



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**GEBELERDE ASPİRİN BAŞLAMA ZAMANININ BİRİNCİ  
VE İKİNCİ TRİMESTER UTERİN ARTER PULSATİLİTE  
İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İZEL GÜRLEK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BAŞAK KAYA

İSTANBUL-2022



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**GEBELERDE ASPİRİN BAŞLAMA ZAMANININ BİRİNCİ  
VE İKİNCİ TRİMESTER UTERİN ARTER PULSATİLİTE  
İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İZEL GÜRLEK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BAŞAK KAYA

İSTANBUL-2022

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin çalışılması yazımı sırasında telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

**Dr. İzel GÜRLEK**

# İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	1
ABSTRACT.....	2-3
ŞEKİLLER.....	4
TABLolar.....	5
KISALTMALAR .....	6-8
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	9-11
2.GENEL BİLGİLER.....	12-49
2.1. GEBELİKTEKİ HEMODİNAMİK DEĞİŞİMLER .....	12-13
2.2. UTEROPLASENTAL DOLAŞIM .....	13-14
2.3. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI .....	14-43
2.4. DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN OBSTETRİDEKİ KULLANIM ALANLARI.....	43-49
3.MATERYAL VE METOD .....	50-51
4.BULGULAR.....	52-61
5.TARTIŞMA.....	62-66
6.SONUÇ .....	67
7.KAYNAKÇA.....	68-82
8.ETİK KURUL ONAYI.....	83-84
9.ÖZGEÇMİŞ .....	85-86

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hekim olmanın inceliklerini öğrendiğim değerli bölüm başkanı hocalarım Prof. Dr. Volkan ÜLKER, Prof. Dr. Gökhan YILDIRIM başta olmak üzere hekimliğimin gelişmesinde büyük emeği olan sayın hocalarım Prof. Dr. İsa Aykut ÖZDEMİR, Prof. Dr. Dilek BENK ŞİLFELER, Prof. Dr. Huriye Ayşe PARLAKGÜMÜŞ, Doç. Dr. Adeviye ELÇİ ATILGAN, Doç. Dr. Lebriz Hale AKTÜN , Doç.Dr. Gonca YETKİN YILDIRIM, Op. Dr. Songül YILMAZ KIYAK, Dr. Öğretim Üyesi Elif Çiler EREN'e,

Hem eğitim hem de tez yazma sürecinde her zaman yanımda olan, hekimlik duruşu, bilgi ve becerisiyle her zaman örnek aldığım sayın tez hocam Doç. Dr. Başak KAYA ve araştırma konumu belirleyerek tez yazma sürecimde beni yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Ahmet TAYYAR'a ,

Mesleki gelişimimde büyük katkısı olan, her konuda yanımda olduğunu bildiğim ve örnek aldığım Op. Dr. Tuba Nadide Yılmaz'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız tıbbi bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli uzmanlarımıza ve başta tezimde yardımcı olan Dr. Azra Büyükbayrak ve Dr. Kübra Arslan ile beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Beni her koşulda severek yanımda olan ve her zorluğumu kolaylaştıran tüm değerli dostlarıma,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan ve beni her zaman değerli hissettiren annem, babam, ablam ve ağabeyime ,

Ve en değerli varlığım, eşim Dr. İbrahim Ömer Gürlek'e,  
Sonsuz teşekkürlerimle.

## ÖZET

**Gürlek, İ. Gebelerde Aspirin Başlama Zamanının birinci ve ikinci trimester uterin arter pulsatilite indeksi üzerine etkisi, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi. İstanbul 2022.** Preeklampsi, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu çalışmadaki amaç; ACOG ve SMFM risk değerlendirmesine göre yüksek riskli bulunan ve 11 hafta öncesi düşük doz aspirin başlanan olguların incelenmesi ve bu olguları 11-14 hafta arası aspirin başlanan yüksek riskli olgular ve aspirin kullanımı olmayan düşük riskli olgular ile karşılaştırmaktır. Retrospektif bir çalışma olarak, İstanbul Üniversitesi Medipol Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı'na birinci ve ikinci trimesterde, rutin antenatal takip için başvuran 800 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Preeklampsi için yüksek riskli bulunarak; 11.gebelik haftası öncesindeki 152 olguya ve 11-14.gebelik haftasındaki 88 olguya düşük doz aspirin tedavisi başlanmıştır. 560 olgu preeklampsi için düşük riskli değerlendirilip aspirin tedavisi almayan kontrol grubudur. Bu çalışmada birinci ve ikinci trimester uterin arter pulsatilite indeksi (UtA-PI) değerlerinin, 11 hafta öncesi aspirin başlanan yüksek riskli ve aspirin kullanımı olmayan düşük riskli olgularda benzer olduğu saptanırken ( $p>0.05$ ), 11-14 hafta arasında aspirin başlanan olgularda ise PI değerleri diğer iki gruba göre anlamlı yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Doğumdaki gebelik haftası ve doğum kilosu açısından 11 hafta öncesi ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgular arasında fark saptanmazken, aspirin kullanmayan olgularda doğumdaki gebelik haftası ve doğum kilosu diğer iki gruba göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Aspirin kullanımı olmayan olgularda mevcut gebelikte preeklampsi gelişme oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük iken ( $p<0.001$ ), 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgularda mevcut gebelikte preeklampsi gelişme oranının benzer olduğu görüldü ( $p>0.05$ ). UtA-PI değerleri açısından; 11 hafta öncesi aspirin başlanan olgularda kontrol grubuna benzer düşük UtA-PI değerleri gözlenmesinin uteroplental kan akımı üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülebilir. Ancak aspirin kullanan grupların gebelik sonuçları benzer bulunmuş olup aspirin tedavisine erken başlamanın gebelik sonuçları üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Aspirin , Doppler ,Preeklampsi, Uterin arter

## ABSTRACT

**Gurlek, I. The Effect of the Initiation Time of Aspirin on first and second trimester uterine artery pulsatility index in pregnant women, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Thesis. Istanbul 2022.**

Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. The aim of this study is to examine cases classified as high risk according to the ACOG and SMFM risk assessment who started low-dose aspirin before 11 weeks of gestation, and to compare them with high-risk cases who started aspirin between 11-14 weeks and low-risk cases without aspirin usage. As a retrospective study, 800 pregnant women who applied to Medipol Mega University Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Perinatology Unit for routine first and second trimester antenatal follow-up were included in the study. Among those found to be at high risk for preeclampsia, low-dose aspirin therapy was started in 152 cases before 11 weeks and 88 cases at 11-14 weeks of gestation. 560 of the cases evaluated to be low-risk for preeclampsia did not receive aspirin prophylaxis, thus forming the control group. While first and second trimester uterine artery pulsatility index(UtA-PI) values were found to be similar in high-risk patients who started aspirin before 11 weeks and low-risk patients who did not use aspirin ( $p>0.05$ ), PI values were found to be significantly higher in the high-risk group who started aspirin treatment between 11-14 weeks when compared to both groups ( $p<0.001$ ). When the gestational week and birth weight was examined, similar results were found in cases who started aspirin before 11 weeks and between 11-14 weeks; whereas those who did not use aspirin were found to be significantly higher ( $p<0.001$ ). While the rate of development of preeclampsia in the current pregnancy was significantly lower in the group that did not use aspirin( $p<0.001$ ), it was found to be similar in cases where aspirin was started before 11 weeks and between 11-14 weeks( $p>0.05$ ). In terms of UtA-PI values; low UtA-PI values observed in both the control group and those who started aspirin before 11 weeks maybe considered to be a positive effect of aspirin on uteroplacental blood flow. However, as pregnancy results of both groups using aspirin were found to be similar, early initiation of aspirin therapy did not seem to have a significant effect on pregnancy outcomes.

**Key words :** Aspirin, Doppler, Preeclampsia, Uterine artery





## ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Doppler tekniđi dalga formu

Şekil 2.2: Kan akım hızının Doppler sistolik diyastolik dalga formu indeksleri

Şekil 3.2: Gebelik öncesi ve gebelikte uterusun kanlanması

Şekil 4.1.Grupların sistolik-diyastolik kan basınçları

Şekil 4.2.Grupların UtA-PI 1.ve 2.trimester değerleri

Şekil 4.3.Grupların doğum haftaları

Şekil 4.4.Grupların doğum ağırlıkları

Şekil 4.5. Aspirin başlanan gruplar arasındaki preeklampsi öyküsü oranları

Şekil 4.6.Gruplardaki nulliparite oranları

Şekil 4.7. Gruplardaki maternal yaş oranları

Şekil 4.8.Gruplardaki ailede preeklampsi öyküsünün oranları

Şekil 4.9. Grupların yardımcı üreme tekniklerinin oranları

## TABLÖLAR

**Tablo 2.1: Düşük doz aspirin kullanımı için risk faktörleri**

**Tablo 2.2: gebelikte şiddetli hipertansiyonun akut tedavisi**

**Tablo 2.3: Çeşitli serum magnezyum düzeyleri ve etkileri**

**Tablo 4.1: Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri**

**Tablo 4.2: Grupların demografik, klinik özellikleri ve perinatal sonuçları**

**Tablo 4.3: Aspirin kullanan olgularda preeklampsi risk faktörlerinin dağılımı**

**Tablo 4.4: Diğer preeklampsi risk faktörlerinin dağılımı**

**Tablo 4.5: Uterin arter pulsatilite indeksi ile doğumdaki gebelik haftası ve doğum kilosu arasındaki korelasyon analizi**

## KISALTMALAR

- ABPM: Sürekli Kan Basıncı Ölçüm Sistemi  
ACE: Anjiotensin  
ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği  
ADH: Antidiüretik hormon  
ALT: Alanin Amino Transferaz  
aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı  
ART: Yardımcı Üreme Teknolojileri  
ASPRE: Kanıta Dayalı Preeklampsi Önleme için Aspirin  
AST: Aspartat Amino Transferaz  
AT-1: Anjiotensin II Tip 1 reseptörleri  
beta-hCG: beta-İnsan Koryonik Gonadotropini  
COX: Siklooksijenaz  
CLASP: Preeklampsinin Önlenmesi ve Tedavisi için  
Randomize Düşük Doz Aspirin Denemesi  
DİK:Dissemine İnvasküler Koagülasyon  
DKB: Diyastolik Kan Basıncı  
dk: Dakika  
dL: Desilitre  
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin  
EVT: Ekstravillöz trofoblast  
FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu  
FMF: Fetal Tıp Vakfı  
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı  
HBPM:Evde Kan Basıncı İzlemi  
HELLP: hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri, trombositopeni  
HLA: İnsan Lökosit Antijeni  
JG: Jukstaglomeruler  
ISSHP: Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Araştırmaları Derneği  
ISUOG: Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi Derneği  
IU: Uluslararası ünite birimi  
IUGR: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

IV: İntravenöz  
IVF: İn Vitro Fertilizasyon  
KB: Kan Basıncı  
KIR: Doğal Öldürücü İmmüoglobulin benzeri reseptörler  
L: Litre  
LCHAD: Uzun Zincirli 3-hidroksiasil CoA Dehidrojenaz  
LDA: Düşük Doz Aspirin  
LDH: Laktat Dehidrojenaz  
MAP: Ortalama Arter Basıncı  
mEq: Miliekivalan  
Mg: Magnezyum  
MgSO4: Magnezyum Sülfat  
mL: Mililitre  
mg: Miligram  
µmol/L: mikromol  
µL: Mikrolitre  
mmHg: Milimetre Civa  
MoM: Medyan ve katları (Multiples of Median)  
NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü  
NMDA: n-metil d-aspartat  
NK: Doğal öldürücü  
PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein-A  
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1  
PE: Preeklampsi  
PI: Pulsatilite İndeksi  
PIGF: Plasental Büyüme Faktörü  
PP-13: Plasental Protein-13  
PT: Protrombin Zamanı  
RAAS: Renin Anjiotensin ve Aldosteron Sistemi  
RBC: Kırmızı kan hücresi  
RI: Rezistans İndeksi  
sEng: Çözünür Endoglin  
sFlt-1: Çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SLE: Sistemik Lupus Eritomatozus

SMFM: Maternal Fetal Tıp Derneği

sVEGFR: Çözünür Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Reseptörü

TGF: Transforming Büyüme Faktörü

TXA2: Tromboksan A2

UtA-PI: Uterin arter pulsatilite indeksi

USPSTF: Birleşmiş Milletler Önleyici Hizmetler Görev Grubu

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansif bozukluklar gebeliği tehdit eden en önemli hastalık gruplarındanr. Dünya Örgütü'nün maternal mortalitenin en sık ikinci nedeni olarak gösterdiği gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal ölümlerin %14'ünü oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Hipertansif hastalıklar, gebelerin yaklaşık %5-10'unda görülmekte olup gebeliği en sık komplike eden ise preeklampsi sendromudur<sup>2</sup>.

Preeklampsi (PE) tipik olarak gebelerin %2-5'ini etkiler ve özellikle erken başlangıçlı preeklampsi, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir<sup>3</sup>. Dünyada her yıl 76.000 kadın ve 500.000 bebek preeklampside ölmektedir<sup>4</sup>.

PE, 20. gebelik haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyona eşlik eden proteinürinin varlığı veya proteinürinin yokluğunda yeni başlangıçlı hipertansiyona eşlik eden maternal uç organ hasarına ait belirti ve bulguların varlığı ile tanımlanan gebeliğe özgü multisistemik bir hastalıktır<sup>5,6</sup>. Proteinürinin yokluğunda gebeliğin 20. haftasından sonra tanı alan hipertansiyona eşlik eden renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, pulmoner ödem, nörolojik komplikasyonlar ve hematolojik komplikasyonlardan bir veya birden fazlası mevcutsa hasta PE tanısı alır<sup>6</sup>.

Preeklampsiye bağlı en sık maternal mortalite nedeni kafa içi kanamadır<sup>7</sup>. Diğer ciddi komplikasyonları arasında HELLP (hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, düşük trombosit) sendromu, plasenta dekolmanı, akut pulmoner ödem, respiratuvar distres sendromu ve akut böbrek yetmezliği yer alır<sup>8</sup>.

PE patofizyolojisi henüz net olarak tanımlanamasa da mevcut teori iki aşamalıdır. Birinci aşama spiral arterlerin yeniden şekillenmesinin yetersizliği ile sonuçlanan anormal trofoblast invazyonundan kaynaklanır. Bu durumun sonucunda maternal endotel hasarı, anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler arasındaki dengesizlikle birlikte anormal plasentasyonun hastalığın klinik bulgularına yol açan ikinci aşamaya sebep olduğu öne sürülmektedir<sup>9,10</sup>. Uteroplasental dolaşımında yüksek direnç ve plasental perfüzyonda azalma sonucunda fetusa giden kan akımında azalma olmaktadır<sup>11</sup>.

Maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan preeklampsi için yüksek riskli olan olguların belirlenmesi ve bu olgularda preeklampsi gelişiminin önlenmesine yönelik birçok yöntem çeşitli çalışmalarda incelenmiştir.

Preeklampsi risk değerlendirmesinde pratikte uygulanabilirliği nedeni ile Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG)<sup>12</sup> ve Maternal Fetal Tıp Topluluęu (SMFM)<sup>13</sup> tarafından klinik özelliklere dayanan bir risk sınıflandırması önerilirken, maternal özelliklerin yanı sıra ortalama arteriyel basınç, uterin arter pulsatilite indeksi ölçümüne maternal serum gebelikle ilişkili protein-A (PAPP-A), plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi biyokimyasal belirteçler eklenerek preeklampsi risk değerlendirmesi yapan modellemeler de vardır.

Preeklampsinin artmış trombosit döngüsü ve trombosit kaynaklı artmış tromboksan A2 (TxA2) düzeyleri ile ilişkili olabileceği yönündeki veriler ışığında damar duvarından prostasiklin sentezini baskılamadan tromboksan A2 sentezini azaltan düşük doz aspirinin (60-150 mg) preeklampsi riski yüksek olduğu düşünölen olgulardaki etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir<sup>14</sup>.

Başta düşük doz aspirin olmak üzere antiplatelet ajanların preeklampsinin önlenmesinde etkisinin incelendiği ve yaklaşık 40.000 olgunun dahil edildiği bir metaanalizde, yüksek riskli olgularda 12. gebelik haftası ve sonrasında bu ajanların kullanımının preeklampsi oranını %18 azalttığı gözlenmiştir<sup>15</sup>. Birleşmiş Milletler Önleyici Hizmetler Görev Grubu (USPSTF) tarafından yapılan metaanalizde de benzer şekilde preeklampsi riski yüksek olan grupta düşük doz aspirin kullanımının preeklampsi oranlarını %15 azalttığı sonucuna varılmıştır<sup>16</sup>. Yüksek riskli olgulara 11-14 haftadan başlayarak 36. haftaya kadar uygulanan düşük doz (150 mg) aspirin profilaksisinin preterm preeklampsi oranını %62, 34. haftadan önce preeklampsi gelişme oranını %82 azalttığı gösterilmiştir<sup>17</sup>.

Güncel kanıtlar preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirin kullanımı önerilecek olguların risk sınıflandırmasına dayalı bir yaklaşım ile belirlenmesini desteklemektedir. ACOG ve SMFM maternal klinik özelliklere dayalı bir risk sınıflandırması sonucunda preeklampsi için yüksek risk saptanan olgulara erken başlangıçlı preeklampsiyi önlemek amacıyla 12-28 hafta arasında (optimal olarak 16 haftadan önce) başlayarak doğuma kadar günlük düşük doz aspirin önermiştir<sup>12</sup>.

Günümüzde yüksek riskli olgulara erken başlangıçlı preeklampsi profilaksisi için 12-16 hafta arasında başlanan düşük doz aspirinin etkinliği yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmada ACOG ve SMFM tarafından önerilen risk değerlendirmesine göre yüksek riskli olan ve 11 hafta öncesi düşük doz aspirin başlanan olguların incelenmesi ve bu olguları 11-14 hafta arası aspirin başlanan

yüksek riskli olgular ve aspirin kullanımını olmayan düşük riskli olgular ile karşılaştırılması amaçlandı.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gebelikteki Hemodinamik Değişimler

Gebelikle birlikte vucutta beş önemli hemodinamik değişim başlar. Bunlardan ilki gebeliğin beşinci haftasında başlayan plazma hacim genişlemesidir<sup>18</sup>.

Gebelikle birlikte östrojen, progesteron artışı eikosanoid sistem ve renin anjiotensin aldosteron sisteminde (RAAS) aktivasyona neden olmaktadır<sup>19</sup>. Vücutta vasküler tonus ve kan basıncı düzenlenmesinde RAAS önemli rol oynamaktadır<sup>20</sup>.

Renal afferent arteriyollerinde jukstaglomerüler (JG) hücreleri adı verilen hücreler prorenin içermektedir. Prorenin inaktif formunda yapısal olarak salgılanırken, JG hücrelerinin aktivasyonu proreninin renine bölünmesine neden olur. Bu hücreler, kan basıncının azalmasına, beta2 mimetik aktivasyonuna veya distal kıvrımlı tübülde azalan sodyum yüküne yanıt olarak makula densa hücrelerinin aktivasyonu ile oluşur<sup>21</sup>.

Renin kana salındığında, hedefi olan karaciğerden salınan anjiyotensinojen üzerinde hareket ederek anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür. Plasenta ve çeşitli dokularda bulunan anjiyotensin I fizyolojik olarak inaktiftir, ancak anjiyotensin II için bir öncü görevi görür. Anjiyotensin I'in vazokonstriktör ajan anjiyotensin II'ye dönüşümü, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) adı verilen bir enzim tarafından sağlanır. ACE esas olarak akciğerlerin ve böbreklerin vasküler endotelinde bulunur. Anjiyotensin I, anjiyotensin II'ye dönüştükten sonra, anjiyotensin II tip I ve tip II reseptörlerine bağlanarak böbrek, adrenal korteks, arteriyoller ve beyin üzerine etkilidir<sup>20</sup>. Arteriol ve prekapiller sfinkterlere güçlü etkili olup aldosteron salınımını uyarak böbreklerden sodyum tutulumunu sağlamaktadır. Böylece hipertansif etkisi yanında antidiüretik etkiyi sağlamaktadır<sup>22</sup>.

Sonuç olarak gebelikte renin artışıyla tuz ve sıvı retansiyonuyla plazma hacim artışına bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızında (GFR) %30-50 oranında artışa yol açar<sup>23</sup>. Plazma hacmi, gebeliğin 5-12. haftalarında %10-15 oranında artarak 30-34 haftalara kadar hızla genişleyerek %40 oranına ulaşır ve sonraki dönem boyunca plato çizer veya hafifçe azalır<sup>24</sup>. Bu genişlemeye kırmızı kan hücresi (RBC) kütlelerinde bir artış eşlik eder. Substrat varlığında gebeliğin sonuna kadar RBC kütlesi %20-30 artar. Gebeliğin RBC kütlesi artışı plazma hacim artışından daha az olduğundan, erken dönem üçüncü trimesterde fizyolojik bir anemi oluşur<sup>25</sup>.

Artan atım hacmi ve kalp hızı sonucunda ikinci trimesterin sonlarında maternal kardiyak debi %30-50 yükselir ve gebeliğin sonlarına doğru azalır<sup>26</sup>. Kardiyak output arttıkça ve plazma hacmi genişledikçe maternal sistemik vasküler direncin azaldığı görülür. Bu azalma hormonal etkilerden kaynaklanan sistemik vazodilatasyondan ve maternal uterusu bağlı postural değişikliklerden kaynaklanmaktadır<sup>27</sup>. Hamilelik sırasında, pıhtılaşma faktörleri V, VII, VIII, IX, X, XII ve von Willebrand faktör konsantrasyonları önemli ölçüde yükselir ve bununla birlikte fibrinojen seviyesi gebelik dışı seviyelere göre iki kata kadar artış gösterir<sup>28</sup>. Buna ek olarak, aktive protein-C direncindeki artışla beraber protein-S aktivitesi azalır. Plazminojen aktivatör inhibitörleri 1 ve 2'deki artışın aracılık ettiği fibrinolizde de bir azalma vardır<sup>28</sup>. Tüm bu protrombotik değişiklikler, venöz staz ve gebelikte kilo artışıyla birlikte venöz dönüşte azalma ile birlikte gebelerde venöz tromboembolizm yatkınlığı dört kat artmıştır<sup>29</sup>. Bu beş hemodinamik değişiklik anneyi korur ve obstetrik kanamaya uyum sağlamasına izin verir<sup>27</sup>.

