiyonu olan gebelere göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ortalama diastolik kan basıncının ise superempoze hipertansiyonda kronik hipertansiyona göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olarak çıkmıştır.Bu bizim çalışmamızdaki istatistiksel olarak diastolik kan basıncı değerleriyle uyumludur(70).

\*\*Gruplar arasında hipertansif hastalığın şiddetli veya hafif olma durumu karşılaştırılmıştır. Antikoagülan kullanılmayan hastalarda şiddetli preeklampsi sıklığı, antikoagülan kullanılan hastalara oranla daha yüksek görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmemesi, bir grupta ağır preeklampsinin daha fazla olması durumunda ortaya çıkabilecek tromboemboli üzerine sonucu etkileme ihtimalini ortadan kaldırmıştır.

\*\* Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu (ESC 2014) da, kan transfüzyonlarının pulmoner emboli için risk faktörü olduğuna dair bahsedilmiştir(71).

Yine James ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postpartum kan transfüzyonunun venöz tromboembolizm için önemli risk faktörlerinden biri olduğundan bahsedilmiştir(72).

Bizim çalışmamızda ise emboli görülen hastaların kan ürünü kullanma oranları emboli görülmeyen hastalara oranla yüksek gözlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmemiştir.Yine aynı şekilde bu sonuç, transfüzyonun antikoagülan profilaksi alan grubuyla profilaksi almayan grup arasında transfüzyona bağlı oluşabilecek tromboembolik olay riski açısından iki grubun eşit olduğunu göstermektedir.

\*\*Pulmoner emboli çeşitli komplikasyonlara neden olabilen fatal bir durumdur. Aritmiler, başta atriyal fibrilasyon (AF) olmak üzere nadir komplikasyonlarındandır(73).

Bizim çalışmamızda emboli görülen hastalarda hastanede kalış süresi ve aritmi görülme oranı emboli görülmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla gözlenmiştir. Bu bulgular, emboli ve sonrasında ona bağlı gelişen aritmi nedeniyle hastanede kalma süresinin uzamasına neden olması doğal olarak beklenen bir sonuçtur.

Gebelerin ve postpartum hastaların VTE açısından genel popülasyona oranla 4 kat artmış riski vardır.VTE, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki anne ölümlerinin yaklaşık %9



undan sorumludur. Son yıllarda artan gebelik ve postpartum VTE hızını azaltmak için, VTE yi tedavi etme ve önlemeyle ilgili çalışmalar önem kazanmıştır(74,75). Pulmoner emboli (PE) ise, batı ülkelerinde anne ölümlerinin en sık görülen üç nedeninden biridir(76).

Vajinal yolla doğuma kıyasla, sezaryenle doğum sonrası pulmoner emboli riski daha fazladır(77).

Pulmoner emboliyi azaltabilmek için risk taşımakta olan kişilerde DVT profilaksisi gerekmektedir. Profilaksi yapılmayan hastalarda DVT insidansı artar(78).

Donnelly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada risk altındaki hastaların iyi tanınması ve hedeflenen tromboprofilaksiye ulaşılması, pulmoner emboli ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı sonucuna varılmıştır(79).

\*\*Çalışmamızda pulmoner emboli ,antikoagülan kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha düşük izlenerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. Venöz tromboembolizm gebeliğin önemli bir komplikasyonu olarak kabul görmektedir(80). Gebeliğe bağlı venöz tromboembolizm ,gebelikte veya postpartum dönemde ortaya çıkan derin ven trombozu ve pulmoner embolizmden (PE) oluşur(81).

Çalışmamızın bazı sonuçlarını literatürde karşılaştırabildiğimiz yayınlar mevcuttur. Ancak gebelikte hipertansif bozukluğu olan hastaların tromboemboli profilaksisi alıp almamasının tromboembolik olaylar üzerine etkisini izleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

## 6.SONUÇ

Gebelik tromboz için predispozandır.Gebeliğin hipertansif bozuklukları ise oluşturduğu vasküler patogenez nedeniyle normal gebeye oranla tromboz sıklığını artırır. Tromboz , sonrasında gelişebilecek maternal mortalite ve morbidite açısından dikkate alınması gereken önemli bir durumdur.Kliniğimizde 2015 yılı T.C.Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı klavuz dikkate alınarak risk hesaplaması sonucu gerekli olan tüm hastalara tromboprofilaksi yapılarak tromboz riski en aza indirgenmeye çalışılmaktadır.Böylece hastanede uzun süre yatışların azalması, derin ven trombozu ve pulmoner emboli sonucu oluşacak komplikasyonların önlenmesi hedeflenmektedir.