## **2.2.Uteroplazental Dolaşım**

Uterin arter kan akımı gebelik öncesinde yaklaşık 100 mL/dk iken term gebelikte 700 mL/dk'ya (kardiyak debinin %10'u) yükselir. Uterin arter kan akımının %80'i intervillöz alanı (plasenta) perfüze ederken %20'si miyometriyum destekler<sup>30</sup>.

İmplantasyonun başlamasını takip eden ilk hafta boyunca, fetal ve maternal bileşenlerin karşılıklı ilişkilerinde hızlı değişiklikler olur. İmplantasyon evresinde blastosistin embriyonik kutbuna bitişik sinsityotrofoblast hücreleri, epitel hücreleri arasındaki infiltrasyon yoluyla uterus luminal epiteline ulaşır<sup>31</sup>. İmplantasyonun 10.gününde sinsityotrofoblast kümeleri birleşip lümen epitelinin bazal laminası boyunca yer alan bir trofoblastik plaka oluşturmak üzere genişler. Sinsityum içinde yarıklar belirerek annenin sinüsoidal kılcal damarlarının duvarlarını aşarak kılcal damar duvarının bir parçasını oluşturur ve laküner boşluklarla devamlı akışı sağlar<sup>32</sup>. İmplantasyonun 12.gününde trofoblastik boşluklar hızla genişleyerek boşlukları kaplayan sinsityum içindeki sitotrofoblast hücreleri birincil villusun başlangıcını oluşturur<sup>33</sup>. Maternal doku invazyonu sonraki iki hafta içinde miyometriyumun üçte birine ulaşır<sup>34</sup>.

Gebeliğin ikinci yarısındaki fetal büyüme, uterus spiral arterlerin belirli bir ekstrasvillöz trofoblast alt kümesi tarafından yeterli transformasyonuna bağlıdır<sup>35</sup>. Son

Doppler ultrasonografi çalışmaları, spiral arterlerin yetersiz transformasyonunun ve yetersiz invazyon derinliğinin; uterin arterdeki artan kan akımı, PE ve IUGR'a sebep olması açısından son derece önemli olduğunu göstermiştir<sup>36</sup>.

## 2.3.Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

### 2.3.1. Terminoloji ve sınıflama

Gebeliğin hipertansif hastalıklarında en güncel sınıflama Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Araştırmaları Derneği (ISSHP) tarafından 2021 yılında yayınlanmıştır<sup>37</sup>.

**2.3.1.1. Kronik Hipertansiyon:** 20.gebelik haftasından önce veya gebelikten önce tespit edilen hipertansiyondur.

-Primer Kronik Hipertansiyon: Bilinen ikincil bir nedeni olmayan hipertansiyondur.

-Sekonder Kronik Hipertansiyon: Bilinen sekonder bir nedeni olan hipertansiyondur. (Örn: Böbrek hastalığı)

**2.3.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon:** Proteinüri veya preeklampsiyi düşündüren diğer bulguların yokluğunda  $\geq 20$ .gebelik haftasında de novo olarak ortaya çıkan hipertansiyondur.

**2.3.1.3. Preeklampsi:**  $\geq 20$  haftalık gebelikte aşağıdaki yeni başlangıçlı koşullardan bir veya daha fazlasının eşlik ettiği gestasyonel hipertansiyondur:

1. Proteinüri(24 saatlik idrar örneğinde  $\geq 0,3$  g veya kantitatif bir ölçüm yapılamıyorsa spontan alınan bir idrar örneğinde veya ölçüm çubuğunda  $\geq 30$  mg/mmol, protein/kreatinin oranı  $\geq 2+$ )

2. Maternal uç-organ disfonksiyonu

-Nörolojik komplikasyonlar (örneğin; eklampsi, mental durum değişikliği, körlük, felç, klonus, şiddetli baş ağrıları veya kalıcı görsel skotomlar)

-Pulmoner ödem

-Hematolojik komplikasyonlar (örn. trombosit sayısı  $< 100.000/\mu\text{L}$ , DİK (Dissemine İntravasküler Koagülasyon), hemoliz)

-Akut Böbrek Hasarı (kreatinin  $\geq 90$   $\mu\text{mol/L}$  veya 1 mg/dL gibi)

-Sağ üst kadrın ve/veya epigastrik karın ağrısı olan veya olmayan karaciğer tutulumu (örneğin, ALT veya AST  $> 40$  IU/L gibi yüksek transaminaz düzeyleri)

3.Uteroplasental disfonksiyon (örneğin; plasental dekolmanı, anjiyojenik dengesizlik, anormal umbilikal arter Doppler dalga formu analizi, fetal büyüme kısıtlaması veya intrauterin fetal ölüm).

**2.3.1.4. Süperempoze Preeklampsi:** Kronik hipertansiyonu olan kadında yeni gelişen proteinüri, yukarıdaki maternal uç-organ işlev bozukluğu veya uteroplasental işlev bozukluğu olmasıdır<sup>37</sup>.

### **2.3.2. İnsidans ve risk faktörleri**

Gestasyonel hipertansiyon sağlıklı nullipar kadınların %6-17'sinde ve multipar kadınların %2-4'ünde görülür<sup>38</sup>. Preeklampsi ise dünya çapındaki gebeliklerin yaklaşık %4,6'sını etkiler<sup>39</sup>.

Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi için risk faktörleri şunlardır;

- Nulliparite
- $>40$  yaş veya  $<18$  yaş
- Önceki gebelikte preeklampsi
- Ailede preeklampsi öyküsü (Anne,kız kardeş)
- Diabetes Mellitus (Pregestasyonel veya Gestasyonel )
- Kronik Hipertansiyon
- Otoimmün Hastalıklar (Örn;Sistemik Lupus Eritematozus, Antifosfolipid Antikor Sendromu )

- Kronik Böbrek Hastalığı
- Vasküler Hastalıklar
- Siyahi ırk
- Obezite ( $\text{VKİ}>30$   $\text{kg/m}^2$  )
- Yardımcı Üreme Teknikleri (IVF)
- Obstrüktif Uyku Apnesi
- Travmatik Stres Bozukluğu sonrası
- Önceki gebelikte fetal büyüme kısıtlaması, ablasyo plasenta veya fetal ölüm

- Önceki gebelik normotansif ise uzun süreli gebelik aralığı; önceki gebelik preeklampitik ise, kısa süreli gebelik aralığı olması riskini artırır.

- Hidrops fetalis

- Multifetal gebelik

- Yüksek kan kurşun seviyesi

- Paternal faktörler (sınırlı sperm maruziyeti; örn., bariyer kontrasepsiyonun kullanılması, yeni partner)

Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, bu öyküsü olmayan hastalarla kıyaslanınca, sonraki gebelikte preeklampsi gelişme riskini sekiz kat artırır<sup>40</sup>. Erken başlangıçlı ve şiddetli preeklampsi öyküsü olan hastalar, sonraki gebeliğinde preeklampsi gelişme riski en yüksek olanlardır. Tekrarlama oranları %25- 65 olarak bildirilmiştir<sup>41</sup>. Buna karşın ilk gebeliklerinde ciddi sonuçları olmayan preeklampsi öyküsü olan, ikinci gebeliklerin %5-7'sinde preeklampsi geliştirir. Normotansif bir ilk gebeliği olan hastalarda, ikinci gebeliklerin %1'inden daha azında preeklampsi geliştiği görülmüştür<sup>42</sup>.

Sigara içen hastalarda preeklampsi riski içmeyenlere göre daha düşüktür; dolayısıyla risk faktörü kabul edilmez<sup>43</sup>.

Preeklampsiyi öngörmek için klinik ölçümler, ultrasonografik ve laboratuvar parametreleri erken gebelik haftalarında araştırılmıştır<sup>44</sup>. Sistematik incelemelere göre, iyi çalışılmış klinik belirleyiciler demografik bilgileri, geçmiş öyküyü, tıbbi durumları, mevcut gebeliğin özelliklerini(Yardımcı Üreme Teknolojileri (ART) ile gebe kalma veya çoğul gebelik gibi), fizyolojik değişkenleri incelenmiştir. İncelenen laboratuvar ölçümleri arasında maternal dolaşımdaki anjiyojenik moleküller (Plasental Growth Faktör (PlGF), çözünür FMS benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1), çözünür endoglin (sEng) gibi), inflamasyon belirteçleri (interferon gama gibi), lipid metabolizması ve oksidatif stres belirteçleri yer almıştır. Bunun yanı sıra kardiyak fonksiyonu, böbrek fonksiyonu, pıhtılaşma faktörleri (genetik trombofili testi ve antikardiyolipin antikoru dahil) ve fetoplasental endokrin fonksiyonu beta-insan Koryonik Gonadotropini (beta-hCG), PAPP-A, plasental protein-13 (PP13) ve inhibin A) incelenmiştir. Ultrasonografik ölçümler arasında uterin arter Doppler, plasental vaskülerizasyon ve umbilikal arter indeksleri değerlendirilmiştir. Çok değişkenli, özel modeller, tek faktörlü veya basit modellerden daha iyi performans göstermiştir<sup>45</sup>.

Yaklaşık olarak %3 preeklampsi insidansı olan çok etnik gruptan oluşan Birleşik Krallık popülasyonunda, 'üçlü test' (klinik risk faktörleri, kan basıncı ölçümü, serum Plasental Büyüme Faktörü (PIGF) ve uterin arter Doppler ultrasonografisi) ile tarama, kadınların preeklampsi riski açısından büyük oranını belirleyebilir<sup>46</sup>. Maternal risk faktörleri, kan basıncı ölçümü ve uterin arter Doppler ultrasonografi verileri preterm preeklampsi geliştirecek kadınların %75'ini öngörebilirken, PIGF eklenmesi öngörü gücünü %80'e çıkarır<sup>47</sup>. Güncel risk hesaplaması için Fetal Medicine Foundation sitesinde yer alan uygulama kullanılarak yapılabilir<sup>48</sup>.

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon ve proteinüri veya proteinüri olmaksızın hipertansiyonla birlikte uç organ disfonksiyonunun başlamasıyla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Hastada ortaya çıkabilecek belirti ve bulgular arasında görme bozuklukları, baş ağrısı, trombositopeni, anormal karaciğer fonksiyonu ve epigastrik ağrı yer alır. Bu klinik belirtiler, karaciğer, böbrek, beyin ve plasenta dahil olmak üzere hedef organların hafif veya şiddetli mikroanjiyopatisinden kaynaklanmaktadır.

Preeklampsi patogenezi hakkında çeşitli teoriler mevcuttur. Plasental, immünolojik, genetik, çevresel, inflamatuvar, anjiotensin 2'ye artan duyarlılık, sistemik endotelial disfonksiyonu en önemlilerdendir.

### ***2.3.3.1. Plasental faktörler***

Spiral arter şekillenmesi ve trofoblast invazyonunun birbiriyle ilişkili ancak iki ayrı süreç oldukları ve bu süreçlerdeki bozukluğun gebeliğin hipertansif hastalıkları ve fetal büyüme kısıtlılığının ana sebepleri olduğu gösterilmiştir<sup>35</sup>.

#### ***-Spiral arterlerin anormal şekillenmesi***

Normal gebeliklerde, gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri, desidua ve miyometriyumun bir kısmı boyunca göç ederek hem endoteli hem de maternal spiral arterlerin tunika muskularis tabakasını istila ederek fetüse/plasentaya kan sağlamaktadır. Bu damarlar mükümler arteriollerden düşük dirençli ve büyük kapasiteli damarlara ilk trimesterde dönüşerek uterusun diğer bölgelerine kıyasla plasentaya kan akışını büyük ölçüde kolaylaştırmaktadır<sup>50</sup>.

Preeklampside ise sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual kısmına infiltre olur ancak miyometriyal segmente yeterli infiltrasyon gerçekleşmez<sup>51</sup>. Spiral arterler, muskuloelastik duvarın fibrinoid materyalle yer değiştirmesiyle oluşturulan

büyük, kıvrımlı damar kanallarına dönüşemezler; bunun yerine damarlar dar kalır ve bu süreç plasental hipoperfüzyonla sonuçlanır. Placenta oluşumundaki bu kusur; fetal ölüm, plasenta dekolmanı, intrauterin büyüme kısıtlılığı olan veya olmayan preeklampsi, erken doğum ve erken membran rüptürü dahil olmak üzere pek çok olumsuz gebelik sonuçlarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir<sup>52</sup>.

#### ***-Anormal Trofoblast Farklılaşması***

Anormal trofoblast farklılaşması, spiral arterlerin trofoblast istilasından sorumlu olası bir mekanizmadır. Endotelial invazyon sırasında trofoblast farklılaşması; sitokinler, adezyon molekülleri, hücre dışı matriks molekülleri, metalloproteinazlar ve sınıf Ib majör histo-uyumluluk kompleksi molekülü İnsan Lökosit Antijeni-G (HLA-G) dahil bir dizi molekül sınıfının ekspresyonundaki değişikliği içermektedir<sup>53</sup>.

#### ***-Plasental Hipoperfüzyon, Hipoksi, İskemi***

Hipoperfüzyon, anormal plasental gelişimin hem nedeni hem de sonucu gibi görünmektedir. Zayıf plasental perfüzyon, anormal plasental gelişim ve preeklampsi arasındaki nedensel ilişki aşağıdaki örneklerle desteklenmektedir:

- Preeklampside uteroplacental kan akımının mekanik olarak azaldığı gözlemlenmiştir ve yüksek rakımda yaşayan kadınlarda preeklampsi daha sık görülür<sup>54</sup>.

- Vasküler yetmezlik ile ilişkili hastalıklar (örneğin; hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus, edinilmiş ve kalıtsal trombofililer, böbrek hastalığı) anormal plasentasyon ve preeklampsi riskini artırır.

- Plasental kan akımını artırmadan placenta kütlelerini artıran obstetrik durumlar (örneğin; mol hidatiform, diyabetes mellitus, çoğul gebelik, hidrops fetalis) göreceli iskemi ile sonuçlanır ve preeklampsi ile ilişkilidir<sup>55</sup>.

Hipoperfüzyon ayrıca anormal plasental gelişimin bir sonucudur. Anormal uterin vaskülarizasyon, artan gebelik yaşı ile birlikte fetüse/placentaya giden kan akımı normal artışı karşılayamadığından, gebelik ilerledikçe hipoperfüzyon daha belirgin hale gelir. İskemi ile uyumlu geç plasental değişiklikler arasında ateroskleroz (arteriyol duvarındaki lipid yüklü hücreler), fibrinoid nekroz, tromboz, arteriyollerin sklerotik daralması ve plasental enfarktüs yer alır<sup>56</sup>.

#### ***- Desidual patoloji***

Bazı çalışmalar, bazı hastalarda başarısız desidualizasyonun yetersiz sitotrofoblast invazyonuna yol açabileceğini öne sürmüştür<sup>57</sup>. Preeklampsi

kadınlardan alınan desidual hücrelerin sFLT1'i aşırı eksprese ettiği gözlenmiş; bu da implantasyon periyodu sırasında anti-anjiyojenik faktörlerin yetersiz baskılanmasının yetersiz implantasyona yol açabileceğini düşündürmüştür<sup>58</sup>.

### **2.3.3.2. İmmünolojik faktörler**

Anormal plasental gelişime olası bir teori olarak immünolojik faktörler gösterilmekte olup kısmen paternal/fetal antijenlere daha önce maruz kalmanın preeklampsiye karşı koruma sağladığı düşünülmektedir. Nullipar kadınlar ve gebelik aralıkları uzun olanlar, gebelikleri arasında eş değiştirenler, bariyer kontrasepsiyon kullanan veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla gebe kalan kadınların, bazı çalışmalarda paternal antijenlerine daha az maruz kaldığı için preeklampsi gelişme risklerinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Ek olarak, oosit donasyonu yoluyla gebe kalan kadınların, diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadınlara göre iki kattan fazla preeklampsi oranına ve spontan bir gebeliği olan kadınlara göre dört kat daha yüksek preeklampsi oranına sahip olduğu görülmüştür. Tüm bunlar anne ve fetus arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir<sup>59</sup>.

Preeklampitik kadınlarda organ reddindeki immünolojik anormalliklere benzer patolojiler gözlenmiştir. Ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri, HLA sınıf I antijenlerinin alışılmadık bir kombinasyonunu ifade eder: HLA-C, HLA-E ve HLA-G. Sınıf I molekülleri tanıdığı bilinen çeşitli reseptörleri (CD94, Öldürücü İmmünglobulin reseptörleri (KIR) ve ILT) eksprese eden doğal öldürücü hücreler (NK), EVT hücreleri ile yakın temas halinde maternal desiduaya sızar. NK hücreleri ve EVT hücreleri arasındaki etkileşimin plasental implantasyonu düzenlediği varsayılmıştır<sup>60</sup>. Maternal-fetal dolaşımında immün tolerans düzenleyicileri arasında, inflamatuvar immün yanıtı azaltarak fetüsün korunmasında önemli bir rol oynayabilen özel bir CD4 T hücre alt kümesi olan düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler); bu hücreler preeklampsili hastalarda sistemik dolaşımında ve plasental yatakta azaldığı gözlenmiştir<sup>61</sup>. Preeklampside, maternal ve paternal genler arasındaki çatışmanın, artan NK hücre aktivitesi, azalmış Treg'ler ve bağışıklık tepkisinin diğer aracılığıyla anormal plasental implantasyonu indüklediğine inanılmaktadır.

Preeklampsili kadınlardan alınan plasental yatak biyopsileri, preeklampitik desidual dokuda artmış dendritik hücre infiltrasyonunu ortaya çıkarmıştır. Artan



sayıda dendritik hücrenin, maternal ve fetal antijenlerin desidual seviyede değişikliğe neden olması, anormal implantasyona veya fetal antijenlere karşı değişen maternal immünolojik yanıtı açması mümkündür<sup>62</sup>.

Başka bir çalışmada maternal NK hücreleri üzerindeki KIR polimorfizmleri ve fetal HLA-C haplotipini inceleyen genetik çalışmalar, KIR-AA genotipi ve fetal HLA-C2 genotipi olan kadınların preeklampsi riskinin büyük ölçüde arttığını göstermektedir<sup>63</sup>.

Bir başka bulgu, preeklampsili hastaların anjiyotensin-2 Tip 1 (AT-1) reseptörüne karşı artan agonistik antikor seviyelerine sahip olmasıdır. Bu antikor, hücre içi serbest kalsiyumu harekete geçirebilir ve preeklampside görülen artan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretiminden ve yetersiz trofoblast invazyonundan sorumlu olabilir. Bununla birlikte anjiyotensin AT-1 reseptör antikoru, sFlt-1 salgılanmasını uyarır<sup>64</sup>.

### **2.3.3.3. Genetik faktörler**

Genetik faktörlerle ilgili araştırmalar;

-Bir önceki gebelikte preeklampsi geçirmiş kadınlarda preeklampsi riski yedi kattan fazla artar<sup>55</sup>.

-Ailesinde preeklampsi öyküsü olan (örneğin; etkilenmiş anne veya kız kardeş) primigravid kadınlar, böyle bir öyküsü olmayan primigravid kadınlara göre 2-5 kat daha yüksek PE riskine sahiptir. Ayrıca preeklampsi ile komplike bir gebeliğin ürünü olan erkeklerin eşlerinin, bu öyküsü olmayan erkeklerin eşlerine göre preeklampsi geliştirme olasılığı daha yüksektir<sup>65</sup>.

-sFlt-1 ve Flt-1 ile ilgili genler kromozom 13 üzerinden taşınır. 13. kromozomun fazladan bir kopyasına (örneğin; trizomi 13) sahip fetüsler, bu gen ürünlerinden daha fazlasını üretir. Bu kadınlarda dolaşımdaki sFlt-1/PlGF oranı önemli ölçüde artar. Bu sebeplerden Trizomi 13 anomalili fetüs taşıyan annelerde preeklampsi insidansı, diğer tüm trizomiler veya kontrol grubu gebelerle karşılaştırıldığında büyük ölçüde artmıştır<sup>66</sup>.

- 12q'daki bir lokus hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, Trombositopeni (HELLP) sendromu ile bağlantılı olabilir, ancak HELLP sendromu olmayan preeklampsi ile bağlantılı değildir, bu da HELLP sendromunda önemli olan genetik faktörlerin preeklampsidedekilerden farklı olabileceğini düşündürür<sup>67</sup>.

-Bir meta-analiz, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1) 4G/5G polimorfizminin (resesif model) ile ilgili çalışmaların, preeklampsi riski ile bir ilişkili olabileceği yönünde güçlü ve tutarlı kanıtlar olduğunu göstermiştir<sup>59</sup>. Geniş çaplı bir genom taramasında ise 2p13'te preeklampsi lokusu için önemli bir maternal duyarlılık ortaya çıkarılmıştır<sup>68</sup>.

#### **2.3.3.4. Çevresel faktörler**

##### **2.3.3.4.1. Düşük kalsiyum alımı**

Preeklampsi, kalsiyum ve magnezyum metabolizmasında önemli değişiklikler ile ilişkilidir. Önemli ölçüde düşük idrar kalsiyum/kreatinin seviyeleri ile hafif ve şiddetli preeklampside anlamlı hipokalsemi tespit edilmiştir. Ayrıca hafif ve şiddetli preeklampside hipermagnezemi gözlemlendi ve böbrek fonksiyonu ile ilişkili görüldü<sup>69</sup>.

##### **2.3.3.4.2. Yüksek VKİ**

Obezitenin, plasental anjiyojenik faktörlerle ilişkili kronik inflamasyonu ve endotelial disfonksiyonu indükleyerek preeklampsiye duyarlılığı artırdığı gözlemlenmiştir<sup>70</sup>.

##### **2.3.3.4.3. İn vitro fertilizasyon**

Spontan gebelik ile karşılaştırıldığında in vitro fertilizasyon ile elde edilen gebelikler, preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlaması dahil olmak üzere daha yüksek olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir<sup>71</sup>.

##### **2.3.3.5. İnflamatuar faktörler**

Plasental hipoksi, serbest fetal DNA'yı maternal dolaşıma bırakan plasental nekroz ve apoptozu artırır. İkinci trimesterde preeklampsi gelişen kadınların, daha yüksek trofoblast serbest fetal DNA seviyelerine sahip oldukları görülmüş ve klinik preeklampsi belirtileri belirgin hale gelmeden üç hafta önce keskin bir artış saptanmıştır<sup>72</sup>. Serbest fetal DNA artışı, sFlt-1 artışı ile ilişkilidir ve serbest fetal DNA'yı taşıyan sinsityal mikropartiküller, sFlt-1 ve diğer toksik sinsityal proteinlerle yüküdür. İnflamasyonun sFlt-1 ve çözünür endoglin (sEng) gibi toksik faktörlere karşı vasküler endotelial duyarlılığı da artırması muhtemeldir<sup>73</sup>.

### **2.3.3.6. Anjiyotensin II'ye karşı aşırı duyarlılık**

Anjiyotensin II'ye karşı artan duyarlılık, preeklampside tanımlanmıştır ve preeklampitik hastalarda artan bradikinin (B2) reseptör artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Upregülasyon ise B2 reseptörlerinin AT1 ile heterodimerizasyonuna yol açar ve bu AT1/B2 heterodimeri, in vitro olarak anjiyotensin II'ye yanıtı artırır. İlginç bir şekilde amlodipin tedavisi, bir fare modelinde AT1/B2 down-regülasyonunu desteklemiştir ve preeklampsiyi önlediği kanıtlanmıştır<sup>74</sup>.

### **2.3.3.7. Sistemik endotelial disfonksiyonun preeklampsideki rolü**

#### **2.3.3.7.1. sFlt-1, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), PlGF**

Plasental olgunlaşma ile birlikte çeşitli proanjiyogenik (VEGF, PlGF) ve antianjiyogenik faktörler (sFlt-1) salınır ve bu faktörler arasındaki denge normal plasenta gelişimi için önemlidir. Antianjiyogenik faktörlerin üretiminin artışı bu denge bozulur ve preeklampsinin sistemik endotelial disfonksiyonu ile sonuçlanır. Çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1 veya sVEGFR-1), VEGF'e karşı doğal olarak oluşan, dolaşan bir antagonisttir. VEGF, anjiyogenezi teşvik etmede anahtar rolü olan endotelial spesifik bir mitojendir<sup>75</sup>.

sFlt-1, dolaşımda bulunan VEGF ve PlGF'nin proanjiyogenik aktivitesini onlara bağlanıp endojen reseptörleri ile etkileşimlerini önleyerek antagonize eder. Aşağıdaki gözlemlere dayalı olarak, plasental ekspresyon ve sFlt-1 salgılanmasının artışı preeklampsinin patogenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir:

Gebe sıçanlara sFlt-1 uygulanınca; hipertansiyon, albüminüri ve glomerüler endoteliozisin renal patolojik değişikliklerini indükler. İn vitro olarak, sFlt-1'in preeklampitik doku kültüründen çıkarılması, endotel fonksiyonunu normalleştirir ve anjiyogenezi arttırır. Kültüre VEGF ve PlGF'nin ekzojen olarak uygulaması, sFlt-1'in etkisiyle oluşan antianjiyogenik durumun baskılandığı kaydedilmiştir. Gebe farelerde, sFlt-1'in aşırı ekspresyonu sonucunda endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesi bozularak anjiyotensin II duyarlılığı ve hipertansiyon indüklenir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, preeklampitik kadınlarda dolaşımdaki sFlt-1 seviyeleri artar ve serbest VEGF ile serbest PlGF azalır. Preeklampitik kadınlarda hastalığın klinik başlangıcından çok önce PlGF ve VEGF seviyelerinde düşüşler olduğu gösterilmiştir<sup>76</sup>.

Başka bir çalışmada, sVEGFR-1 konsantrasyonu, artan hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. sVEGFR-1 konsantrasyonları, şiddetli veya erken (<34 hafta) preeklampsili kadınlarda hafif veya geç preeklampsili kadınlara göre daha yüksektir. Ayrıca, preeklampsili kadınların sVEGFR-1 seviyeleri, klinik hastalığın başlangıcından iki ile beş hafta önce normotansif kalan kadınlardan daha yüksek bulunmuştur<sup>77</sup>.

sFlt-1 artışının tetikleyicisi net veri olmamakla birlikte en olası plasental iskemidir. In vitro, plasental sitotrofoblastlar, oksijen azaldığında sFlt-1 üretimini artırmak için benzersiz bir özelliğe sahiptir<sup>78</sup>.

Hayvan deneylerinde, sFlt-1'in vasküler oksidatif strese ve anjiyotensin II gibi vazopressörlere karşı duyarlılaşmasına yol açtığını göstermektedir. Bu veriler, endotelyal disfonksiyona, vazopresör duyarlılığına ve hipertansiyona yol açan primer olay olabileceğini düşündürmektedir<sup>79</sup>.

Yüksek bir plazma sFlt-1/PIGF oranı; şiddetli preeklampsisi nedeniyle iki hafta içinde doğum gerektirebilecek risk altındaki kadınları da belirleyebilir<sup>80</sup>. Gelecekte, sFlt-1 seviyelerini azaltmaya yönelik veya PIGF seviyelerini arttıran ilaçlar preeklampsiden koruyucu veya hastalığı tedavi edici yönde faydalı olabilir. Düşük doz aspirin tedavisi, ilk trimesterde ölçülen düşük PIGF düzeyleri olan bireylerde oldukça etkili bulunmuştur. Hücre kültürü çalışmaları, aspirinin sFlt-1 üretimini engelleyebileceğini ve preeklampitik plasentada belirtilen anjiyojenik dengesizliği tersine çevirebileceğini göstermiştir<sup>81</sup>.

#### **2.3.3.7.2.Çözünür endoglin(sEng)**

Eng, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta'yı dönüştürmek için bir koreseptör görevi görür. Eng, vasküler endotelyum ve sinsityotrofoblastların hücre membranlarında yüksek oranda eksprese edilir. sEng olarak adlandırılan yeni bir plasenta türevli çözünür Eng formu, preeklampsinin önemli aracısı gibi görünen anti-anjiyojenik bir proteindir<sup>82</sup>.

sEng, preeklampsinin klinik belirtilerinin başlamasından iki ile üç ay önce preeklampitik kadınların serumlarında yükseldiği, hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ve doğumdan sonra düştüğü gözlenmiştir. Artan sFlt-1/PIGF oranı ile birlikte artan sEng seviyesi, preeklampsisi gelişimi için belirleyici güçlerinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir. İn vivo olarak, sEng vasküler geçirgenliği artırır ve hipertansiyonu

indükler. Gebe sıçanlarda, sFlt-1'in vasküler etkilerini, HELLP sendromu ve fetal büyümenin kısıtlanması dahil olmak üzere şiddetli preeklampsisi benzeri bir durumu indüklemektedir<sup>83</sup>.

Preeklampitik annelerin fetüslerinde dolaşımda yüksek sEng veya sFlt-1 konsantrasyonları saptanmamıştır. Yüksek konsantrasyonlarda antianjiyogenik faktörlere maruz kalmadıkları için anneleri gibi proteinüri, hipertansiyon yaşamadıklarını düşünülmektedir<sup>84</sup>.

#### 2.3.4. Preeklampsisi klinik bulguları

Preeklampsinin ağırlığı hipertansiyon ve proteinüri dışında diğer klinik bulguların varlığı ile değişerek hasta takibini ve acil doğum endikasyonunu da belirler. Preeklampsisi tanısı alan gebelerin yaklaşık %25'inde aşağıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlası ile birlikte seyreder.

Preeklampsinin potansiyel klinik bulguları aşağıdaki gibidir;

**Hipertansiyon:** Preeklampsisi tanısı alan hastalarda kan basıncı bazal değerine çıkmıştır. Kan basıncının yükselmesi genel olarak preeklampsinin en erken ve en yaygın bulgusudur. (En az 4 saat arayla ardışık yapılan iki ölçümde sistolik  $\geq 140$ mmHg ve/veya diastolik  $>90$ mmHg ölçümü)<sup>1</sup>.

**Epigastrik Ağrı:** Hastalığın şiddetini gösteren semptomlardandır. Sıklıkla akşamları artan retrosternumun alt bölgesinde hassasiyet olarak başlayıp sağ hipokondriyuma yansıyabilir. Bulantı ve kusma eşlik edebilir. Karaciğerde gelişen ödem veya kanamaya bağlı olarak Glisson kapsülünde oluşan gerilim palpasyonla hissedilir ve epigastrik ağrı gelişir. Karaciğer rüptürü nadir olur ancak sağ alt kadranda ağrısının ani gelişmesi ile birlikte kan basıncında düşme olursa şüphelenilir<sup>85</sup>.

**Baş Ağrısı:** Frontal, temporal, oksipital veya diffüz tipte baş ağrısı görülebilir. Klinik şüphe analjeziklere yanıt vermeyen baş ağrısı olsa da, baş ağrısının geçmesi durumunda da preeklampsisi dışlanmamalıdır<sup>1</sup>. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme posterior hemisferde tespit edilen iskemik hemorajik değişiklikler ile serebral ödem olabileceği gözlenmiştir. Beyinde gerçekleşen bu değişimler yaygın endotelial vasküler disfonksiyon nedeniyle beyindeki damarların hipertansiyona vazokonstriksiyon ile cevap vermesine neden olur<sup>86</sup>.

**Görsel Semptomlar :** Preeklampside retinal arterioller kasılır ve bulanık görme, fotopsi(gözde şimşek çakmaları, ışıldamalar), skotom(görme alanında siyah noktalar

veya boşluklar), amorazis fugax(tek gözde körlük) veya diplopi(çift görme) gibi semptomlar gelişebilir<sup>87</sup>. Kortikal körlük nadir oluşur ancak geçici bir durumdur. Ancak retinal arter veya ven oklüzyonu, retinal arter spazmına bağlı iskemi, optik sinir hasarı gibi patolojik durumlar kalıcı körlüğe sebep olabilir<sup>88</sup>.

**İnme:** Ölüme veya sakatlığa yol açan inme, preeklampsi/eklampsinin en ciddi komplikasyonudur ve gebelikle ilişkili inmenin yaklaşık %36'sının sebebidir. Çoğu hemorajik olup öncesinde şiddetli baş ağrısı, şiddetli ve dalgalı kan basıncı seviyeleri gözlenir. Zihinsel durum değişiklikleri, ajitasyon gibi değişen davranışlar olabilir. Eklamptik nöbetler, tüm vakalarda olmasa da bazılarında görülür<sup>89</sup>.

**Genelleştirilmiş hiperrefleksi:** Yaygın bir bulgudur. Uzun süreli ayak bileği klonusu en sık görülenlerdendir.

**Nöbet:** Preeklamptik bir hastada nöbet, tanıyı eklampsiye yükseltir. Ağır özellikleri olmayan preeklampsili 400 hastadan 1'inde ve ağır özellikli preeklampsili 50 hastadan 1'inde eklamptik nöbet gelişir. Histopatolojik korelasyonlar arasında beyin kanaması, peteşi, ödem, vaskülopati, iskemik hasar, mikro enfarktlar ve fibrinoid nekroz yer alır<sup>90</sup>.

**Pulmoner ödem:** Semptomlar nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum, anksiyete/huzursuzluk, göğüs ağrısı, çarpıntı veya aşırı terlemeyle birlikte olabilir. Nabız oksimetresi ile nefes darlığı, göğüs ağrısı ve/veya oksijen saturasyonunda azalma(<%93) olumsuz maternal sonuçların (anne ölümü ve karaciğer, merkezi sinir sistemi, böbrek, kardiyorespiratuar ve hematolojik morbiditeler) öngörüsünde kullanılabilir<sup>91</sup>.

**Oligüri:** Preeklampsili hastalarda doğumda veya doğumdan sonraki ilk 24 saatte genellikle geçici oligüri (4 saatte 100 mL'den az) olur. Şiddetli preeklampside idrar çıkışı <500 mL/24 saat olabilir. Preeklampsideki oligüri, vazospazma sekonder olarak intravasküler boşluğun daralmasından kaynaklanır, bu da renal sodyum ve su tutulumunun artmasına ve ayrıca intrarenal vazospazma yol açar. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) %25'in altına inebilir<sup>92</sup>.

**Periferik ödem:** Birçok gebede preeklampsi olmasa da ödem mevcuttur. Preeklampside ise periferik ödem artmış sodyum retansiyonu veya kapiller sızıntıya bağlı olabilir. Preeklampsi hastalarında ani ve hızlı kilo alımı ile birlikte yüzde ödem daha sık görülmektedir.

**Plasenta Dekolmanı:** Plasenta dekolmanı anne ve/veya fetus için yaşamı tehdit eden bir süreçtir. Ağır özelliği olan preeklampsi olgularının yaklaşık %3'ünde görülür<sup>93</sup>.

Yukarıdaki semptomlar dışında preeklampsinin nadir görülen ve atipik klinik yansımaları da mevcuttur. Bunlar;

### **20. Haftadan Önce Görülen Preeklampsi**

Sıklıkla komplet veya parsiyel mole eşlik eder. Molar gebeliğin eşlik etmediği durumlarda 20. gestasyonel haftadan önce preeklampsi görülmesi nadirdir<sup>94</sup>.

### **Hipertansiyon Olmadan Gelişen Ağır Preeklampsi:**

HELLP sendromu veya eklampsi gelişen bazı hastalarda %10-15 oranında hipertansiyon görülmeyebilir<sup>95</sup>.

### **İzole Proteinüri:**

İzole gestasyonel proteinürinin preklampsinin erken bir bulgusu olabileceği düşünülmektedir. Retrospektif bir çalışmada yeni başlangıçlı izole proteinürisi olan ve gebeliği terme ulaşan 95 hastanın 13'ünde gebeliği sürecinde, 8'inde ise postpartum dönemde preeklampsi geliştiği gözlenmiştir<sup>96</sup>.

### **Gecikmiş Postpartum Preeklampsi:**

Gecikmiş postpartum preeklampsi doğumdan sonra 2.gün ile 6 hafta arasında preeklampsi semptom ve bulgularının görülmesi olarak tanımlanabilmektedir. 2011 yılında Al-Safi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gecikmiş postpartum preeklampsi gelişen 152 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların %63.2'sinin gebelikleri boyunca hipertansif hastalık tanısı almadıkları görülmüştür. Öte yandan hastaların gebelikleri sürecinde %18.4'ünün preeklampsi, %9.2'sinin kronik hipertansiyon, %4.6'sının gestasyonel hipertansiyon ve diğer %4,6'sının ise kronik hipertansiyon zemininde süperimpoze preeklampsi tanısını aldığı görülmüştür<sup>97</sup>.

Preeklampsi laboratuvar bulguları aşağıda sıralanmıştır<sup>98</sup>;

-Proteinüri

-Kreatinin yüksekliği

-Trombositopeni

-Hiperürisemi

-Bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri

-Hematokrit artışı

-Hemoliz bulgusu (kan yaymasında şiştosit görülmesi)

-Nötrofil yükselmesi

-Hipokalsiüri

-Pıhtılaşma bozukluğu (Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen değerleri, plasenta dekolmanı, ciddi kanama veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma olmadan değişmez.)

### **2.3.5. Birinci trimester preeklampsi öngörüsü**

İnsan vücudunda anjiyojenik proteinlerin üretiminin azalması, preeklampsinin patogenezinde olan yaygın endotel hasarı ve vasküler geçirgenlik artışı ile ilişkilendirilmiştir. Preeklampsi ile ilgili anjiyogenik faktörler arasında VEGF ve PlGF ile iki anti-anjiyojenik protein olan çözünür sEng ve tam uzunluktaki VEGF reseptör tip-1'in kesik formu yer alır (Flt-1); sFlt-1 olarak bilinir. Preeklampside anti-anjiyogenik proteinlerin (sEng, sFlt1) üretimi arttığı ve anjiyojenik proteinlerin (VEGF, PlGF) üretimini azaldığı gözlenmiştir. Anne kanında ve idrarda VEGF, PlGF, sFlt-1, ve sEng değişiklikleri hastalığın başlangıcından önce gelişir. Preeklampsi ise birkaç hafta ile aylar arasında, hastalık şiddeti ile ilişkili olarak klinik bulgular verir ve doğumdan sonra normale döner<sup>76</sup>.

Prenatal anöploidi taraması amacıyla birinci trimesterde kullanılan serum belirteçleri olan PAPP-A ve serbest beta human koryonik gonadotropinin ( $\beta$ -hCG) gebelik komplikasyonları ile ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir.

Yapılan bir çalışmada; PAPP-A Multiples of Median (MoM) düzeyleri <10. persentil olan gebeliklerde erken başlangıçlı preeklampsi riskinin arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle, ilk trimesterde PAPP-A düzeyleri düşük olan gebelerin preeklampsi riskinin yüksek olduğu hipotezi ortaya atılmıştır<sup>99</sup>.



$\beta$ -hCG; gebelik, ektopik gebelik, mol hidatidiform tanısında kullanılan ve trofoblast hücreleri tarafından üretilen bir glikoprotein hormondur. Trofoblastlar, plasenta ile fetüs arasındaki oksijen ve besin alışverişinde önemli bir rol oynayan , blastosist implantasyonu, plasenta ve plasenta damar sisteminde yer alan özelleşmiş hücreleridir. Normal gebelik sırasında,  $\beta$ -hCG konsantrasyonu 10-12 hafta arasında zirve yapar ve ardından yavaş yavaş azalır. Anormal plasenta oluşumu/fonksiyonu serum  $\beta$ -hCG seviyelerinde değişikliklere neden olabilir<sup>100</sup>.

Birkaç çalışma, ilk trimesterde  $\beta$ -hCG düzeylerinin azalması ile PE gelişimi arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir<sup>101</sup>. Bazı çalışmalar ise tam tersine  $\beta$ -hCG düzeylerinin sadece şiddetli PE'li hastalarda arttığını, hafif PE'li hastalarda ise anlamlı bir değişiklik olmadığını öne sürmüştür<sup>102</sup>. PE'de  $\beta$ -hCG serum düzeylerinin MoM'sinin öngörücü değerini değerlendirmek için yapılan bir meta-analizde ikinci trimesterde PE hastalarında serum  $\beta$ -hCG düzeylerinin sağlıklı gebe kadınlara göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve bunun preeklampsi öngörüsünde kullanılabilecek bir yöntem olabileceği vurgulanmıştır<sup>100</sup>.

Tüm gebe kadınlar, gebeliğin erken döneminde, maternal risk faktörleri ve biyobelirteçlerle birlikte erken PE için taranmalıdır. 2018 yılında ACOG'un yayınladığı ve 2021 güncel yaklaşımda Maternal Fetal Tıp Derneği(SMFM)'nin aspirin protokolünde onayladığı risk skorlaması Tablo 2.1'de gösterilmiştir;

Tablo 2.1. Düşük doz aspirin kullanımı için risk faktörleri		
Risk Skoru	Risk Faktörleri	Öneri
-Yüksek	-Preeklampsi öyküsü (özellikle olumsuz sonuçların eşlik ettiği)	-Bu risk faktörlerinden bir veya birden fazlası mevcutsa düşük doz aspirin önerilmelidir.
	-Multifetal gestasyon	
	-Kronik Hipertansiyon	
	-Tip 1 ve 2 Diabetes Mellitus	
	-Renal Hastalık	
	-Otoimmün Hastalık (SLE, Antifosfolipid Antikor Sendromu)	
-Orta	-Nulliparite	-Bu risklerden birden fazlası mevcutsa düşük doz aspirin düşünülebilir.
	-Obezite (BMI>30 kg/m2)	
	-Sosyodemografik Özellikler (Irk, Düşük sosyoekonomik Düzey)	
	-Ailede preeklampsi öyküsü (kız kardeş veya anne)	
	->35 yaş ve üzeri gebelik	
	-İn vitro fertilizasyon	
	-Gebelik öyküsü (düşük doğum ağırlığı, olumsuz gebelik, >10 yıl gebelik aralığı)	
	-Düşük	
*Bu risk skalası yalnızca hastanın tıbbi öyküsünü içermektedir. Biyokimyasal belirteçler ve ultrasonografideki uterin arter ölçümleri ile algoritmik skor kullanılmaktadır <sup>12,13</sup> .		

### 2.3.6. Preeklampsi maternal ve fetal komplikasyonları

#### *Ağır özelliği olan preeklampsi ve tanı kriterleri<sup>1</sup>;*

-En az 4 saat arayla iki kez 160 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 110 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı

- Trombositopeni (Trombosit sayısı<100.000)

- Açıklanmayan bozulmuş karaciğer fonksiyonu, karaciğer enzimlerinin standart aralığının iki katından fazla artışı

- İlaçlara yanıt vermeyen sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı
- Böbrek yetmezliği (Serum kreatinin>1.1 mg/dL veya böbrek hastalıkları)
- Akciğer ödemi
- İlaç tedavisine yanıt vermeyen yeni başlayan baş ağrısı
- Görme bozuklukları

Yukarıda sıralanan belirti ve bulgulardan 1 veya daha fazlasının varlığında ağır özelliği olan preeklampsi tanısı koyulur.

Şiddetli preeklampsinin ciddi maternal komplikasyonları arasında pulmoner ödem, plasenta dekolmanı, hipertansif ensefalopati, felç, karaciğer subkapsüler hematomu veya rüptürü, karaciğer yetmezliği, akut tübüler nekroz, böbrek yetmezliği, retina dekolmanı veya kortikal körlük, yaygın damar içi pıhtılaşma, nöbetler (eklampsi), plasenta dekolmanı, serebral ödem, miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati ve ölüm gelmektedir<sup>103</sup>.