Sezaryen sonrası tromboprofilaksi yapılan ve yapılmayan preeklampsili gebeleri kıyasladığımız retrospektif çalışmamızda, tromboprofilaksi yapılmayan hastalarda yapılanlara oranla pulmoner emboli insidansı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.



## 7.KAYNAKLAR

1. Gonçalo Miguel Peres, Melissa Mariana and Elisa Cairrão, Review Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal, Journal of Cardiovascular Development and Disease,17 January 2018
2. I-Kuan Wang MD, Chih-Hsin Muo MS, Yi-Chih Chang PhD, Chih-Chia Liang MD, Chiz-Tzung Chang MD PhD,Shih-Yi Lin MD, Tzung-Hai Yen MD PhD, Feng-Rong Chuang MD, Pei-Chun Chen PhD, Chiu-Ching Huang MD,Chi-Pang Wen MD PhD, Fung-Chang Sung PhD, Donald E. Morisky ScD, Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study,research,Canadian Medical Association or its licensors CMAJ, February 19, 2013
3. Bjørn Egil Vikse, Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Pre-eclampsia and the risk of kidney disease, www.thelancet.com , May 31, 2013
4. Rui-Zhe Jia Yu-Jia Qian Xiang Zhang Hong-Juan Ding Hai-Qing Wu Ke-Mei Shao, Contribution of Dysfunction of Maternal Hemodynamics to Renal Impairment in Preeclampsia, Gynecol Obstet Invest 2013;76:95–99, Published online: July 23, 2013
5. Karl Egan , Barry Kevane and Fionnuala Ni' A' inle , Elevated venous thromboembolism risk in preeclampsia: molecular mechanisms and clinical impact, Biochemical Society Transactions (2015) Volume 43, part 4
6. Richard J. Cardosi, MD and James V. Fiorica, MD, Venous Thromboembolic Complications In Obstetrics And Gynecology With A Focus On The Role Of Low Molecular Weight Heparin, Preventive Care Update,2000, Volume 7, Number 3, 2000
7. Keizo Kanasaki and Raghu Kalluri, The biology of preeclampsia, Kidney International (2009) 76, 831–837
8. John Munkhaugen<sup>1</sup> and Bjørn Egil Vikse, New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist, Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 2964–2967
9. Carol Lawrence PhD, Sarah Giorgi, MD, Hypertension / Preeclampsia Care Guidelines in pregnancy, Lee Memorial Health System Policy & Procedure Manual, 6/16
10. Isaac E. Stillman and S. Ananth Karumanchi, The Glomerular Injury of Preeclampsia Journal of the American Society of Nephrology, J Am Soc Nephrol 18: 2281–2284, 2007
11. Dr H Sidhu, Dr A Harper, Dr D McAtamney, Dr C McAllister, Mrs K McDaid , Miss N Porter , Management of severe Pre-Eclampsia And Eclampsia, Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN), a review of the Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST) August 2001 guideline, review date 2014
12. Anjali Acharya, Promising biomarkers for superimposed pre-eclampsia in pregnant women with established hypertension and chronic kidney disease, commentary, Kidney International (2016)