Şiddetli preeklampsinin ciddi fetal komplikasyonları; intrauterin büyüme kısıtlılığı, perinatal asfiksi ve ölümü içerir. Bu komplikasyonlar preeklampsinin gelişim haftasına bağlı olarak şekillenir ve erken başlangıçlı preeklampsi (ikinci trimester veya <34 gebelik haftası olarak tanımlanır) geç başlangıçlı preeklampsiye göre (üçüncü trimester veya ≥34 gebelik haftası olarak tanımlanır) daha kötü bir prognoza sahiptir<sup>104</sup>.

Sağ kalan preterm infantlar nörogelişimsel olarak büyük ölçüde gestasyonel yaş ve doğumdaki ağırlıkla ilişkili olarak kısa ve uzun vadeli morbidite riski altındadır. Gebeliğin 28. haftasından önce doğan ve/veya doğum kilosu <1500gram olan bebeklerde sık gelişen komplikasyonlar; bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi intraventriküler kanama gibi beyin kusurları, patent ductus arteriosus görülmektedir<sup>105</sup>.

### ***HELLP sendromu ve tanı kriterleri***

İkinci trimesterde başlayan şiddetli preeklampside hastaların %25-60'ında HELLP sendromu gelişmektedir. HELLP; gebelikte ve postpartum dönemde mikroanjiyopatik hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, düşük trombosit sayısı ve hemoliz ile karakterize bir sendromu ifade eden kısaltmadır<sup>106</sup>. Şiddetli preeklampsinin ileri bir formunu temsil eder ancak iki bozukluk arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. HELLP, preeklampside ayrı bir bozukluk olabilir, çünkü HELLP'li hastaların %15-20'sinde hipertansiyon veya proteinüri yoktur<sup>107</sup>.

Risk faktörleri arasında preeklampsi öyküsü veya HELLP öyküsü bulunmaktadır. HELLP için artan risk ile ilişkili çeşitli genetik varyantlar bildirilmiştir, ancak bunlar klinik yönetimde kullanılmamaktadır. Preeklampsinin aksine nulliparite HELLP için bir risk faktörü değildir. Multipar bireyler, etkilenen hastaların %50'sini oluşturmaktadır<sup>108</sup>.

HELLP'in patogenezi belirsizdir. Bir hipoteze göre preeklampsi ile benzer bir patogeneze sahiptir ancak daha sonra bilinmeyen nedenlerle farklı bir seyir izlemektedir, öyle ki preeklampsiye göre daha fazla hepatik inflamasyon ve pıhtılaşma sisteminin daha fazla aktivasyonu vardır<sup>108</sup>.

HELLP, kompleman düzensizliğinin neden olduğu trombotik mikroanjiyopati ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada bir kompleman proteini C5 inhibitörü olan eculizumab ile HELLP olguları 16 gün boyunca tedavi edilmiş ve hastalarda belirgin klinik iyileşme ve laboratuvar parametrelerinin normalleşmesi görülmüştür. Ancak tedavi ardından HELLP'in tekrarlayabileceği kaydedilmiştir. Yazarlar bu tedaviyle, şiddetli preeklampsinin/HELLP'nin sistemik bir inflamatuvar bozukluk olduğu ve kompleman kaskadının anahtar bir aracı olduğu hipotezini ortaya atmıştır. Kompleman düzenleyici proteinlerde mutasyonları olan kadınların şiddetli preeklampsi riskinin arttığı gözlemlenmiştir<sup>109</sup>.

Başka bir çalışmada HELLP'li hastaların %2'sinde alta yatan etiyoloji, fetal uzun zincirli 3-hidroksiasil CoA dehidrojenaz (LCHAD) eksikliği ile ilişkili bulunmuştur<sup>110</sup>.

HELLP tanısı aşağıdakilerden en az ikisi ile konur:

- Şistositler ve çapak hücreleri ile periferik yayma
- Serum bilirubin  $\geq 1,2$  mg/dL

-Düşük serum haptoglobin ( $\leq 25$  mg/dL) veya laktat dehidrojenaz (LDH) normalin üst seviyesinin  $\geq 2$  katı ( $>600$  IU/L)

-Kan kaybıyla ilgisi olmayan şiddetli anemi

-Yüksek karaciğer enzimleri: Aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) normalin üst seviyesinin  $\geq 2$  katı (laboratuvara özgü referans aralıklarına göre)

-Düşük trombositler:  $<100.000$  hücre/microL<sup>111</sup>.

### ***Eklampsi***

Eklampsi, preeklampsili bir gebedeki jeneralize tonik-klonik nöbetlerin yeni başlangıcı olarak tanımlanır. Eklamptik nöbetler antepartum, intrapartum ve postpartum olabilir. Gebelikte 20 haftadan önce olan nöbetler nadirdir ancak gestasyonel trofoblastik hastalıkla ilişkilendirilmiştir<sup>112</sup>.

Preeklampside gelişen bozulmuş otoregülasyon nedeniyle serebral kan akışında bir değişikliğe neden olan kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin arttığı öne sürülmektedir<sup>113</sup>. 10.000 doğumda 1.5-10 vakada görülmektedir. Risk faktörleri preeklampsi ile benzer olup yaş gruplarına göre ergenlik ve yirmili yaşlarda zirve yaparken; 35 yaş sonrası da sıklığı artmaktadır<sup>114</sup>.

Eklampsi için ayırt edici fizik muayene bulgusu, tipik olarak 60 ile 90 saniye süren jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Nöbet aktivitesinden sonra genellikle postiktal durum vardır. Hastalarda, nöbet aktivitesinin başlangıcından önce ise baş ağrısı, görme değişiklikleri, karın ağrısı ve kan basıncı artışı gibi uyarıcı semptomlar vardır<sup>112</sup>.

Eklampsi nöbetlerine karşı fetal yanıt ise nöbet esnasında veya sonrasında gelişen ve en az 3-5 dakika süren fetal bradikardi yaygın gözlenir. Maternal nöbette fetal kalp monitörizasyonunda geçici yavaşlamalarla birlikte, fetal taşikardi ve fetal kalp hızı değişkenliği kaybı ile ilişkili bulunmuştur<sup>115</sup>.

### **2.3.7. Preeklampsi önlenmesi**

#### ***2.3.7.1. Antiplatelet ajanlar***

Aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç grubundandır ve analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerini prostaglandin ve tromboksan üretimini baskılayan siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerinin inhibisyonu ile sağlar. Tromboksan

düzeylerinin azalması aynı zamanda trombosit agregasyonunun inhibisyonuna yol açarak bir antitrombotik etki oluşturur<sup>116</sup>.

Preeklampsinin patogeneğinde; azalmış trofoblastik invazyonun, anjiyojenik ve antianjiyojenik proteinlerde bir dengesizliğe yol açtığı, sonuçta yaygın inflamasyona ve endotelial hasara, artan trombosit agregasyonuna ve plasental trombotik olaylara neden olduğuna dair güçlü hipotezler mevcuttur. Bu nedenle, aspirinin inflamasyonun ve trombosit agregasyonunun inhibisyonundaki etkisinin, preeklampsiyi önlemek veya tedavi etmek için faydalı olabileceği öne sürülmüştür<sup>117</sup>.

Aspirinin plasenta aracılı komplikasyonlar üzerindeki etkisini değerlendiren ilk başarılı randomize çalışma Beaufils ve arkadaşları olup preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlaması riski yüksek olan 102 gebe; 12 haftalık gebelik haftasından itibaren günlük 150 mg aspirin ve 300 mg dipiridamol almak üzere randomize edilmiştir. Kontrol grubu tedavisiz bırakılmıştır. 6 preeklampsi, 5 perinatal ölüm ve diğer 4 fetal büyüme kısıtlaması vakası kaydedilmiş ve bu vakaların hiçbiri tedavi grubunda meydana gelmemiştir<sup>118</sup>.

Meher ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada aspirinin preeklampsi riskini en az %10 azalttığını gösterilmiştir<sup>119</sup>. Başka bir analizde gebeliğin 16. haftasından önce aspirin başlandığında ve günde en az 100 mg'lık bir doz kullanıldığında, %24'e yakın preeklampsi risk azalması göstermiştir<sup>120</sup>. Mutlak risk azalması, preeklampsi riskinin yüksek olduğu kadınlarda en fazladır; bu nedenle mevcut kılavuzlar, en az bir majör veya iki orta preeklampsi risk faktörü olan kadınlarda asetilsalisilik asit (aspirin) ile tedaviyi önermektedir<sup>121</sup>. Bir araştırmada hem yüksek hem de düşük riskli popülasyonlarda tutarlı güvenlik ve etkinliğe dayanarak, temel preeklampsi riskinden bağımsız olarak tüm gebe kadınlar için birinci trimesterden itibaren evrensel olarak aspirin önermektedir<sup>122</sup>. Ancak in utero düşük doz aspirine maruz kalan çocukların uzun süreli takibine ilişkin son veriler, çocukluk çağı astımı riskinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir<sup>123</sup>.

Güvenli ve etkin aspirin dozunu belirlemek adına 1994 yılında gerçekleştirilen geniş katılımlı randomize kontrollü bir çalışmada preeklampsi veya fetal büyüme kısıtlılığı riski taşıyan olgulara 12-32. gebelik haftaları arasında başlanan günlük 60 mg aspirin tedavisinin güvenli olduğu sonucuna ulaşılmış, ancak bu doz preeklampsi oranlarında bir azalmaya yol açmamıştır<sup>124</sup>.

Randomize plasebo kontrollü ASPRE çalışmasında birinci trimesterde maternal özellikler, ortalama arteriyel basınç, uterin arter pulsatilite indeksi, maternal serum gebelikle ilişkili protein-A (PAPP-A) ve plasental büyüme faktörü (PIGF) kombine edilerek erken başlangıçlı preeklampsi açısından yüksek riskli olduğu düşünülen olgular belirlenmiştir. Yüksek riskli olgulara 11-14 haftadan başlayarak 36. haftaya kadar uygulanan düşük doz (150 mg) aspirin profilaksisinin preterm preeklampsi oranını %62, 34. haftadan önce preeklampsi gelişme oranını %82 azalttığı gösterilmiştir. Bu randomize kontrollü çalışma sonucunda klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik belirteçlerin birlikte kullanımı ile yapılan preeklampsi risk değerlendirmesine dayalı düşük doz aspirin profilaksisinin özellikle 34. haftadan önce preeklampsi gelişim riskini belirgin azaltacağı yönünde kanıtlar ortaya koymaktadır<sup>47</sup>.

#### **2.3.7.2. Düşük moleküler ağırlıklı heparin**

Uteroplasental dolaşımdaki tromboz, plasenta aracılı komplikasyonların şiddetli ve erken formlarında görüldüğü için, antikoagülasyon potansiyel olarak plasental perfüzyonu iyileştirebilir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), implantasyon sahasına doğru kan akımını artırarak ve trombotik lezyonların varlığını azaltarak plasental fonksiyonu iyileştirebileceği öne sürülmüştür<sup>125</sup>. Bununla birlikte, daha yeni veriler, DMAH'nin etkilerinin, pıhtılaşma önleyici özellikten fazlası olduğunu ortaya koymuştur. DMAH, in vivo olarak trofoblastların farklılaşmasını ve invazyonu arttırabilir. Tümör nekroz faktörünü inhibisyonu ve monosit adhezyonunu önleyici etki ile birlikte vasküler direnci de azaltarak plasental fonksiyonu iyileştirebileceği düşünülmüştür<sup>126</sup>. Bu gözlemlere rağmen yüksek riskli hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, standart tedaviye enoksaparinin eklenmesinin PE ve fetal büyüme kısıtlılığı riskini azaltmadığını göstermiştir<sup>127</sup>.

Güncel bir meta-analizde ise DMAH başlanan hastalarda anlamlı olarak daha az PE geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca düşük doz aspirin ile kombine edildiğinde PE riskini azaltma oranının arttığı görülmüş ve kötü obstetrik öyküsü olan yüksek riskli kadınlarda, özellikle plasental komplikasyon olanlarda 16. gebelik haftasından önce DMAH başlanmasının PE ve plasenta aracılı komplikasyon insidansını azalttığı sonucuna varılmıştır. Düşük doz aspirin ile kombine tedavi, tek başına düşük doz aspirin tedavisi ile karşılaştırıldığında PE riskinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu meta-analiz sonuçları PE riskinde anlamlı azalma

ile ilişkilendirilmiş olsa da, klinik ve istatistiksel olarak bu sonucun geçerliliği sorgulanmış olup henüz tedavi şemasına eklenmemiştir<sup>128</sup>.

### **2.3.7.3. Vitaminler**

PE patogeneğinde hipokalsiüri ve D vitamini eksikliği suçlanmıştır. Ayrıca D vitamini eksikliği düşük doğum ağırlığı ve maternal komorbidite riskinde artışa yol açar. Yapılan bir çalışmada riskli gruba iki haftada bir 50000 IU D3 vitamini verilmiştir. Plasebo grubuna göre yüksek anlamlı olarak PE riski azalmış olarak kaydedilmiştir<sup>129</sup>.

Antioksidan tedavi desteği ile ilgili durum tartışmalıdır. Preeklampside oksidatif stres maruziyeti vardır. Antioksidan tedavinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak PE riskinde azalmaya yol açabileceği öne sürülmüştür. Doğuma kadar 1000 mg C vitamini ve 400 IU E vitamini veya plasebo ile günlük takviyeye başlanan randomize kontrollü bir çalışmada gebelik sırasında vitamin C ve E desteğinin nullipar kadınlarda preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı riskini veya bebeklerinde ölüm gibi ciddi sonuçları anlamlı olarak azaltmadığı bulunmuştur<sup>130</sup>.

Bu ajanların dışında statin grubunun (özellikle pravastatin), proton pompa inhibitörlerinin ve metforminin PE önlenmesindeki rolü ile ilgili çalışmalar sürmektedir ancak bu ajanların faydaları ile ilgili henüz net kanıtlar ortaya konulmamıştır<sup>131</sup>.

## **2.3.8 : Preeklampsi yönetimi**

### **2.3.8.1. Ağır özellikleri olmayan preeklampsi olgularına yaklaşım**

Gebeliğin 37. haftası ve sonrasında, ağır özellikleri olmasa bile preeklampsi tanısı alan olgularda doğum planlanmalıdır<sup>1</sup>.

Gebeliğin erken haftalarında ise gelişebilecek maternal ve fetal komplikasyonları dengelemek gereklidir. Anne ve fetus stabil olduğunda ve ciddi uç-organ disfonksiyonu bulguları olmadığında, fetal büyüme ve gelişmenin ilerlemesi için yakın izlem ile beklemeye dayalı yaklaşım mantıklıdır. Bununla birlikte, herhangi bir gebelik haftasında şiddetli hipertansiyon varlığı, ciddi maternal uç-organ disfonksiyonu veya güven vermeyen fetal iyilik hali doğum planlanmasını gerektirir<sup>1</sup>.



### ***Bekleme tedavisindeki izlem basamakları***

Preeklampsi tanısı konulduktan sonra annenin yakın takibi, hastalığın ciddiyetini ve ilerleme hızını belirlemek için önemlidir. Hastaneye yatış bu değerlendirmelerin yapılmasında faydalıdır ve hızlı kötüleşme durumunda anında müdahaleyi kolaylaştırır. Hastanede yapılan ilk değerlendirmeden sonra, birkaç günlük bir süre boyunca stabil seyreden ve ciddi preeklampsi özellikleri olmayan hastalar için ayaktan tedavi daha uygun bir seçenektir. ACOG; hasta iyi bilgilendirildiği ve kan basıncı, ultrasonografi ve laboratuvar çalışmaları(trombosit sayısı, serum kreatinin, karaciğer enzimleri) dahil olmak üzere sık aralıklarla maternal ve fetal izlem yapıldığı sürece, preeklampsili hastalar için ağır özellikleri olmayan hastalar için ayaktan tedaviyi önermektedir<sup>1</sup>.

Ayakta tedavi gören hastalarda yatak istirahati, gebelik sonucunu iyileştirdiğine veya hastalığın ilerlemesini geciktirdiğine dair bir kanıt olmadığı için, katı bir yatak istirahati gereksiz bulunmuştur. Ayrıca, hastanede yatan hastalarda da katı yatak istirahati, artan venöz tromboembolizm riski ile ilişkilendirilmiştir<sup>132</sup>.

Dinlenmiş hastalarda kan basıncı daha düşük olduğundan, kısıtlı aktivite önerilmektedir. Sol lateral dekübit pozisyonunda istirahat uteroplasental kan akımını artırabilir<sup>133</sup>.

Laboratuvar değerlendirmesi trombosit sayımını, serum kreatin düzeylerinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesini içermelidir. Bu testler, hastalığın ilerlemesini değerlendirmek için ağır özellikleri olmayan preeklampsili hastalarda haftada bir veya iki kez ve klinik belirti ve semptomlar hastalığın kötüleştiğini düşündürüyorsa daha sık bakılmalıdır.

Artan bir hematokrit, intravasküler hacmin daraldığını ve ağır hastalığa ilerleyişi düşündürebilir. Tam tersine düşen bir hematokrit hemoliz belirtisi olabilir. Ancak yüksek serum indirekt bilirubin ve/veya laktat dehidrogenaz (LDH) konsantrasyonu hemoliz için daha iyi bir belirteçdir. Hemoliz, periferik kan yaymasında şistositlerin ve miğfer hücrelerinin gözlemlenmesiyle doğrulanabilir<sup>111</sup>.

Birkaç klinik çalışma, preeklampsi durumunda ne proteinüri miktarının ne de artış hızının maternal veya perinatal sonucu etkilemediğini gösterdiğinden, preeklampsi tanısı için 300 mg/24 saat eşiği veya spontan idrar protein/kreatinin oranı  $\geq 0.3$  mg/mg saptandıktan sonra tekrarlanan idrar protein testleri önerilmez. Yalnızca böbrek fonksiyonunu izlemek için tek başına serum kreatin değerleri kullanılabilir<sup>134</sup>.

Önerilen günlük alımın altındaki sodyum kısıtlaması ve diüretiklerin rutin tedavide yeri yoktur. Diüretikler sadece pulmoner ödem tedavisi için endikedir<sup>135</sup>.

Erken dönem fetal büyüme kısıtlılığı ve oligohidramnios, preeklampsinin ilk belirtisi olabilir ve tipik olarak şiddetli uteroplental yetmezliğin bir işaretidir. Preeklampsi tanısı sonrası, günlük fetal hareket sayımı ve haftada iki kez nonstres testi ve amniyotik sıvı hacmiyle birlikte biyofiziksel profilin değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>136</sup>.

Preeklampsi ile birlikte fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde umbilikal arter Doppler değerlendirilmesi yararlıdır. Umbilikal arter Doppler hız ölçümü özellikle preeklampsi ve/veya büyüme geriliği ile komplike olan gebeliklerde perinatal mortalitede %29'luk bir azalmayla sonuçlanmıştır<sup>137</sup>.

### ***Gebelikte antihipertansif tedavi ve başlama zamanı***

Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyonu tedavi etme kararı alınırken hem anne hem de fetus için riskleri ve faydaları göz önünde bulundurulmalıdır. Kan basıncının seviyesi ve annenin sağlığına yönelik acil riskler, başlangıçtaki en önemli hususlardır.

Sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 15$  dakika süreyle iki defa  $\geq 110$  mmHg ölçülmesi şiddetli hipertansiyon bulgusu olup ileri değerlendirme ve tedavi için derhal hastane değerlendirmesi gerektirir. Antihipertansif tedavi, inmeyi ve olası plasenta dekolmanını önlemek amacıyla, mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak 30-60 dakika içinde başlatılmalıdır<sup>138</sup>.

Şiddetli olmayan hipertansiyonu olan seçilmiş hastalar: Şiddetli olmayan hipertansiyon tedavisine başlamak için optimal kan basıncı eşiği konusunda bir fikir birliği mevcut değildir. Bunun sebebi tedavinin yararları ve potansiyel riskleri gebelikte net değildir ancak dünya çapındaki birçok uluslararası kuruluş tedaviye başlamak için hastayı dinlendirerek aralıklı ölçülen  $>140/90$  mmHg değerini kabul etmektedir<sup>139</sup>.

Abalos ve arkadaşları şiddetli olmayan preeklampsi takibinde antihipertansif tedavi başlanmasıyla preeklampsi, perinatal ölüm, erken doğum veya plasenta dekolmanı oluşumunu azalmadığını saptamıştır<sup>140</sup>. Bir istisna olarak, antihipertansif ajanların etkisinin değerlendirildiği güncel bir meta-analizde, yalnızca labetalolün preeklampsi ve proteinüriyi anlamlı bir şekilde azalttığı görülmüştür<sup>141</sup>.

Şiddetli hipertansiyonda ise tüm antihipertansifler, şiddetli hipertansiyon insidansını %40-70 oranında azaltmıştır. Şiddetli hipertansiyon, ciddi maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek husus, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplasental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır.

### ***2.3.8.2. Ağır özellikleri olan preeklampsi olgularına yaklaşım***

Ağır özellikleri olan preeklampsi genellikle 34.gebelik hafta ve üzerinde doğum endikasyonu olarak kabul edilmektedir. Doğum, preeklampsinin ciddi maternal ve fetal komplikasyonları olan beyin kanaması, karaciğer rüptürü, pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu, trombositopeniye bağlı kanama, böbrek yetmezliği, miyokard enfarktüsü, nöbet, felç, retina hasarı veya dekolmanı, gelişim geriliği, fetal ölüm gibi riskleri en aza indirir. Gebeliğin 34. haftasından önce ağır özellikleri olan preeklampsi olgularında, fetusun canlılık sınır haftası (23-24.hafta) öncesindeyse, erken doğum eylemi veya membran rüptürü varlığında ve annenin hayati risk taşıdığı durumlarda doğum planlanmalıdır<sup>1</sup>.

Bu durumlar dışında ağır özellikleri olan preterm preeklampsi varlığında seçilmiş olgularda, anne ve fetüsün hastalığın ilerlemesinden dolayı risk altında olduğu bilinerek, bekleme ve izlem yönetimi tercih edilebilir. Antenatal kortikosteroid tedavisi fetal akciğer matürasyonu için uygulanmalıdır<sup>1</sup>. Ancak bu yaklaşımda gebe ve fetusun stabil olduğundan emin olunarak yenidoğan bakımı yeterli olan bir hastane ortamında mümkünse bir perinatoloji uzmanı tarafından veya ona danışılarak yönetimine karar verilmelidir. Bekleme ve izlem yönetimi  $\geq 24$  hafta ve  $< 34$  hafta gebeliklerle sınırlama tercih edilmektedir. Bu haftalar arasında seçilmiş hastalarda bekleme yönetimi ile yapılan bir çalışmada maternal komplikasyon açısından bir artış saptanmamış olup gebelik ve fetal gelişimde anlamlı iyileşme saptanmıştır<sup>142</sup>.

### ***Şiddetli hipertansiyonun akut tedavisi***

Tedavi başlatıldıktan sonra, 130-150 mmHg sistolik ve 80-100 mmHg diyastolik hedef kan basınçlarına ulaşmak için ortalama arter basıncını iki saat içinde %25'ten fazla düşürmemek gerekir. Uteroplasental perfüzyon azalmasıyla ilişkili olabileceğinden, kan basıncını agresif bir şekilde düşürülmesi (örn.  $< 120/80$ )

durumunda serebral veya miyokardiyal iskemi veya enfarktüs gelişme riski mevcuttur<sup>143</sup>.

Tedavi seçiminde, şiddetli hipertansiyonun akut tedavisinde birinci basamak ajan olarak intravenöz olarak labetalol veya hidralazin önerilmektedir. İntravenöz erişimin kolayca sağlanmadığı hastalarda birinci basamak seçenek olarak oral hızlı etkili nifedipini önerilmektedir<sup>1</sup>.

Nifedipin için ortak görüş yoktur. Ani salınan ve hızlı etkili kapsül (10 mg), 20 dakika içinde kan basıncını düşürür. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), nifedipin kapsüllerinin kullanılmasını kan basıncını akut düşürdüğü için önermemektedir<sup>144</sup>. Uzatılmış salımlı nifedipin tablet (30 mg), kan basıncını 1-2 saat içinde düşürür, 24 saat sürer ve nifedipin XL veya CR veya ER olarak bilinir. Bu ilaç formlarının kısa etkili kapsüle göre kan basıncında hızlı ve şiddetli bir düşüşe neden olma olasılığı çok daha düşüktür<sup>145</sup>.

Doz :Akut tedavideki ilaçlar ve dozları aşağıdaki tablo 2.2’de özetlenmiştir:

İlaç-Etki Hızı	Doz	Özellik
-Labetolol (1-2 dk)	-10-20 mg IV; ardından her 10-30 dkda 20-80 mg (kümülatif doza kadar 300mg) veya sürekli infüzyon 1-2 mg/dk IV	-Daha az yan etki, taşikardi daha az, astım ,kalp bloğu, dekompanse kalp hastalığında kullanılmamalıdır.
-Hidralazin (10-20 dk)	-5 mg IV/IM,ardından her 40 dk’da bir 5-10 mg Iv kümülatif doza kadar:20 mg veya sürekli infüzyon 0,5-10 mg/saat	-Yüksek veya hızlı doz maternal hipotansiyon, baş ağrısı ve anormal fetal kalp trasesi yapabilir.
-Nifedipin (5-10 dk)	-10-20 mg oral, gerekirse 20 dk sonra ikinci doz; sonrasında 10-20 mg her 2-6 saat (max doz:180mg)	-Baş ağrısı ve refleks taşikardi görülebilir. (Ani ve hızlı salınım)

### ***Birinci basamak akut tedaviye dirençli hipertansiyon tedavisi***

Nadiren, yukarıda Tablo 2.2'deki ilaçlardan biri veya bunların bir kombinasyonu ile kan basıncı kontrol edilmez. Bu olgularda infüzyon pompası ile nikardipin veya esmolol önerilir.

Nikardipin, nifedipin gibi dihidropiridin kalsiyum kanal blokeridir ve intravenöz olarak verilebilir. Nikardipinin başlangıç dozu, infüzyon pompasıyla intravenöz olarak 5 mg/saattir ve maksimum 15 mg/saat'e yükseltilebilmektedir.

Esmolol, kısa yarı ömür ve etki süresine sahip olup nispeten kardiyoselektif bir beta blokerdir. Esmololün preeklampsi tedavisi için kullanımını tanımlayan geçerli bir çalışma olmamasına rağmen gebe hastalarda tiroid fırtınasından kaynaklanan sempatik hiperaktiviteyi kontrol etmek için kullanılır. Başlangıç dozu 250-500 mcg/kg intravenöz infüzyonu dakikada 25- 50 mcg/kg'da başlatıp dakikada maksimum 300 mcg/kg'a kadar kademeli olarak arttırılır<sup>146</sup>.

Pulmoner ödem ile ilişkili hipertansiyonda vasodilatasyon etkisi için seçenek nitrik oksit olabilir. 5 mcg/dakikalık bir intravenöz infüzyon olarak verilebilir ve her üç ile beş dakikada bir kademeli olarak maksimum 100 mcg/dakika doza yükseltilir<sup>147</sup>.

Nitroprusside son çare olarak uygulanabilir. İntravenöz infüzyon olarak dakikada 0.25-10 mcg/kg uygulanabilir<sup>37</sup>.

### ***Antikonvülsan tedavi yaklaşımı***

Ağır özellikleri olan preeklampside nöbet profilaksisi için parenteral magnezyum sülfat uygulaması önerilir. Nöbetlerin çoğu, preeklamptik sürecin hızlanmasının en muhtemel olduğu intrapartum ve postpartum dönemlerde meydana gelmektedir. 10.000 preeklamptik kadının magnezyum veya plaseboya randomize edildiği Magpie çalışması, eklamptik nöbetleri önlemede magnezyum sülfatın üstünlüğünü kanıtlamıştır<sup>148</sup>.

Magnezyum, büyük kısmı proteinlere bağlanmadan dolaşır ve neredeyse tamamı idrar ile atılır. Normal böbrek fonksiyonu olan gebelerde, böbreklerden atılımın yarılanma süresi yaklaşık 4 saattir<sup>149</sup>.

Yüksek serum magnezyum konsantrasyonları, n-metil d-aspartat (NMDA) reseptöründeki etkisiyle kardiyak ve nöromuskuler iletim sistemini yavaşlatır veya bloke eder, asetilkolin iletimini azaltarak düz kas kontraktilesini azaltır ve merkezi sinir sistemini baskılamak için hücre zarları üzerinde hareket eder. Bu etkiler

sonucunda istenilen antikonvülzan etkiyi oluşturur; ancak aynı zamanda uterus ve miyokardiyal kontraktilitenin azalmasına, solunum depresyonuna ve kardiyak iletim bozukluğuna neden olabilir. Bu etkiler, farklı serum magnezyum konsantrasyonlarında ortaya çıkar. Bu etkiler aşağıdaki Tablo 3'te özetlenmiştir. Profilaktik magnezyum dozları kan basıncını önemli ölçüde düşürmez<sup>149</sup>.

Etki	Serum seviyesi (Meq/L)
Antikonvülzan etki	4,8-8,4
Derin tendon refleksi kaybı	7-10
Solunum Felci	10-13
Elektrokardiyografi Değişiklikler	>15
Ani kalp durması	>25

Magnezyum sülfat ( $MgSO_4$ ), intravenöz veya intramusküler uygulanabilir. İntravenöz uygulamada 15-30 dakikada uygulanan 4-6 g yükleme dozu sonrası saatte 1-2 g sürekli infüzyon ile idame dozuna geçilir. Doğum olsa bile 24 saat tedaviye devam edilmelidir. Tüm hastalarda tedavi boyunca derin tendon refleksleri ve solunum sayısı düzenli olarak izlenmelidir (en az 2 saatte bir). Böbrek fonksiyonu normale, 2 g/saate kadar dozlarda intravenöz magnezyum uygulaması güvenlidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda infüzyon hızı değiştirilmelidir. Maternal kreatinin düzeyi 1 mg/dL'den yüksekse, infüzyon hızının 1 g/saat veya daha azıyla sınırlandırılması gereklidir<sup>150</sup>.

$MgSO_4$ 'ın önerilen tedavi edici düzeyi 4.3-8.4 mg/dl' dir. Serum düzeyi 9 mg/dl' nin üzerinde olduğunda, magnezyum toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, konuşma güçlüğü ve somnolans hali, Mg toksisitesinin en erken semptomlarıdır. Doz aşımı meydana gelirse (özellikle apne ile); kalsiyum glukonat (3 dakika boyunca intravenöz olarak enjekte edilen 10 mL % 10'luk çözelti) etkili tedavi yöntemidir. Bazı olgularda yüksek serum magnezyum konsantrasyonlarına rağmen konvülsiyon devam eder<sup>151</sup>.

Tedavide magnezyumun alternatifi olarak fenitoin etkili bir antikonvülzandır. Eklampsinin profilaksisi veya tedavisinde magnezyum kadar etkili olmasa

da; miyastenia gravis, bozulmuş böbrek fonksiyonu veya ciddi pulmoner bozukluklar gibi magnezyum sülfat tedavisinin uygun olmadığı durumlarda kullanılabilir<sup>152</sup>.

Çoğu nöbet 1-2 dakika içinde kendiliğinden sona erdiğinden, en önemli tedavi yaralanmadan kaçınmayı ve aspirasyonu önlemek için hava yolunun korunmasını içerir. Bu önlemler farmakolojik tedaviden önce başlatılmalıdır<sup>135</sup>.

Magnezyum alan bir hastada eklampitik nöbet gelişimi durumunda öncelikle magnezyum yükleme dozu tekrar edilir. Dirençli olgularda 5-10 mg diazepam (Valium), 4 mg lorazepam veya 125 mg intravenöz pentobarbital gibi kısa etkili barbitüratlar ile durdurulabilir. Başarısız olursa, nöbet aktivitesini sonlandırmak için genel anestezi gerekebilir<sup>150</sup>.

Magnezyumun aynı zamanda preterm fetüsü (<32 hafta) serebral palsiye karşı nöroproteksiyon sağlayarak koruduğu gösterilmiştir<sup>153</sup>.

### ***Sıvı desteği***

Ağır özelliği olan preeklampsi olgularında alınan ve çıkarılan sıvının takibine göre saatlik sıvı desteği miktarı düzenlenmelidir. Preeklampsili hastalarda pulmoner ödem mevcutsa ve ağır özelliği olan preeklampsi bulguları mevcutsa izotonik solüsyonuyla 80 mL/saat'te idame infüzyonu genellikle yeterlidir. Orta düzeyde bir sıvı yüklemesine yanıt vermeyen oligüri(örneğin, 300 mL'lik bir sıvı yüklemesi) böbrek yetmezliğini düşündürür ve iyatrojenik pulmoner ödem potansiyelini azaltmak için alınan ve çıkarılan sıvının takibine göre saatlik infüzyon düzenlenmelidir<sup>154</sup>.

### ***Kortikostteroid tedavisi***

Membran rüptürü olanlar ve çoğul gebelikler de dahil olmak üzere 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan 24 0/7 hafta ile 33 6/7 hafta arasındaki gebelere tek doz kortikosteroid önerilir<sup>155</sup>. İntramuskuler olarak 24 saat arayla 12 mg betametazon tedavisi uygundur. Bu tedavi fetal akciğer maturasyonunu hızlandırabilse de, preeklampsili gebeliklerin erken doğmuş yenidoğanlarında neonatal solunum sıkıntısı yaygın olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, tam bir steroid kürü uygulanması için doğum ertelenmemelidir<sup>156</sup>.

## ***Doğum***

Eklampsinin tedavisi doğumdur. Fetüsün gelişimi için gebeliğin uzatılmasının bir yararı yoktur. Ancak öncelikle gebenin genel durumunun düzeltilmesi gerekir. Konvulsiyonlar ve hipertansiyon kontrol altında tutulup hipoksi düzeltilmelidir. Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda genellikle sezaryen uygulanmaktadır. Eklampside tercih edilecek anestezi epidural anestezi olmalıdır<sup>1,98</sup>. Epidural anestezinin uygulanabilmesi için trombosit eşik değeri 80.000 hücre/mL kabul edilmektedir<sup>157</sup>.

## ***Doğum sonrası yönetim***

Doğum sonrası erken dönemde, PE'li kadınlar kan basıncı ve şiddetli hastalıkla uyumlu semptomlar açısından yakından izlenmeli, sıvı alımı ve idrar çıkışı ölçülmelidir. Ayrıca doğum sonrası dönemde ekstraselüler sıvının mobilizasyonu intravasküler hacmin artmasına neden olur. Sonuç olarak şiddetli preeklampsisi olan kadınlar özellikle anormal böbrek fonksiyonu, pulmoner ödem ve doğum sonrası şiddetli hipertansiyon alevlenmesi açısından yüksek risk altındadır. Nabız oksimetresi ve göğüs oskültasyonu ile izlemeye ek olarak intravenöz sıvı ve kan ürünleri desteğinin, oral alımın ve idrar çıkışının bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>1</sup>.

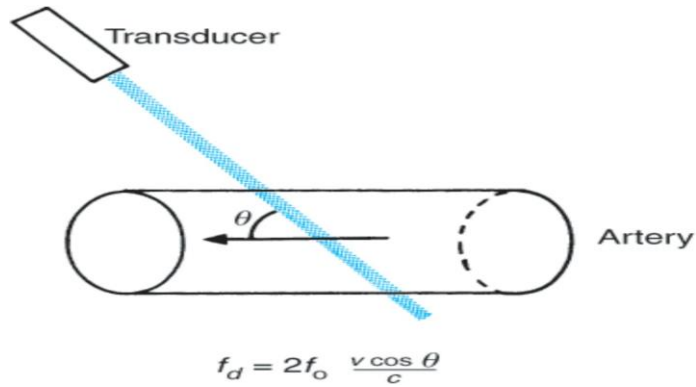
Genel olarak, gestasyonel hipertansiyonlu kadınların çoğu doğumdan sonraki ilk hafta normotansif hale gelir. Buna karşılık, PE'li kadınlarda hipertansiyonun çözülmesi genellikle daha uzun sürer. Yakın tarihli bir çalışma, hipertansiyon ve proteinürinin çözülmesinin doğum sonrası 1 yıla kadar sürebileceğini saptamıştır. Sistolik kan basıncı en az 150 mm Hg ise veya diyastolik kan basıncı en az 100 mm Hg ise oral antihipertansif ilaç tedavisi önerilir. Önerilen rejim, 6 saatte bir 10 mg oral nifedipin veya uzun etkili nifedipin reçete etmektir. Kan basıncı en az 24 saat süreyle hipertansif düzeylerden düşük kalırsa antihipertansif ilaçlar kesilir. Ağır hipertansiyon veya ağır özellikli PE ilk kez doğum sonrası dönemde gelişebilir. Bu kadınlar eklampsi, pulmoner ödem, felç ve tromboembolizm açısından yüksek risk altındadır. Analjeziklere yanıt vermeyen kalıcı yeni başlangıçlı şiddetli baş ağrıları veya kalıcı şiddetli görsel belirtiler, bulantı veya kusma ile yeni başlayan epigastrik ağrıları olan ve sürekli şiddetli hipertansiyonu olan kadınların değerlendirilmesi ve hastaneye yatırılması gerekir. Bazı kadınlar en az 24 saat magnezyum sülfat ve antihipertansif tedavi gerektirebilir. Nörolojik semptomlar varsa veya semptomlar



magnezyum sülfata yanıt vermiyorsa ve anne kan basıncını düşürüyorsa, serebral bir patoloji düşünülebilir ve beyin görüntülemesi yapılmalıdır<sup>98</sup>.

#### 2.4. Doppler Ultrasonografi Ve Obstetrideki Kullanım Alanları

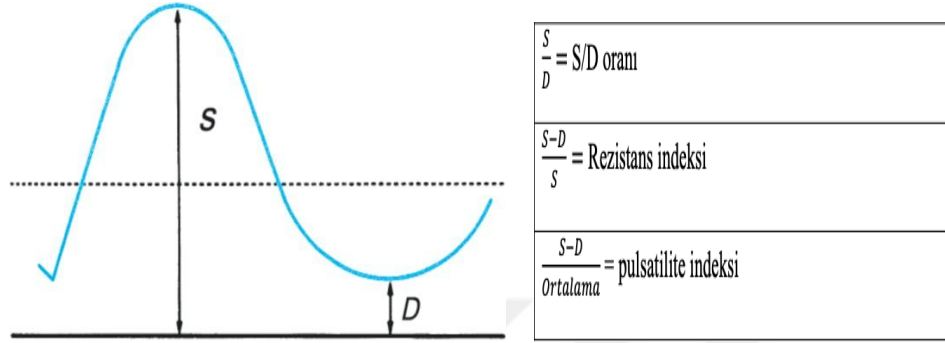
Doppler ultrasonografi ilk olarak Avusturyalı fizikçi Christian Doppler tarafından 1842’de tanımlanmıştır. Bu teoride Doppler dalgasının vericisi veya dalganın alıcısı dalga yayılan ortama göre hareket ederken bir dalganın frekansındaki kaymayı açıklar. Bu etki ses için tanımlanmıştır ve bir gözlemciye doğru hareket eden bir nesneden yayılan veya yansıtılan ses, hareketli nesnenin hızıyla orantılı olarak daha yüksek bir frekans ile karakterize edilir. Tam tersine, bir gözlemciden uzaklaşan bir nesneden ses geliyorsa, sesin frekansı hareket eden nesnenin hızıyla orantılı olarak daha düşüktür. Bu prensibe göre, akan kanın hızını ölçmek için ultrasonografi kullanılabilir. Ultrason, küçük bir kristal tarafından üretilir ve yayılır, daha sonra hareket eden kan hücrelerinden yansıtılır. Yansıyan sinyal de prob tarafından alınır. Yayılan ve yansıyan ultrason arasındaki frekans kayması, akan kanın hızıyla orantılı olarak değişir. Proba doğru akan kan, ultrasonu daha yüksek bir frekansta yansıtarak pozitif bir Doppler kayması üretir ve probdan uzaklaşan kan, ultrasonu azaltılmış bir frekansta yansıtır ve negatif bir Doppler kayması gösterir. Sinyaller işlenir ve bir spektral analiz cihazı, kaydedilen birçok yansıma için birden fazla spektral nokta görüntüleyip yorumlama imkanı sunar. Doppler tekniğinin dalga formu Şekil 2.1’de aşağıdaki gibidir<sup>158</sup>:



Şekil 2.1. Doppler tekniğinin dalga formu

Damar içi akım ile probdan gelen ses dalgaları arasındaki açıya insonasyon açısı teta( $\theta$ ) olarak adlandırılır. Açı sıfıra yaklaştıkça hatalı ölçüm ihtimali azalır. Başka bir deyişle kan akımı doğruca proba gelmezse veya doğrudan probdan uzaklaşmazsa

hatalı ölçüm ihtimali artar. Bu hataları en aza indirmek ve dalga form bileşenlerini kıyaslamak için oranlar kullanılmaktadır. Bu durum matematiksel olarak  $\cos\theta$ 'nın eşitliği dengelemesine izin verir. Şekil 2.2'de kan akım hızının Doppler sistolik, diyastolik dalga formu indeksleri (D: diyastol, S: sistol) gösterilmektedir<sup>158</sup>.



Şekil 2.2: Kan akım hızının Doppler sistolik ve diyastolik dalga formu indeksleri<sup>158</sup>

**Pulsatilité İndeksi (PI):** Pulsatilité indeksi Doppler spektrum analizi için önerilen ilk indeks olup kalp atım siklusunda sistol ve diyastoldeki akım farkını değerlendirmek için kullanılır. Başlangıçta Fourier analizi ile hesaplanmaktayken günümüzde basitleştirilmiş şekliyle peak to peak (pikten pike) indeksi “PI” olarak bilinmektedir. Pik sistolik Doppler kayma frekansından end diyastolik frekans çıkarılıp, maksimum frekans kaymasının zamansal ortalamasına bölünmesiyle elde edilir.

**Rezişans İndeksi (RI):** Açıldan bağımsız olarak pulsatilité ölçümüdür. Pik sistolik frekanstan end diyastolik frekans çıkarılır ve pik sistolik frekans değerine bölünerek bulunmaktadı.

**Sistolik/Diyastolik Oran (S/D oranı):** Akımın yönündeki direnci değerlendirmek ve pik sistolik akım ile diyastol sonu akımı kıyaslamak için kullanılmaktadır. Pik sistolik akım ile end diyastolik akımın birbirine oranıdır. Semikantitatif analiz için belirlenen bir çok indeksten sadece PI, RI, S/D oranları yaygın kabul görmüştür<sup>158</sup>.

Kesik akım Dopplerinde sinyal yayan ve sıradaki sinyali göndermek için önceki sinyalin geri dönmesini bekleyen cihazlar kullanılır. Damarın tam olarak görüntülenmesine olanak sağlar. Kesik akım Doppler, aynı zamanda renkli akım

haritalaması için ayarlanabilir. Renkli dalga görüntüleme ve kesik akım görüntülememenin gerektirdikleri birbirinden oldukça farklıdır. Bu seçenekler için kullanılan dalgalar ve sinyal oluşturma işlemi her bir teknik için ayrı ayrı optimize edilmiştir. Pratikte renkli dalga görüntüleme ve kesik akım Doppleri birbirini tamamlar ve ultrason muayenesi sırasında klinisyen tarafından beraber kullanılır. Probdan uzaklaşan kan akımı mavi , proba yaklaşan kan akımı ise kırmızı renkli görülür<sup>159</sup>.