13. Sonia Butalia, BSc, MD, MSc, Francois Audibert, MD, MSc, Anne-Marie Côté, MD, MHSc, Tabassum Firoz, MD, MSc, Alexander G. Logan, MD, Laura A. Magee, MD, MSc, William Mundle, MD, Evelyne Rey, MD, MSc, Doreen M. Rabi, MD, MSc, Stella S. Daskalopoulou, MD, PhD, and Kara A. Nerenberg, MD, MSc; Guidelines, Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy, Canadian Journal of Cardiology 34 (2018) 526-531
14. Dr Gorakh Mandrupkar, Dr. Shailesh Kore, Dr. Sanjay Gupte, Dr. Madhuri Chandra, Dr. Anahita Chauhan, Dr. Sucheta Kinjawadekar, Dr. Suchitra Pandit, Hypertensive Disorders Of Pregnancy (HDP), Reviewed at the Consensus group meeting at Amby Valley, 30-31 August, 2014
15. Kate Duhig, Brooke Vandermolen, Andrew Shennan, Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia, 15 Aug 2018
16. Pia Maria Villa, Reviewed by Professor Pertti Kirkinen, MD, DMedSc and Tytti Raudaskoski, MD, DMedSc, Prediction and Prevention of Pre-Eclampsia, Department of Obstetrics and Gynaecology Helsinki University Hospital University of Helsinki Finland, 2017
17. Elizabeth Phipps, Devika Prasanna, Wunnie Brima,† and Belinda Jim, Preeclampsia: updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, (Clin J Am Soc Nephrol) 11: 1102–1113, June, 2016
18. GR de Jesus, NR de Jesus, RA Levy, EM Klumb, Department of Obstetrics, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil, The use of angiogenic and antiangiogenic factors in the differential diagnosis of pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome nephropathy and lupus nephritis, Lupus (2014) 23
19. D Leslie BSc (Hons) MBBCh (Hons) FRCA, and RE Collis MB BS FRCA MSc, Hypertension in pregnancy, The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of the British Journal of Anaesthesia. BJA Education, 16 (1):33–37(2016)
20. Lawrence Leeman MD, MPH, Lee T. Dresang, MD, Patricia Fontaine, MD, MS, Hypertensive Disorders of Pregnancy, American Family Physician 2016;93(2):121-127, 2016 American Academy of Family Physicians [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp), Volume 93, Number 2, January 15, 2016
21. H. Seki, The role of the renin–angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia – New insights into the renin–angiotensin system in preeclampsia, Medical Hypotheses 82 (2014) 362–367
22. Kuang-Yu Jen and Zoltan G. Laszik, Renal Effects of Preeclampsia, Microangiopathy, Edited by Prof. Raimondo De Cristofaro, Publisher InTech, Published online 23, March, 2012
23. Sebastian Kwiatkowski, Ewa Kwiatkowska, Rafał Rzepka, Violetta Kurkiewicz, Wioletta Mikołajek-Bedner & Andrzej Torbè, Development of a focal segmental glomerulosclerosis after pregnancy complicated by preeclampsia: case report and review of Literature, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, Published online 11 June 2015

24. S. Parthasarathy, V. R. Hemanth Kumar, R. Sripriya, and M. Ravishankar, Anesthetic management of a patient presenting with eclampsia, *Anesthesia Essays Researches*, 2013 Sep-Dec; 7
25. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North A, Paech M. Said JM, Guideline for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy, by Somanz(Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand),2014
26. Sutton, A. L. M., Harper, L. M., & Tita, A. T. N. (2018). Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(2), 333–347. doi:10.1016/j.ogc.2018.01.012
27. Veronica Agatha Lopes van Balen, Julia Jeltje Spaan Tom Cornelis, Marc Erich August Spaanderman, Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia, *J Nephrol* (2017) 30
28. Anouk Bokslag, MD; Pim W. Teunissen, MD, PhD; Constantijn Franssen, MD, PhD; Floortje van Kesteren, MD; Otto Kamp, MD, PhD; Wessel Ganzevoort, MD, PhD; Walter J. Paulus, MD, PhD; Christianne J. M. de Groot, MD, PhD, Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;216:523
29. Kara Nerenberg, MD, MSc, Stella S. Daskalopoulou, MD, PhD, and Kaberi Dasgupta, MD, MSc, Review Gestational Diabetes and Hypertensive Disorders of Pregnancy as Vascular Risk Signals: An Overview and Grading of the Evidence, *Canadian Journal of Cardiology* 30 (2014) 765e773
30. Carl H. Backes, Kara Markham, Pamela Moorehead, Leandro Cordero, Craig A. Nankervis, and Peter J. Giannone, Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes, *Journal of Pregnancy* Volume 2011
31. Belinda Jim, MD, and S. Ananth Karumanchi, MD, Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications, *Semin Nephrol* 37:386-397 C 2017
32. Natalia Lazzarin, Giovambattista Desideri, Claudio Ferri, Herbert Valensise, Giulia Gagliardi, Grazia Maria Tiralongo, Dario Manfellotto, Hypertension in pregnancy and endothelial activation: An emerging risk factor for cardiovascular disease, *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2 (2012) 393–397
33. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Preeclampsia and High Blood Pressure During Pregnancy, Frequently Asked Questions FAQ034 Pregnancy
34. Maternity Guidelines Group, Management of Pre-Eclampsia / Eclampsia, Women's & Children's Health, Canterbury DHB, W&CH/GL/M/0003 Revised: Jan 2013
35. Yang Xia and Rodney E. Kellems, Angiotensin Receptor Agonistic Autoantibodies and Hypertension: Preeclampsia and Beyond, NIH (national institutes of health) Public Access Circ Res, 2014 August 13
36. Zehra Vural Yılmaz, Elif Akkaş, Tolga Yıldırım, Rahmi Yılmaz & Yunus Erdem, A Novel Marker In Pregnant With Pre Eclampsia: Renalase, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*

37. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. Best practice & research Clinical haematology. 2003;16(2):153-68
38. Yusuf Taner Kafadar, Rauf Melekoğlu, Cunevt Evruke, Cansun Demir, Fatma Tuncay Ozgunen, Trombofili saptanan gebelerde perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi The evaluation of perinatal outcomes in pregnancies complicated with thrombophilias, Turk Soc Obstet Gynecol(TJOD) 2014;2:88-93
39. Daniel L. Clarke-Pearson, MD, and Lisa N. Abaid, MD, MPH, Prevention of Venous Thromboembolic Events After Gynecologic Surgery, ACOG (Obstet Gynecol 2012;119:155–67)
40. Francis Martinez, D.O. Maternal Fetal Medicine, Harrisburg, PA, Thrombophilia in Pregnancy, The American College of Osteopathic Obstetricians and Gynecologists, 5-9 October 2016 fall conference
41. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. Critical care medicine. 2005;33(10 Suppl):S294-300
42. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. Blood. 2013;121(19):3953-61
43. Zehra Yaşar, Fahrettin Talay, The Management of Thromboembolic Diseases in Pregnancy, Abant Medical Journal, review, Volume 4 Issue 3 Year 2015
44. Ginsberg J, Brill-Edwards JS, Burrows RF, et al. Venous thrombosis during pregnancy: Leg and trimester of presentation. Thromb Haemostas 1992; 67: 519-20
45. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(10)
46. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD, An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy, American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(10)
47. K. Mehmet Burgazlı, Mehmet Bilgin, Ethem Kavukçu, M. Metin Altay, H. Turhan Özkan, Uğur Coşkun, Hakan Akdere, and A. Kubilay Ertan: Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis and approach to venous thromboembolism in obstetrics and gynecology J Turk Ger Gynecol Assoc. 2011; 12(3): 168–175
48. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And HSE Clinical Care Programme in Obstetrics and Gynaecology, Clinical Practice Guideline Venous Thrombophlaxis In Pregnancy, Revision Date: November 2016

49. Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (review) *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18
50. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140:867–73
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Green top Guideline No.37a, April 2015
52. T.C.Sağlık Bakanlığı Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi 2015
53. Yu H, He Y, Mao Z, Dong W, Fu X, Lei X, Hypertensive disorders during pregnancy and elevated blood pressure in the offspring: A systematical review and meta-analysis protocol, *Medicine: May 2019 - Volume 98 - Issue 20*
54. Williams D, Pre-eclampsia and long-term maternal health, *Obstet Med.* 2012 Sep;5(3):98-104
55. Tranquilli AL, Landi B, Giannubilo SR, Sibai BM, Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease, *Pregnancy Hypertens.* 2012 Oct;2(4):350-7
56. Kevane, B., Donnelly, J., D’Alton, M., Cooley, S., Preston, R. J. S., & Áinle, F. N. (2014), Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *Journal of Perinatal Medicine*
57. Mission JF, Marshall NE, Caughey AB, Pregnancy risks associated with obesity, *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Jun;42(2):335-53
58. Susana Santos, Ellis Voerman, Pilar Amiano, Henrique Barros, Lawrence J . Beilin , Anna Bergström, Marie -Aline Charles, Leda Chatzi, Cécile Chevrier, George P. Chrousos, Eva Corpeleijn, Olga Costa, Nathalie Costet, Sarah Crozier, Graham Devereux, Myriam Doyon, Merete Eggesbø, Maria Pia Fantini, Sara Farchi, Francesco Forastiere, Vagelis Georgiu, Keith M. Godfrey, Davide Gori, Veit Grote, Wojciech Hanke, Irva Hertz -Picciotto, Barbara Heude, Marie -France Hivert, Daniel Hryhorczuk, Rae -Chi Huang , Hazel Inskip, Anne M. Karvonen , Louise C. Kenny, Berthold Koletzko , Leanne K. Küpers, Hanna Lagström , Irina Lehmann , Per Magnus, Renata Majewska, Johanna Mäkelä , Yannis Manios , Fionnuala M. McAuliff, Sheila W. McDonald , John Mehega, Erik Melé, Monique Mommers, Camilla S. Morgen, George Moschonis, Deirdre Murray, Carol Ní Chaoimh, Ellen A. Noh, Anne -Marie Nybo Anderse, Emily Oken, Adriëtte J. J. M. Oostvogels, Agnieszka Pac, Eleni Papadopoulou , Juha Pekkanen, Costanza Pizzi , Kinga Polanska, Daniela Porta, Lorenzo Richiardi, Sheryl L. Rifas -Shiman, Nel Roeleveld, Luca Ronfan i, Ana C. Santos, Marie Standl, Hein Stigum, Camilla Stoltenberg, Elisabeth Thiering, Carel Thijs, Maties Torrent, Suzanne C. Tough, Tomas Trnovec , Steve Turner , Marleen M. H. J. van Gelder, Lenie van Rossem, Andrea von Berg , Martine Vrijheid , Tanja G. M. Vrijkotte, Jane West, Alet H. Wijga , John Wright, Oleksandr Zvinchuk , Thorkild I. A. Sørensen , Debbie A. Lawlor , Romy Gaillard , Vincent W.V. Jaddoe , Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American, and Australian cohorts, *BJOG.* 2019 Feb 20

59. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin M, Gaiser RR, Granger JP, Jeyabalan A, Johnson DD, Karumanchi S, Lindheimer M, Owens MY, Saade GR, Sibai BM, Spong CY, Tsigas E, Joseph GF, O'Reilly N, Politzer A, Son S, Ngaiza K, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-31
60. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307–12)
61. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1520
62. Pierre-Yves Robillarda , Gustaaf Dekkerb , Gérard Chaouatc , Philippe Le Bouteillerd,e , Marco Sciosciat , Thomas C. Hulseyg, Preeclampsia and the 20th century: “Le siècle des Lumières”, *Pregnancy Hypertension* Volume 13, July 2018, Pages 107-109
63. Prabhcharan Gill; James W. Van Hook MD, Acute Eclampsia, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.2019 Jan 25
64. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ, Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period, *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5)
65. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest.* 2012 Feb;141
66. Silva RM, Pereira SR, Rego S, Clode N, Accuracy of 12-hour urine collection in the diagnosis of pre-eclampsia, *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Sep;142(3):277-282
67. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G et al (2018) Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 52(5):873–880
68. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM (2013) Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 22(2):143–148
69. Herzog EM, Eggink AJ, Reijnierse A et al (2017) Impact of early and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health. *Placenta* 49:72–79
70. Moussa HN, Leon MG, Marti A, Chediak A, Pedroza C, Blackwell SC, Sibai BM, pregnancy outcomes in Women with Preeclampsia Superimposed on Chronic Hypertension with and without Severe Features, *Am J Perinatol.* 2017 Mar;34(4):403-408



71. Stavros Konstantinides(Chairperson) (Germany/ Greece), Adam Torbicki(Co-chairperson) (Poland), Giancarlo Agnelli (Italy), Nicolas Danchin (France), David Fitzmaurice (UK), Nazzareno Galie` (Italy), J. Simon R. Gibbs (UK), Menno Huisman (The Netherlands), Marc Humbert† (France), Nils Kucher (Switzerland), Irene Lang (Austria), Mareike Lankeit (Germany), John Lekakis (Greece), Christoph Maack (Germany), Eckhard Mayer (Germany), Nicolas Meneveau (France), Arnaud Perrier (Switzerland), Piotr Pruszczyk (Poland), Lars H. Rasmussen (Denmark), Thomas H. Schindler (USA), Pavel Svtil (Czech Republic), Anton Vonk Noordegraaf (The Netherlands), Jose Luis Zamorano (Spain), Maurizio Zompatori (Italy), Endorsed by the European Respiratory Society (ERS), The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism
72. Andra H. James, MD, Margaret G. Jamison, PhD,Leo R. Brancazio, MD,Evan R. Myers, MD, Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality, *General Obstetrics And Gynecology: American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006)
73. Ng ACC, Adikari D, Yuan D, Lau JK, Yong ASC, Chow V, et al. The prevalence and incidence of atrial fibrillation in patients with acute pulmonary embolism,2016
74. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697–706
75. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancyrelated mortality in the United States, 20112013. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):366–373
76. Rossignol M, Morau E, Dreyfus M' Maternal death by venous thromboembolic disease, *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017 Dec;45(12S):S31-S37
77. Pandey S, Sharma J, Manandhar BL, Adhikari A, Acute Pulmonary Embolism after Cesarean Section, *J Nepal Health Res Counc.* 2015 Sep-Dec;13(31):241-4
78. Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic surgery patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:73-79
79. Jennifer C. Donnelly, MDn, and Mary E. D'Alton, MD, Pulmonary embolus in pregnancy, *Seminars in Perinatology* 37 (2013) 225 – 233
80. ACOG Practice Bulletin No. 196. Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018
81. Bennett A, Chunilal S, Diagnosis and Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Pregnancy, *Semin Thromb Hemost.* 2016 Oct;42(7):760-773. Epub 2016 Sep 22