Doppler ultrasonografinin obstetrideki kullanım alanları aşağıda sıralanmıştır<sup>160</sup>;

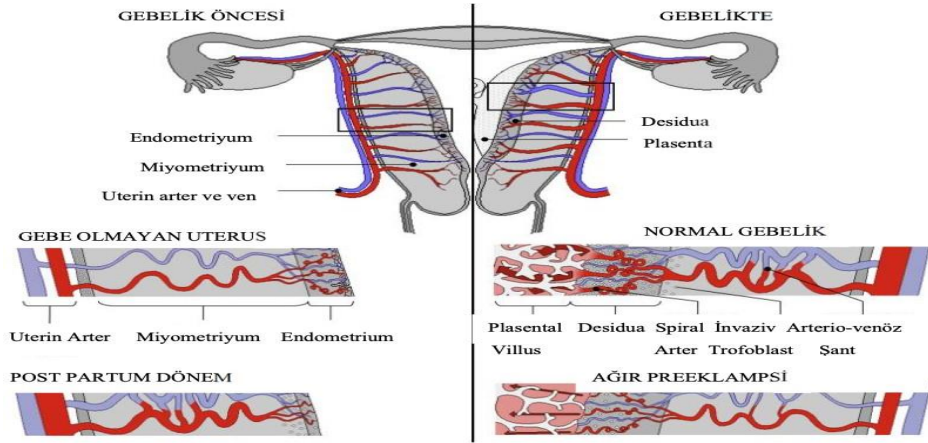
- Fetal büyüme kısıtlılığı ile komplike olan gebeliklerde fetal iyilik halinin değerlendirilmesi
- Orta serebral arterdeki tepe sistolik akım hızı ölçümü ile fetal aneminin değerlendirilmesi
- Şüpheli over ve endometriyum tümörlerinin kan akımının değerlendirilmesi
- Plasenta akreata spektrumunun tanısal değerlendirmesinde anne-plasenta arayüzünün değerlendirilmesi
- Vasa previa değerlendirilmesi

#### **2.4.1. Doppler ultrasonografi ile uterin arterin değerlendirilmesi**

Uterin arterler, internal iliak arterlerin dalı olup uterusun kanlanmasını sağlayan ana damarlardır. Uterusun kanlanması gebeliğin ilk haftalarında yaklaşık 50 ml/dakika olup gebeliğin sonlarına doğru 500 ile 750 ml/dakikaya ulaşır. Uterin arterler uterusun istmik kısmına ulaşır ovaryan arterlerle anastamoz yapmadan önce lateral duvar boyunca yükselir. Ön ve arka duvarın kanlanması uterin arterin dalı olan arkuat arterler ile olur. Radyal arterler, arkuat arterlerden ayrılarak endometriuma dik açı yapacak şekilde, iki ya da daha fazla sayıda spiral artere dal verir. Spiral arterler maternal dolaşım ile plasentayı intervillöz alan boyunca birbirine bağlı bulunurlar. Fetusun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için bir takım fizyolojik değişikliklerle, yaklaşık 10 kat artan kan akımına uyum sağlarlar. İlk 14 haftalık dönemde endovasküler trofoblastın ilk invazyon dalgası desidualda bulunan spiral arterlerin desidual segmentlerini işgal eder. 14-24. gebelik haftaları arasında ikinci invazyon dalgası gerçekleşir ve trofoblastlar spiral arterlerin miyometrial segmentlerini işgal eder ve

radial arterlerin terminal segmentleri ile birleşirler. Trofoblast invazyonundaki bozukluklar plasental implantasyon kusuruna sebep olur. Plasental implantasyon kusuru ile ilgili patolojik değişiklikleri tespit etmek için Doppler ölçümleri kullanılabilir. Normal gebelikte uterin arterlerde yüksek diyastolik dalga hızı ve yüksek tribülanslı akım mevcuttur. Ancak akıma karşı direncin artması ve diyastolik çentik oluşması gestasyonel hipertansiyon, fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsi öngörüsünde kullanılır<sup>158</sup>.

2008 yılında Gomez ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 11-41 gebelik haftaları arasındaki 620 gebenin kesik akım ve renkli Doppler görüntüleme ile ortalama uterin arter PI değerleri ve diyastolik çentik olup olmadığı değerlendirilmiştir. Uterin arter PI değerlerinde 11. gebelik haftasından ile 34. gebelik haftasına doğru anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. 34. gebelik haftası ile 41. gebelik haftası arasında ise uterin arter PI değerlerinin daha stabil seyrettiği görülmüştür. Sonuç olarak uterin arter PI değerlerinin gebeliğin son evrelerine kadar devamlı bir düşüş gösterdiği ve özellikle erken gebelik haftalarında uterin arter PI ölçümünün gestasyonel hipertansiyon ve fetal büyüme kısıtlılığı riski olan hastaların belirlenmesinde faydalı olabileceği vurgulanmıştır<sup>161</sup>.



Şekil 2.3: Gebelik öncesi ve gebelikte uterusun kanlanması<sup>162</sup>

\* Şekil 2.3 uterin ve plasental damarlanmanın (kırmızı gölgeleme = arteriyel; mavi gölgeleme = venöz) gebelik öncesi, gebelikte ve doğum sonrası erken dönemdeki temsilidir. Normal gebelik, doğumdan hemen sonraki dönemde devam eden büyük arteriyo-venöz şantların oluşumu ile karakterizedir. Buna karşılık şiddetli preeklampsi ile komplike olan gebelikler, minimal arteriyo-venöz şantlar ve

dolayısıyla daha dar uterin arterler ile karakterizedir. Normal gebelikte ekstravillöz sitotrofoblast invazyonu desiduanın ötesine iç miyometriyuma uzanır. Ancak şiddetli preeklampside invazyon daha az ve ve sığdır<sup>162</sup>.

Uterin arterle ilgili yapılan çalışmalarda birçok farklı sonuç elde edilmiştir. Bu çelişkili sonuçların hasta seçim farklılıkları, taramanın farklı gebelik haftalarında yapılması, kullanılan ekipman, anormal akım hızlarına ait birden fazla tanım bulunması, ölçen kişinin deneyimi ve değerlendirmenin subjektif olması gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sebeple ölçümleri standardize etmek gerekliliği gündeme gelmiştir<sup>163</sup>.

Fetal Tıp Vakfı'nın birinci trimesterde uterin arter ölçüm kriterleri ise aşağıdaki gibidir<sup>164</sup>:

- Gestasyonel yaş olarak 11 hafta ile 13 hafta 6 gün arasında ölçüm yapılmalıdır.

-Uterusun sagital görüntüsü alındıktan sonra servikal kanal ve internal servikal os belirlenip transdüser hafifçe laterale hareket ettirilmeli. Renkli Doppler ultrasonografi yardımı ile serviks ve uterus lateralinde seyreden uterin arterin internal servikal os seviyesindeki yeri belirlenmelidir.

-Kesik akım Doppler örnekleme alanı 2mm olacak şekilde kullanılmalıdır ve bu şekilde tüm damarı kapladığından emin olunmalı, insonasyon açısı 30 dereceden az olmalıdır.

-Üç adet benzer ardışık dalga formu elde edildiğinde PI ölçülmeli, sağ ve sol uterin arterlerin ortalama PI değerleri hesaplanmalıdır.

Uterin arter Doppler ölçümlerinde PI, RI değerlerinin ve S/D oranının artması veya diyastolik çentik varlığı ile anormal sonuçlar olarak tanımlanmıştır. Preeklampsi ile komplike gebeliklerde spiral arterlerin miyometriyal kısmında trofoblastik invazyonun yetersizliğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle uterin arterler Doppler akımlarının preeklampsi öngörü gücü üzerine birçok çalışma mevcuttur<sup>163</sup>.

Herraiz ve ark. preeklampsi gelişimi için yüksek riskli olan 135 hastanın uterin arter Doppler parametrelerini 11-13 ve 19-22. gebelik haftaları arasında değerlendirmiştir. İncelenen olguların 21'inde geç başlangıçlı, 6'sında ise erken

başlangıçlı preeklampsi gelişmiştir. Uterin arter pulsatilite indeksinin 11 ile 13. gebelik haftalarında öngörü oranının geç başlangıçlı preeklampsi için %14.3 iken erken başlangıçlı preeklampsi için %33.3 olduğu gözlenmiş olup yanlış pozitiflik oranının ise %10 olduğu belirtilmiştir. Gebeliğin 19 ile 22. haftalarında ölçülen uterin arter pulsatilite indeksinin öngörü oranının geç başlangıçlı PE için %19.0, erken başlangıçlı PE için %66.7 olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak tekrar eden uterin arter PI ölçümlerinin preeklampsi öngörüsünde eşlik eden risk faktörleriyle beraber değerlendirilmesinin uygun bir tarama yöntemi olabileceği savunulmuştur<sup>165</sup>.

Velathar ve arkadaşlarının MEDLINE, EMBASE ve Cochrane veri tabanlarında var olan ilk trimester uterin arter Doppler indekslerinin gebelik sonuçlarını öngörme gücünün değerlendirildiği çalışmaların meta-analizlerinde, erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde anormal uterin arter dalga formunun sensitivitesi ve spesifitesinin sırayla %47.8 ve %92.1 olduğunu saptamışlardır. Bu verilerin ışığında, ilk trimester uterin arter Dopplerinin erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde iyi bir tarama yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır<sup>166</sup>.

### 3.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi Perinatoloji Ünitesinde 01.01.2019 – 01.09.2021 tarihleri arasında perinatoloji uzmanları tarafından 11-14 hafta ve 19-25 hafta obstetrik ultrasonografisi yapılan olguların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu olgular içerisinde 11. gebelik haftasından önce ve 11-14 gebelik haftaları arasında preeklampsi profilaksisi için aspirin başlanan olgular çalışma grubu olarak, aspirin kullanımı olmayan düşük riskli olgular ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı 137 nolu karar numarası ile 04.02.2021 tarihinde Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan alındı. ACOG<sup>12</sup> ve SMFM<sup>13</sup> tarafından preeklampsinin önlenmesinde düşük doz aspirin kullanımı için önerilen risk faktörü değerlendirmesine göre 11. gebelik haftasından önce düşük doz aspirin (100-150 mg) başlanan 152 olgu, 11-14 hafta arasında yine aynı kriterlere göre düşük doz aspirin başlanan 88 olgu ve risk faktörü değerlendirmesinde preeklampsi için düşük riskli olduğu düşünülerek aspirin başlanmayan 560 olgu olmak üzere toplam 800 olgu çalışmaya dahil edildi. Fetal kromozom veya yapısal anomali varlığı, çoğul gebelik, gebelik sonuçlarına ulaşamaması ve gebeliğin 24. haftasından önce gebelik kaybı gerçekleşmesi dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Uterin arter Doppler ölçümleri Voluson E6 ve E8 ultrasonografi cihazları (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) ile yapıldı. İlk trimester ölçümlerinde transabdominal ultrasonografide uterusun sagittal görüntüsü alınarak servikal kanal ve internal servikal os belirlendikten sonra prob hafifçe sağ ve sola laterale hareket ettirildi. Renkli Doppler ultrasonografi yardımı ile her iki uterin arterin internal servikal os seviyesindeki yeri saptandı. İkinci trimester ölçümlerinde uterin arterler eksternal iliak arterleri çaprazladıkları seviyede Renkli Doppler ultrasonografi yardımı ile görüntülendi. Uterin arterler görüntülendikten sonra arkuat arterlere dallanmadan hemen önce kesik akım Doppler örnekleme alanı 2 mm, uygulama açısı 30 dereceden az olacak şekilde örnekleme yapıldı. Bu yöntemle en az 3 adet ardışık dalga formu elde edildiğinde ölçümler kayıt altına alındı<sup>167,168</sup>. Tüm olgularda sağ ve sol uterin arter PI değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak her olgu için ortalama PI değeri hesaplandı. Olguların demografik özellikleri, birinci trimester sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, birinci trimester PAPP-A ve beta hCG MoM değerleri, preeklampsi

risk faktörlerinin varlığı kaydedildi. Olguların doğum anındaki gebelik haftası, doğum kilosu ve mevcut gebelikte preeklampsi gelişimi perinatal sonuçlar olarak incelendi.

**İstatistiksel yöntem:** Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum, sayı ve yüzde kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile, varyansların homojenitesi ise Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında normal dağılıma uyan nicel değişkenler ANOVA/Bonferroni düzeltmesi ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen nicel değişkenler Kruskal Wallis testini takiben Dunnet çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Ki-kare testinin varsayımları sağlanamadığında Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki nicel değişken arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS paket programı versiyon 24 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, ABD) kullanıldı.



#### 4.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 800 olgunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 800 olgunun ortalama maternal yaşı 30.42, ortalama vücut kitle indeksi 27.70 idi. Birinci trimester ultrasonografide olguların ortalama gebelik haftası 12.62, ikinci trimester ultrasonografide 22.01 idi. Tüm olguların birinci trimester ortalama sistolik kan basıncı 116.08, diastolik kan basıncı 70.73 saptandı. Olguların ortalama birinci trimester uterin arter PI değeri 1.64, ikinci trimester uterin arter PI değeri 1.02 idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri

	Medyan (min-mak)	Ortalama $\pm$ SD
Yaş (yıl)	30 (18-45)	30.42 $\pm$ 4.54
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.39 (16.02-58.96)	27.70 $\pm$ 4.89
1.trimester ultrasonografi gebelik haftası (hafta)	12.57 (11-14)	12.62 $\pm$ 0.54
2.trimester ultrasonografi gebelik haftası (hafta)	22 (19.29-25.71)	22.01 $\pm$ 1.02
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115 (78-170)	116.08 $\pm$ 13.92
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70 (45-110)	70.73 $\pm$ 9.52
1.trimester PAPP-A MoM	0.86 (0.25-4.55)	0.98 $\pm$ 0.59
1.trimester beta hCG MoM	1.06 (0.18-7.80)	1.29 $\pm$ 0.86
1.trimester UtA-PI	1.60 (0.28-4.08)	1.64 $\pm$ 0.51
2.trimester UtA-PI	0.96 (0.22-2.63)	1.02 $\pm$ 0.32
Doğum haftası (hafta)	38.43 (24-42)	38.24 $\pm$ 1.86
Doğum kilosu (gr)	3260 (600-4920)	3252.03 $\pm$ 527.04

PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein-A; UtA-PI: uterin arter pulsatilite indeksi.

Demografik ve klinik özellikler ile perinatal sonuçların gruplar arası karşılaştırması Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında maternal yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Aspirin kullanımı olmayan olguların vücut kitle indeksi aspirin kullanımı olan olgulara göre anlamlı olarak daha düşük iken ( $p = 0.005$ ), 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgular arasında vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 4.2).

Grupların birinci ve ikinci trimester ultrasonografi anındaki ortalama gebelik haftaları benzerdi ( $p> 0.05$ ). Aspirin kullanımı olmayan olguların sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük iken ( $p<0.001$ ), 11

hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgular arasında sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 4.2).

Gruplar arasında birinci trimester PAPP-A ve beta hCG MoM değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 4.2).

Aspirin kullanımı olmayan ve 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların birinci trimester uterin arter PI değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), 11-14 hafta arasında aspirin başlanan olguların uterin arter PI değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.001$ )(Tablo 4.2).

Aspirin kullanımı olmayan ve 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların ikinci trimester uterin arter PI değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), 11-14 hafta arasında aspirin başlanan olguların uterin arter PI değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.001$ )(Tablo 4.2).

Olguların perinatal sonuçları incelendiğinde doğumdaki gebelik haftası aspirin kullanmayan olgularda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek iken ( $p<0.001$ ), 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgular arasında doğumdaki gebelik haftası açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ )(Tablo 4.2).

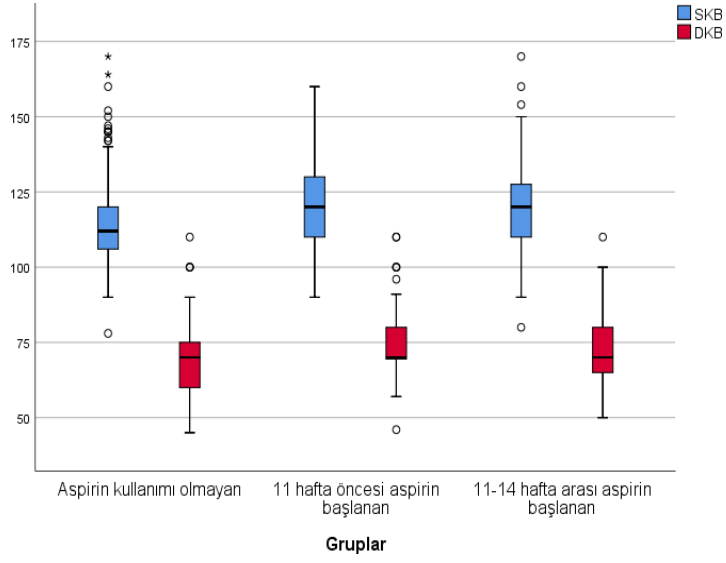
Doğum ağırlığı aspirin kullanımı olmayan olgularda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanırken ( $p<0.001$ ), 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgular arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ )(Tablo 4.2).

Aspirin kullanımı olmayan olguların %1.4'ünde, 11 hafta öncesi aspirin kullanımı olan olguların %8.6'sında ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %12.5'inde mevcut gebelikte preeklampsi geliştiği gözlemlendi. Aspirin kullanımı olmayan olgularda mevcut gebelikte preeklampsi gelişme oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük iken ( $p<0.001$ ), 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgularda mevcut gebelikte preeklampsi gelişme oranının benzer olduğu görüldü ( $p>0.05$ )(Tablo 4.2).

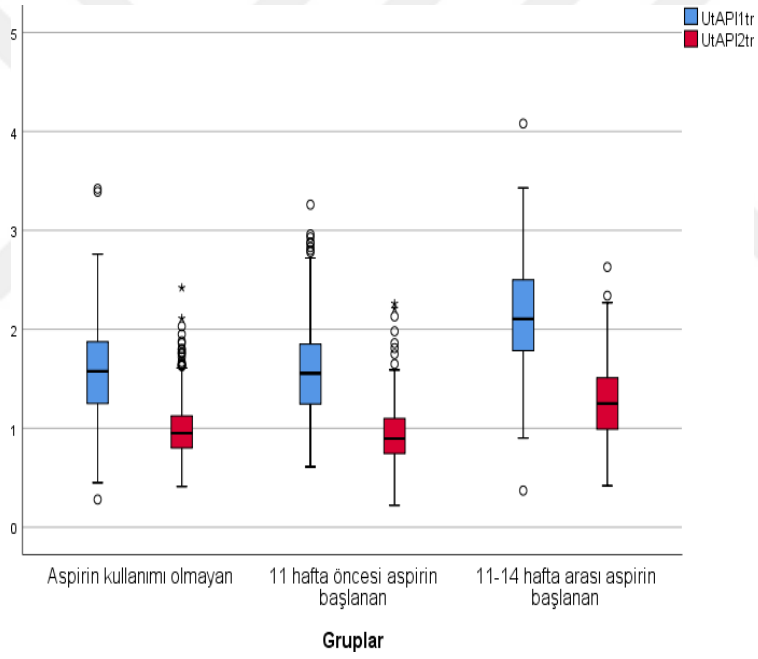
Tablo 4.2. Grupların demografik, klinik özellikleri ve perinatal sonuçları

	<b>Aspirin kullanımı (-)</b> <b>(n=560)</b>	<b>11 hafta öncesi aspirin</b> <b>(n=152)</b>	<b>11-14 hafta arası aspirin</b> <b>(n=88)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Maternal özellikler</b>				
Yaş (yıl)	30.95 ± 4.36	31.07 ± 4.60	31.27 ± 4.35	0.266
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.27 ± 4.63 <sup>a</sup>	28.59 ± 5.16 <sup>b</sup>	28.87 ± 5.67 <sup>b</sup>	<b>0.005</b>
Sigara kullanımı	19 (%3.4) <sup>a</sup>	4 (%2.6) <sup>a</sup>	9 (%10.2) <sup>b</sup>	<b>0.009</b>
<b>Klinik özellikler</b>				
1.trimester ultrasonografi gebelik haftası (hafta)	12.60 ± 0.56	12.70 ± 0.41	12.65 ± 0.61	0.134
2.trimester ultrasonografi gebelik haftası (hafta)	22.04 ± 1.0	21.94 ± 1.06	21.94 ± 1.05	0.392
Sistolik kan basıncı (mmHg)	112 (78-160) <sup>a</sup>	120 (90-160) <sup>b</sup>	120 (80-170) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	65 (40-105) <sup>a</sup>	70 (46-110) <sup>b</sup>	70 (50-110) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
1.trimester PAPP-A MoM	0.87 (0.28-4.55)	0.84 (0.25-4.19)	0.84 (0.26-4.40)	0.749
1.trimester beta hCG MoM	1.08 (0.18-7.80)	0.95 (0.33-3.98)	1.05 (0.28-6.39)	0.596
1.trimester UtA-PI	1.57 (0.28-3.42) <sup>a</sup>	1.55 (0.61-3.26) <sup>a</sup>	2.10 (0.37-4.08) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
2.trimester UtA-PI	0.95 (0.41-2.42) <sup>a</sup>	0.89 (0.22-2.26) <sup>a</sup>	1.25 (0.42-2.63) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Perinatal sonuçlar</b>				
Doğum haftası (hafta)	38.57 (24-41.86) <sup>a</sup>	38.14 (28.14-42) <sup>b</sup>	38.14 (30-40.71) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Doğum kilosu (gram)	3293.32 ± 508.7 <sup>a</sup>	3197.92 ± 513.1 <sup>b</sup>	3082.72 ± 621.4 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Mevcut gebelikte preeklampsi	8 (%1.4) <sup>a</sup>	13 (%8.6) <sup>b</sup>	11 (%12.5) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>

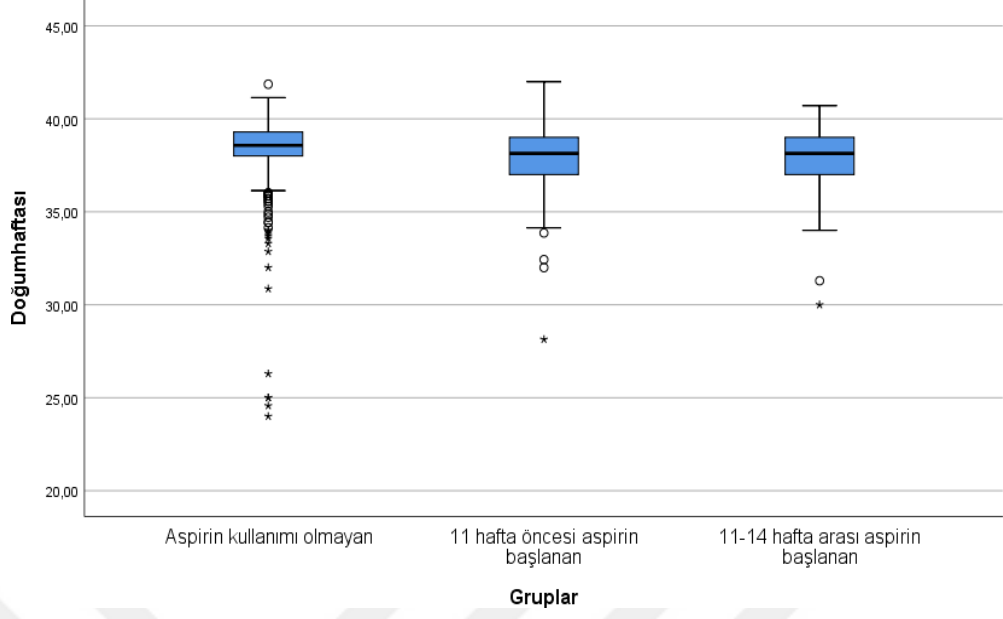
PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein-A; UtA-PI: uterin arter pulsatilite indeksi. Veriler ortalama ± SD, medyan (minimum-maksimum) ve sayı (yüzde) olarak verilmiştir.



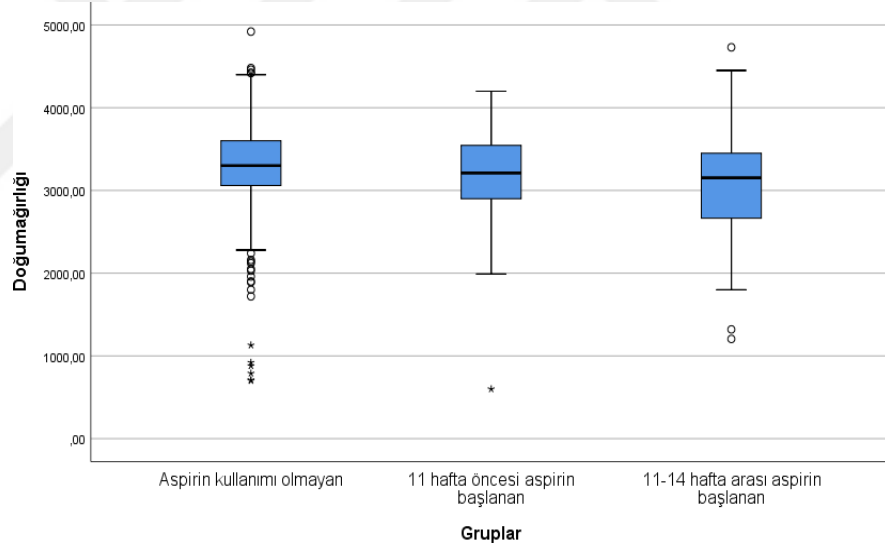
Şekil 4.1. Grupların Sistolik-Diyastolik Kan Basıncı



Şekil 4.2. Grupların UtA-PI 1.ve 2.trimester değerleri



Şekil 4.3. Grupların doğum haftaları



Şekil 4.4. Grupların doğum ağırlıkları

Aspirin kullanan olgularda preeklampsi risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %3.3’ünde, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %8’inde kronik hipertansiyon olduğu görüldü ve iki grup arasında kronik hipertansiyon oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %5.3’ünde, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %11.4’ünde pregestasyonel diabetes mellitus mevcuttu ve iki grup arasında pregestasyonel diabetes mellitus oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 4.3).

11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %0.7’sinde, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %2.3’ünde renal hastalık olduğu saptanırken ve iki grup arasında renal hastalık oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )( Tablo 4.3).

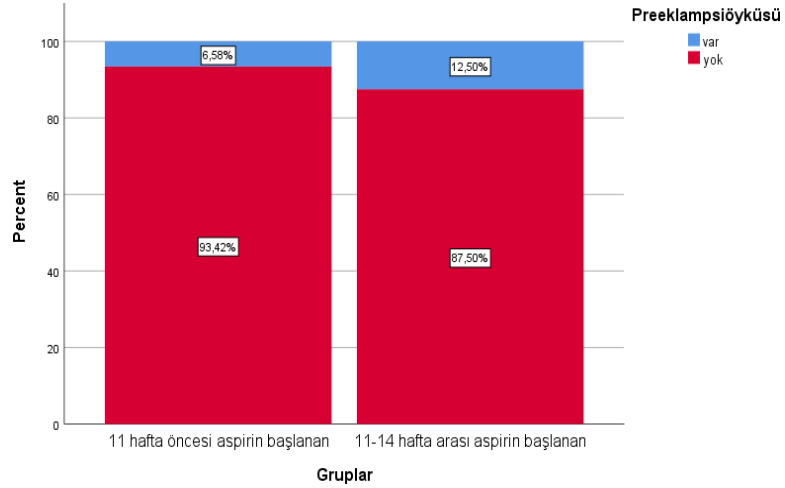
11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %0.7’sinde, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %2.3’ünde antifosfolipid antikor sendromu tanısı mevcuttu ve iki grup arasında antifosfolipid antikor sendromu oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 4.3).

11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %6.6’sında, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %12.5’inde önceki gebelikte preeklampsi öyküsü mevcuttu ve iki grup arasında önceki gebelikte preeklampsi öyküsü oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )( Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Aspirin kullanan olgularda preeklampsi risk faktörlerinin dağılımı

	<b>11 hafta öncesi aspirin (n=152)</b>	<b>11-14 hafta arası aspirin (n=88)</b>	<b>p değeri</b>
Kronik hipertansiyon	5 (%3.3)	7 (%8)	0.130
Pregestasyonel diabetes mellitus	8 (%5.3)	10 (%11.4)	0.125
Renal hastalık	1 (%0.7)	2 (%2.3)	0.556
APAS	1 (%0.7)	2 (%2.3)	0.556
Preeklampsi öyküsü	10 (%6.6)	11 (%12.5)	0.154

APAS: antifosfolipid antikor sendromu. Veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir.



Şekil 4.5. Aspirin başlanan gruplar arasındaki preeklampsi öyküsü oranları

Gruplar arasında preeklampsi risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Aspirin kullanımı olmayan olguların %0.7’sinde, 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %3.9’unda, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %8’inde ailede preeklampsi öyküsü mevcuttu. Aspirin kullanımı olmayan olgularda ailede preeklampsi öyküsü oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük iken ( $p < 0.001$ ), 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgularda ailede preeklampsi öyküsü oranları açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.4).

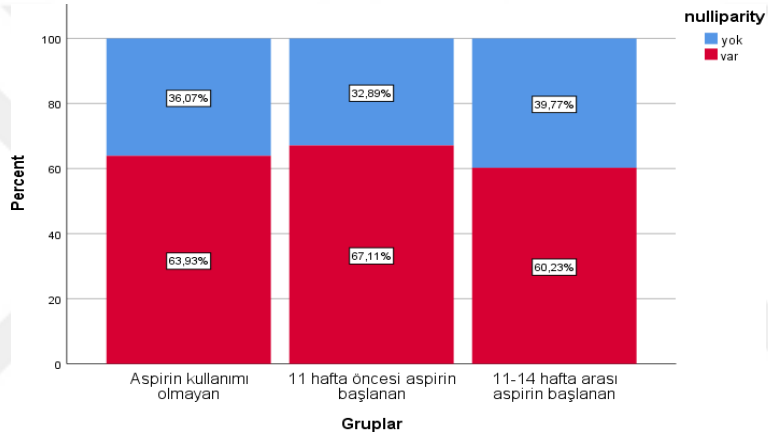
Aspirin kullanımı olmayan olguların %3.4’ünde, 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %2.6’sında, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %10.2’sinde sigara kullanımı mevcuttu. Aspirin kullanımı olmayan olgular ile 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların sigara kullanım oranları benzer iken ( $p > 0.05$ ), 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların sigara kullanım oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p = 0.009$ ) (Tablo 4.4).

Aspirin kullanımı olmayan olguların %5’inde, 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %82.2’sinde, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %3.4’ünde gebelik yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmişti. Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelik oranı 11 hafta öncesi aspirin başlanan olgularda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.4).

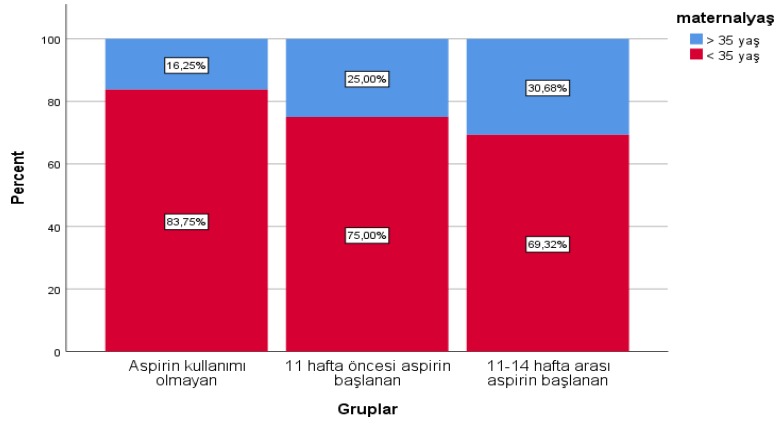
Tablo 4.4. Diğer preeklampsi risk faktörlerinin dağılımı

	Aspirin kullanımı (-) (n=560)	11 hafta öncesi aspirin (n=152)	11-14 hafta arası aspirin (n=88)	p değeri
Nulliparite	358 (%63.9)	102 (%67.1)	53 (%60.2)	0.555
Maternal yaş>35	91 (%16.3) <sup>a</sup>	38 (%25) <sup>b</sup>	27 (%30.7) <sup>b</sup>	<b>0.001</b>
Ailede preeklampsi öyküsü	4 (%0.7) <sup>a</sup>	6 (%3.9) <sup>b</sup>	7 (%8) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Yardımcı üreme teknikleri	28 (%5) <sup>a</sup>	125 (%82.2) <sup>b</sup>	3 (%3.4) <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>

Ailede preeklampsi öyküsü; anne ve kız kardeşte preeklampsi öyküsü varlığı. Veriler sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

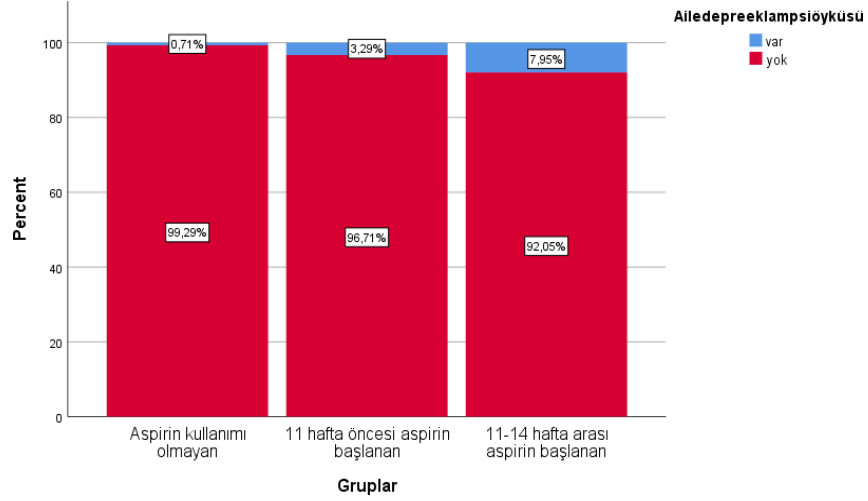


Şekil 4.6. Gruplardaki nulliparite oranları

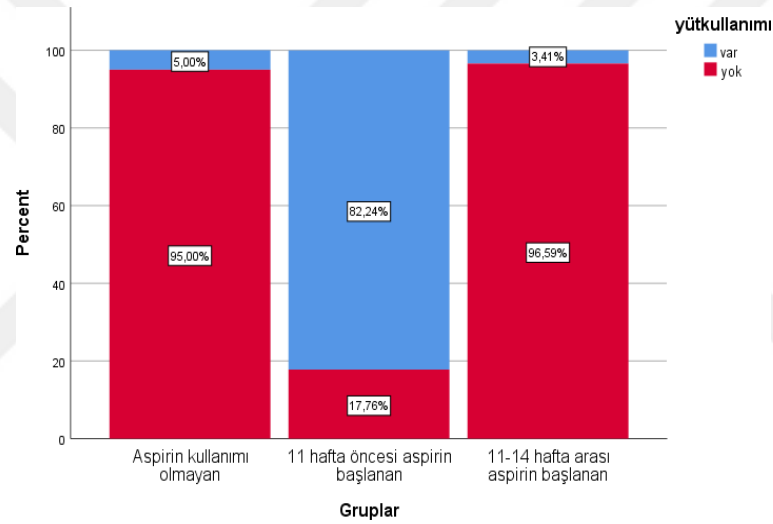


Şekil 4.7. Gruplardaki maternal yaş oranları





Şekil 4.8.Gruplardaki ailede preeklampsi öyküsünün oranları



Şekil 4.9.Grupların yardımcı üreme tekniklerinin oranları

Olguların uterin arter pulsatilite indeksleri ile doğumdaki gebelik haftası ve doğum kilosu arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tüm olgular incelendiğinde birinci trimester uterin arter PI değerleri ile doğumdaki gebelik haftası ( $r = -.083$ ,  $p = 0.018$ ) ve doğum kilosu ( $r = -.120$ ,  $p = 0.001$ ) arasında negatif yönde zayıf ama anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5).

Tüm olgular incelendiğinde ikinci trimester uterin arter PI değerleri ile doğumdaki gebelik haftası ( $r = -.078$ ,  $p = 0.027$ ) ve doğum kilosu ( $r = -.158$ ,  $p < 0.001$ ) arasında negatif yönde zayıf ama anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5).

Aspirin kullanımı olmayan olgularda yalnızca ikinci trimester uterin arter PI değerleri ile doğum kilosu ( $r = -.123$ ,  $p < 0.004$ ) arasında negatif yönde zayıf ama anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5).

11 hafta öncesi aspirin başlanan olgularda birinci trimester uterin arter PI değerleri ile doğumdaki gebelik haftası ( $r = -.208$ ,  $p = 0.010$ ) ve doğum kilosu ( $r = -.326$ ,  $p < 0.001$ ) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5).

11 hafta öncesi aspirin başlanan olgularda ikinci trimester uterin arter PI değerleri ile doğum kilosu ( $r = -.199$ ,  $p < 0.014$ ) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5).

11-14 hafta arasında aspirin başlanan olgularda yalnızca ikinci trimester uterin arter PI değerleri ile doğumdaki gebelik haftası ( $r = -.229$ ,  $p < 0.032$ ) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Uterin arter pulsatilite indeksi ile doğumdaki gebelik haftası ve doğum kilosu arasındaki korelasyon analizi

(a) Tüm olgular ve aspirin kullanımı olmayan olgular

	Doğum haftası (n=800)	Doğum kilosu (n=800)	Doğum haftası (n=560)	Doğum kilosu (n=560)
1.trimester UtA-PI	$r = -.083^*$ <b>p = .018</b>	$r = -.120^{**}$ <b>p = .001</b>	$r = .025$ p = .555	$r = -.004$ p = .926
2.trimester UtA-PI	$r = -.078^*$ <b>p = .027</b>	$r = -.158^{**}$ <b>p &lt; .001</b>	$r = .076$ p = .071	$r = -.123^{**}$ <b>p = .004</b>

(b) 11 hafta öncesi aspirin başlanan, 11-14 hafta arası aspirin başlanan ve aspirin kullanan tüm olgular

	Doğum haftası (n=152)	Doğum kilosu (n=152)	Doğum haftası (n=88)	Doğum kilosu (n=88)	Doğum haftası (n=240)	Doğum kilosu (n=240)
1.trimester UtA-PI	$r = -.208^*$ <b>p = .010</b>	$r = -.326^{**}$ <b>p &lt; .001</b>	$r = -.007$ p = .948	$r = -.111$ p = .304	$r = -.149^*$ <b>p = .021</b>	$r = -.275^{**}$ <b>p &lt; .001</b>
2.trimester UtA-PI	$r = -.070$ p = .389	$r = -.199^*$ <b>p = .014</b>	$r = -.229^*$ <b>p = .032</b>	$r = -.191$ p = .075	$r = -.149^*$ <b>p = .021</b>	$r = -.252^{**}$ <b>p &lt; .001</b>

UtA-PI: uterin arter pulsatilite indeksi.  $r$ =Spearman's; \* $p < .05$ ; \*\* $p < .001$ .

Bu çalışmada 11 hafta öncesi düşük doz aspirin başlanan yüksek riskli olguların klinik özelliklerinin, uterin arter pulsatilite değerlerinin ve gebelik sonuçlarının incelenmesi ve bu olguların aspirin kullanımı olmayan düşük riskli olgular ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan yüksek riskli olgular ile karşılaştırılması amaçlandı. Preeklampsi için yüksek riskli olgularda 11 hafta öncesinde düşük doz aspirin başlanmasının uterin arter pulsatilite indeksi ölçümleri ve gebelik sonuçları üzerine etkileri olabileceği hipotez edildi. Bu çalışmada birinci ve ikinci trimester uterin arter PI değerlerinin, 11 hafta öncesi aspirin başlanan yüksek riskli ve aspirin kullanımı olmayan düşük riskli olgularda benzer olduğu saptanırken, 11-14 hafta arasında aspirin başlanan olgularda ise PI değerleri diğer iki gruba göre anlamlı yüksek saptandı. Doğumdaki gebelik haftası, doğum kilosu ve mevcut gebelikte preeklampsi gelişme oranı incelendiğinde ise 11 hafta öncesi ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan yüksek riskli olgular arasında fark saptanmadı.

Preeklampsi; endotel hücre aktivasyonu, sinsityotrofoblast stresi ve intravasküler inflamasyon gibi patolojik süreçlerin sonucunda oluşan multisistemik ve ilerleyici bir hastalıktır<sup>169</sup>. Gebeliğin 12. haftasına kadar gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri desidua ve myometriumun bir kısmına göç eder ve maternal spiral arterlerin tunika muskularis tabakasına kadar invaze olur. Bu invazyon, fetusa kan akışını sağlayan plasentayı geliştirir. Maternal spiral arterlerin yeniden şekillenmesi 18-20. gebelik haftalarında tamamlanır<sup>50</sup>. Preeklampside ise sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual segmentini invaze ederken myometrial segmentini invaze edemez ve spiral arterlerin yeniden şekillenmesi yetersiz kalır. Spiral arterlerin dar ve yüksek dirençli damarlardan, dilate düşük dirençli damarlara dönüşmemesi nedeni ile plasental hipoperfüzyon gelişir. Plasentasyon aşamasındaki bu kusur, fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi, fetal ölüm, ablasyo plasenta, erken doğum ve erken membran rüptürü gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir<sup>52</sup>. Çalışmamızda perinatal sonuçlar incelendiğinde doğumdaki gebelik haftasının aspirin kullanmayan olgularda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu, 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgular arasında doğumdaki gebelik haftası açısından anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Benzer şekilde doğum ağırlığının, düşük riskli aspirin

kullanımı olmayan olgularda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu, 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgular arasında ise doğum ağırlığı açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Gebelerde preeklampsi öngörüsünde risk faktörlerinin sorgulanması ve biyokimyasal belirteçler ile birlikte birinci ve ikinci trimester uterin arter Doppler çalışmaları, özellikle 34 haftadan önce doğum gerektiren preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığının tespiti için hassas bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır<sup>170</sup>. Uterin arter Doppler ultrasonografinin preeklampsi öngörüsündeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %43 ve %67 olduğu bildirilmiştir<sup>171</sup>. Taylor ve arkadaşları çalışmalarında gebeliğin 11. haftasından önce yapılan uterin arter PI ölçümünün plasenta ile ilişkili kötü gebelik sonuçlarının öngörüsünde yararlı bir belirteç olmadığı, buna karşın 11-13+6 hafta arası ölçümlerin kötü gebelik sonuçlarının öngörüsünde faydalı olabileceği sonucuna ulaşmışlardır<sup>172</sup>.

Düşük doz asetilsalisilik asit (ASA), prostasiklin üretimini azaltmadan COX-1 enzimini inhibe ederek tromboksan A2 üretimini azaltan farmakolojik bir ajandır<sup>173</sup>. Anormal Doppler indeksleri olan hastalarda 23. gebelik haftasından sonra düşük doz aspirin kullanımının preeklampsi gelişimini önleyemediğini gösteren çalışmanın<sup>174</sup> yanı sıra ikinci ve üçüncü trimesterde düşük doz aspirin profilaksisinin preeklampside koruyucu bir rolü olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur<sup>174</sup>. ACOG ve SMFM maternal klinik özelliklere dayalı bir risk sınıflandırması sonucunda preeklampsi için yüksek risk saptanan olgulara erken başlangıçlı preeklampsiyi önlemek amacıyla 12-28 hafta arasında (optimal olarak 16 haftadan önce) başlayarak doğuma kadar günlük düşük doz aspirin önermiştir<sup>12</sup>.

Çalışmamızda aspirin kullanımı olmayan olgularla karşılaştırıldığında, aspirin kullanan yüksek riskli olgularda birinci trimester sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin anlamlı yüksek olduğu görüldü. Riskli grupta birinci trimesterde preeklampsinin klinik özelliklerinin gelişimi öncesinde bazal kan basıncı değerlerinin düşük riskli olgulara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda aspirin kullanımı olmayan olguların %1.4'ünde, 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların %8.6'sında ve 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların %12.5'inde mevcut gebelikte preeklampsi geliştiği gözlendi. Sonuç olarak, aspirin kullanımı olmayan olgularda mevcut gebelikte preeklampsi gelişme oranının diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu, 11 hafta öncesi aspirin başlanan ve 11-14 hafta arası aspirin

başlanan olgularda ise mevcut gebelikte preeklampsi gelişme oranının benzer olduğu görüldü. Çalışmamızda yüksek riskli olgularda gözlenen artmış preeklampsi oranlarının literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda yer alan olgular preeklampsi risk faktörleri açısından incelendiğinde ortalama maternal yaş ve nulliparite oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken, 35 yaş üzeri olguların oranının aspirin kullanan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde vücut kitle indeksinin ve ailede preeklampsi öyküsünün aspirin kullanan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak 35 yaş üzeri anne yaşı, vücut kitle indeksi ve ailede preeklampsi oranının 11 hafta öncesi ve 11-14 hafta arasında aspirin başlanan olgularda benzer olduğu görüldü. Böylece gruplardaki risk faktörlerinin dağılımının literatür ile uyumlu olduğu sonucuna varılabilir.

Grupların yardımcı üreme teknikleri kullanımı açısından dağılımı incelendiğinde 11 hafta öncesi aspirin başlanan grupta yardımcı üreme teknikleri kullanım oranlarının diğer iki gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. Mevcut durum infertilite kliniklerinin YÜT ile elde edilen gebeliklerde aspirin başlama tercihlerine bağlı olduğu düşünüldü. Ancak YÜT ile elde edilen gebeliklerin çalışmaya seçimi ACOG ve SMFM preeklampsi profilaksisi için aspirin başlama önerilerine uygun olarak yapılmıştır.

Jing Gui ve arkadaşlarının 114485 gebe üzerinde yaptığı çalışmada in vitro fertilizasyonla gebe kalan grupta spontan gebeliklere kıyasla preeklampsi oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır<sup>175</sup>. Ancak bizim çalışmamızda 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgular ile karşılaştırıldığında, 11 hafta öncesi aspirin başlanan olgularda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelik oranı anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen, bu iki grup arasında mevcut gebelikte preeklampsi gelişim oranları açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Aspirinin yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde beklenen artmış preeklampsi oranlarını azalttığı yönünde bir sonuca varılabilmesi için diğer gruplardaki yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelik sayısı yetersizdir.

Feferkorn ve arkadaşları 2004-2014 yılları arasında inceledikleri 9 milyondan fazla retrospektif gebelik kayıtlarında gebelikte sigara içme oranının %4,8'i olduğunu ve sigara içen gebelerde erken doğum, erken membran rüptürü ve SGA (gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı) riskinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ancak

preeklampsi ve koryoamniyonit oranı sigara içen gebelerde daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>176</sup>. Bizim çalışmamızda ise aspirin kullanımı olmayan olgular ile 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların sigara kullanım oranları benzer iken, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olguların sigara kullanım oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Luewan ve arkadaşları 10. persentilin altındaki PAPP-A MoM değerleri ile 10. persentilin üzerindeki kontrol grubunun gebelik sonuçlarını kıyasladıkları çalışmalarında PAPP-A MoM değerleri<10.persantil olan kadınlarda preeklampsi (%8.4 'e karşı %2.6) ve erken başlangıçlı preeklampsi oranlarının (%1.1'e karşı %0.1) anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada ölü doğum, preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı PAPP-A MoM değeri düşük olanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur<sup>99</sup>.

Zhang ve arkadaşları yaklaşık 28.000 olguyu inceledikleri çalışmalarında, preeklampsi tanısı alan olguların birinci trimesterde ölçülen  $\beta$ -hCG MoM seviyelerinin kontrol grubu ile benzer, ikinci trimesterde ölçülen  $\beta$ -hCG MoM seviyelerinin ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır<sup>100</sup>. Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında birinci trimester PAPP-A ve beta hCG MoM değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmanın retrospektif tasarımı, olgu sayısının kısıtlılığı, 11 hafta öncesi aspirin başlanan olguların ağırlıklı olarak yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerden oluşması, incelenen perinatal sonuç kriterlerinin kısıtlılığı ve olguların aspirin tedavisine uyumunun bilinmemesi çalışmamızın önemli kısıtlılıklarıdır.

Preeklampsi için riskli gebelerin belirlenerek 16. gebelik haftasından önce aspirin tedavisinin başlanmasının preeklampsi oranlarının azalmasında etkili olduğunu ortaya koyan meta-analizlerin sonuçlarına ek olarak randomize plasebo kontrollü ASPRE çalışması da risk faktörlerine dayalı düşük doz aspirin profilaksisi uygulamasını destekleyici kanıtlar ortaya koymuştur. Çeşitli uluslararası kılavuzların önerileri doğrultusunda düşük doz aspirin profilaksisi uygulaması antenatal takip kılavuzlarına eklenmekte ve günlük pratik uygulamada yerini almaktadır. Çalışmamızda 11 hafta öncesi aspirin başlanan olgularda kontrol grubuna benzer şekilde, 11-14 hafta arası aspirin başlanan olgulara göre birinci ve ikinci trimester uterin arter PI değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Aspirin başlanan gruplarda risk faktörleri benzer olmasına rağmen aspirin profilaksisinin erken

başlanmasının uteroplental kan akımı üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülebilir. Bu haliyle aspirinin 11 hafta öncesi başlanmasının gebelik sonuçları üzerine olumlu etkilerinin olabileceği ve uteroplental kan akımlarının korunmasının aspirinin etki mekanizması da dikkate alındığında preeklampsi gelişim oranlarını azaltabileceği düşünülebilir. Ancak olguların gebelik sonuçları incelendiğinde klinik sonuç olarak dikkate alabileceğimiz doğumdaki gebelik haftası, doğum kilosu ve mevcut gebelikte preeklampsi gelişme oranının aspirin başlanan her iki grupta benzer olduğu görüldü. Uterin arter PI değerleri açısından düşünüldüğünde kontrol grubuna benzer şekilde düşük PI değerleri gözlenen 11 hafta öncesi aspirin başlanan olgulardaki bu ultrasonografi bulgusunun klinik gebelik sonuçları üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

## 6.

## SONUÇ

Sonuç olarak preeklampsi proflaksisi için aspirinin önerilen rutin kullanım haftalarından daha erken gebelik haftalarında (<11hafta) başlanmasının preeklampsi ve ilişkili gebelik sonuçları üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçlayan bu çalışmamızda; aspirinin erken gebelik haftalarında başlanmasının uteroplasental kan akımı üzerine olumlu etkilerinin olduğu yönünde veri ortaya konuldu. Erken gebelik haftasında aspirin başlanan olgulardaki uterin arter PI değerlerindeki azalmanın preeklampsi ve ilişkili kötü gebelik sonuçlarının azaltılması yönündeki klinik karşılığını çalışmamızda gözlemleyememekle birlikte bu olumlu verinin klinik etkilerinin incelenmesi daha ileri longitudinal çalışmalara konu olabileceğini düşünmekteyiz.



1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891
2. Hypertension in Pregnancy: Executive Summary. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
3. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *The Lancet.* 2006;368(9542):1189-1200. doi:10.1016/S0140-6736(06)69380-X
4. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1299-1306. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a45b25
5. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* 2014;4(2):97-104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001
6. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004
7. Beck DW, Menezes AH. Intracerebral hemorrhage in a patient with eclampsia. *JAMA.* 1981;246(13):1442-1443.
8. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe Maternal Morbidity Associated with Hypertensive Disorders in Pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):203-212. doi:10.1081/PRG-120021066
9. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466-480. doi:10.1038/nrneph.2014.102
10. Redman CW, Sargent IL. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592-1594. doi:10.1126/science.1111726
11. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation: Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441-449. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00572.x
12. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):254-256. doi:10.1097/AOG.0000000000002709

13. Combs CA, Montgomery DM. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Checklists for preeclampsia risk-factor screening to guide recommendations for prophylactic low-dose aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):B7-B11. doi:10.1016/j.ajog.2020.06.003
14. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):214-227. doi:10.1016/s0002-9378(12)90917-5
15. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10). doi:10.1002/14651858.CD004659.pub3
16. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;326(12):1186. doi:10.1001/jama.2021.14781
17. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
18. Pritchard JA, Wiggins KM, Dickey JC. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol.* 1960;80(5):956-964. doi:10.1016/0002-9378(60)90474-9
19. Wiegel RE, Jan Danser AH, Steegers-Theunissen RPM, et al. Determinants of Maternal Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Activation in Early Pregnancy: Insights From 2 Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3505-3517. doi:10.1210/clinem/dgaa582
20. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2022. Accessed March 26, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
21. Ren L, Lu X, Danser AHJ. Revisiting the Brain Renin-Angiotensin System-Focus on Novel Therapies. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(4):28. doi:10.1007/s11906-019-0937-8
22. Shricker K, Holmer S, Krämer BK, Riegger GA, Kurtz A. The role of angiotensin II in the feedback control of renin gene expression. *Pflugers Arch.* 1997;434(2):166-172. doi:10.1007/s004240050379
23. Poulsen H, Olofsson P, Stjernquist M. Effects of Head-Down Tilt on Atrial Natriuretic Peptide and the Renin System in Pregnancy. *Hypertension.* 1995;25(6):1161-1166. doi:10.1161/01.HYP.25.6.1161
24. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):669-672. doi:10.1016/s0029-7844(00)01222-9

25. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, Shave R, Stöhr EJ. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart Br Card Soc.* 2016;102(7):518-526. doi:10.1136/heartjnl-2015-308476
26. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation.* 2014;130(12):1003-1008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
27. Michael R. Foley KEF. Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. In: *Antepartum and Postpartum Hemorrhage.* 8. ; :343-374.
28. Simioni P, Campello E. Hemostatic changes in pregnancy. *Rev Health Care.* 2013;4(3S):31-39. doi:10.7175/rhc.v4i3S.878
29. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359(19):2025-2033. doi:10.1056/NEJMra0707993
30. Jennifer M. Lucero and Mark D. Rollins. Basics of Anesthesia. In: *Chapter 33: Physiology of the Uteroplacental Circulation.* 7. ; :553-586.
31. Enders AC, Hendrickx AG, Schlafke S. Implantation in the rhesus monkey: Initial penetration of endometrium. *Am J Anat.* 1983;167(3):275-298. doi:10.1002/aja.1001670302
32. Enders AC, King BF. Early stages of trophoblastic invasion of the maternal vascular system during implantation in the macaque and baboon. *Am J Anat.* 1991;192(4):329-346. doi:10.1002/aja.1001920403
33. Enders AC. Trophoblast differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human. *Am J Anat.* 1989;186(1):85-98. doi:10.1002/aja.1001860107
34. Huppertz B, Weiss G, Moser G. Trophoblast invasion and oxygenation of the placenta: measurements versus presumptions. *J Reprod Immunol.* 2014;101-102:74-79. doi:10.1016/j.jri.2013.04.003
35. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta.* 2006;27(9-10):939-958. doi:10.1016/j.placenta.2005.12.006
36. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;27(1):13-17. doi:10.1002/uog.2686
37. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169. doi:10.1016/j.preghy.2021.09.008

38. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med.* 2009;122(10):890-895. doi:10.1016/j.amjmed.2009.03.036
39. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005
40. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* Published online April 19, 2016:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
41. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):723-728. doi:10.1016/j.ajog.2006.06.044
42. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):1013-1018. doi:10.1067/mob.2002.126282
43. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med.* 1999;16(3):208-215. doi:10.1016/s0749-3797(98)00089-0
44. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):16-27. doi:10.1002/uog.20117
45. Al-Rubaie Z, Askie L, Ray J, Hudson H, Lord S. The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(9):1441-1452. doi:10.1111/1471-0528.14029
46. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE: First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-750. doi:10.1002/uog.19039
47. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52-59. doi:10.1002/uog.19077
48. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>
49. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002;287(24):3183-3186. doi:10.1001/jama.287.24.3183

50. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest.* 1993;91(3):950-960. doi:10.1172/JCI116316
51. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(8):669-674. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x
52. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.009
53. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol.* 1997;151(6):1809-1818.
54. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 2007;71(10):977-984. doi:10.1038/sj.ki.5002175
55. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):422-435. doi:10.1097/00003081-199909000-00002
56. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967;93(2):581-592. doi:10.1002/path.1700930219
57. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(40):E8468-E8477. doi:10.1073/pnas.1706546114
58. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:64-71. doi:10.1016/j.preghy.2018.11.003
59. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):720-730. doi:10.1002/uog.18959
60. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):827-837. doi:10.1053/beog.2000.0122
61. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2009;183(11):7023-7030. doi:10.4049/jimmunol.0901154

62. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Preeclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol.* 2008;214(3):328-336. doi:10.1002/path.2257
63. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med.* 2004;200(8):957-965. doi:10.1084/jem.20041214
64. Dechend R, Müller DN, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies, hypertension, and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004;24(6):571-579. doi:10.1016/s0270-9295(04)00128-7
65. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ.* 2005;331(7521):877. doi:10.1136/bmj.38555.462685.8F
66. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):239-245. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.031
67. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2001;9(10):758-764. doi:10.1038/sj.ejhg.5200706
68. Arngrímsson R, Sigurðardóttir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet.* 1999;8(9):1799-1805. doi:10.1093/hmg/8.9.1799
69. Udenze IC, Arikawe AP, Azinge EC, Okusanya BO, Ebuehi OA. Calcium and Magnesium Metabolism in Pre-Eclampsia. *West Afr J Med.* 2014;33(3):178-182.
70. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):247.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.020
71. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):449. doi:10.1186/s12884-021-03938-8
72. Levine RJ, Qian C, Leshane ES, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):707-713. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.019
73. Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, Redman CW, Sargent IL. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PloS One.* 2013;8(2):e56754. doi:10.1371/journal.pone.0056754

74. Quitterer U, Fu X, Pohl A, Bayoumy KM, Langer A, AbdAlla S. Beta-Arrestin1 Prevents Preeclampsia by Downregulation of Mechanosensitive AT1-B2 Receptor Heteromers. *Cell*. 2019;176(1-2):318-333.e19. doi:10.1016/j.cell.2018.10.050
75. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(21):4368-4380. doi:10.1200/JCO.2002.10.088
76. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-683. doi:10.1056/NEJMoa031884
77. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1541-1547; discussion 1547-1550. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.043
78. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(2):H541-550. doi:10.1152/ajpheart.01113.2007
79. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2561-2574. doi:10.1172/JCI83918
80. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125(7):911-919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361
81. Matin M, Mörgelin M, Stetefeld J, et al. Affinity-Enhanced Multimeric VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and PlGF (Placental Growth Factor) Variants for Specific Adsorption of sFlt-1 to Restore Angiogenic Balance in Preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2020;76(4):1176-1184. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14974
82. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12(6):642-649. doi:10.1038/nm1429
83. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005. doi:10.1056/NEJMoa055352
84. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):176.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.036

85. Walters BNJ. Preeclamptic angina--a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(2):117-124. doi:10.3109/10641950903115020
86. Drislane FW, Wang AM. Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe pre-eclampsia. *J Neurol*. 1997;244(3):194-198. doi:10.1007/s004150050072
87. Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(4):242-250. doi:10.1097/OGX.0b013e318250a457
88. Carpenter F, Kava HL, Plotkin D. The development of total blindness as a complication of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1953;66(3):641-647. doi:10.1016/0002-9378(53)90080-5
89. Cantu-Brito C, Arauz A, Aburto Y, Barinagarrementeria F, Ruiz-Sandoval JL, Baizabal-Carvallo JF. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women. *Eur J Neurol*. 2011;18(6):819-825. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03259.x
90. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(3):416-421. doi:10.1136/jnnp.51.3.416
91. Millman AL, Payne B, Qu Z, et al. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2011;33(7):705-714. doi:10.1016/S1701-2163(16)34955-6
92. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion number 313, September 2005. The importance of preconception care in the continuum of women's health care. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):665-666. doi:10.1097/00006250-200509000-00052
93. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):818-822. doi:10.1016/0002-9378(94)90104-x
94. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995;86(5):775-779. doi:10.1016/0029-7844(95)00268-V
95. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):166-172. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.003
96. Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, Ram-Weiner M, Kupferminc MJ, Many A. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2016;36(1):25-29. doi:10.1038/jp.2015.138



97. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):1102-1107. doi:10.1097/AOG.0b013e318231934c
98. Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 38, 708-750.e7. In: 8th ed. ; :708-750.
99. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J.* 2018;59(1):55-59. doi:10.11622/smedj.2017034
100. Zhang X, Huangfu Z, Shi F, Xiao Z. Predictive Performance of Serum  $\beta$ -hCG MoM Levels for Preeclampsia Screening: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2021;12:619530. doi:10.3389/fendo.2021.619530
101. Karahasanovic A, Sørensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4). doi:10.1515/cclm-2013-0338
102. Zheng Q, Deng Y, Zhong S, Shi Y. Human chorionic gonadotropin, fetal sex and risk of hypertensive disorders of pregnancy: A nested case-control study. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* 2016;6(1):17-21. doi:10.1016/j.preghy.2016.01.006
103. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(3):312-347. doi:10.1080/10641950802601252
104. van Oostwaard MF, van Eerden L, de Laat MW, et al. Maternal and neonatal outcomes in women with severe early onset pre-eclampsia before 26 weeks of gestation, a case series. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(9):1440-1447. doi:10.1111/1471-0528.14512
105. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-456. doi:10.1542/peds.2009-2959
106. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA.* 1998;280(6):559-562. doi:10.1001/jama.280.6.559
107. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 1991;36(2):95-102. doi:10.1016/0020-7292(91)90762-t
108. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):460-464. doi:10.1016/s0002-9378(96)70162-x

109. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta*. 2013;34(2):201-203. doi:10.1016/j.placenta.2012.11.014
110. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):715-720. doi:10.1067/mob.2002.125893
111. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):190-197. doi:10.1097/GRF.0000000000000253
112. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):121-127.
113. Bergman L, Torres-Vergara P, Penny J, et al. Investigating Maternal Brain Alterations in Preeclampsia: the Need for a Multidisciplinary Effort. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(9):72. doi:10.1007/s11906-019-0977-0
114. Vousden N, Lawley E, Seed PT, et al. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(3):e1002775. doi:10.1371/journal.pmed.1002775
115. Paul RH, Koh KS, Bernstein SG. Changes in fetal heart rate-uterine contraction patterns associated with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;130(2):165-169. doi:10.1016/0002-9378(78)90361-7
116. Tóth L, Muszbek L, Komáromi I. Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM/MM calculations. *J Mol Graph Model*. 2013;40:99-109. doi:10.1016/j.jm gm.2012.12.013
117. Konijnenberg A, Stokkers EW, van der Post JAM, et al. Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: Enhanced expression of cell adhesion molecules. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(2):461-469. doi:10.1016/S0002-9378(97)70516-7
118. Beaufils M, Donsimoni R, Uzan S, Colau JC. PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA BY EARLY ANTIPLATELET THERAPY. *The Lancet*. 1985;325(8433):840-842. doi:10.1016/S0140-6736(85)92207-X
119. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):121-128.e2. doi:10.1016/j.ajog.2016.10.016
120. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-120.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.076

121. LeFevre ML. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819. doi:10.7326/M14-1884
122. Mone F, Mulcahy C, McParland P, McAuliffe FM. Should we recommend universal aspirin for all pregnant women? *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):141.e1-141.e5. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.086
123. Chu S, Huang L, Bao Y, Bao J, Yu H, Zhang J. In Utero Exposure to Aspirin and Risk of Asthma in Childhood: *Epidemiology.* 2016;27(5):726-731. doi:10.1097/EDE.0000000000000519
124. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 1994;343(8898):619-629.
125. Kingdom JCP, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood.* 2011;118(18):4780-4788. doi:10.1182/blood-2011-07-319749
126. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GSTJ, Vince G. Effects of Low-Molecular-Weight and Unfractionated Heparin on Trophoblast Function: *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):354-361. doi:10.1097/01.AOG.0000128902.84876.d4
127. Llurba E, Bella M, Burgos J, et al. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* Published online August 25, 2020:1-10. doi:10.1159/000509662
128. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S1126-S1144.e17. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.006
129. Behjat Sasan S, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2017;2017:1-5. doi:10.1155/2017/8249264
130. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the Risks of Preeclampsia and Perinatal Complications. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1796-1806. doi:10.1056/NEJMoa054186
131. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S1157-S1170. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.014

132. Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ*. 2013;347:f6099. doi:10.1136/bmj.f6099
133. Gordon A, Raynes-Greenow C, Bond D, Morris J, Rawlinson W, Jeffery H. Sleep position, fetal growth restriction, and late-pregnancy stillbirth: the Sydney stillbirth study. *Obstet Gynecol*. 2015;125(2):347-355. doi:10.1097/AOG.0000000000000627
134. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol*. 2010;115(2 Pt 1):365-375. doi:10.1097/AOG.0b013e3181cb9644
135. Mattar F, Sibai BM. Prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol*. 1999;23(1):58-64. doi:10.1016/s0146-0005(99)80060-3
136. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Antepartum Fetal Surveillance: ACOG Practice Bulletin, Number 229. *Obstet Gynecol*. 2021;137(6):e116-e127. doi:10.1097/AOG.00000000000004410
137. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007529. doi:10.1002/14651858.CD007529.pub2
138. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26-e50. doi:10.1097/AOG.00000000000003020
139. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1222-S1236. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.018
140. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD002252. doi:10.1002/14651858.CD002252.pub4
141. Bone JN, Sandhu A, Abalos ED, et al. Oral Antihypertensives for Nonsevere Pregnancy Hypertension: Systematic Review, Network Meta- and Trial Sequential Analyses. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2022;79(3):614-628. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18415
142. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1070-1075.

143. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:c2207. doi:10.1136/bmj.c2207
144. <https://www.drugs.com/pro/nifedipine-capsules.html> (Accessed on August 23, 2019). <https://www.drugs.com/pro/nifedipine-capsules.html> (Accessed on August 23, 2019).
145. Shekhar S, Sharma C, Thakur S, Verma S. Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1057-1063. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a9ea68
146. Ma Y, Li H, Liu J, Lin X, Liu H. Impending thyroid storm in a pregnant woman with undiagnosed hyperthyroidism: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e9606. doi:10.1097/MD.00000000000009606
147. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
148. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;359(9321):1877-1890. doi:10.1016/S0140-6736(02)08778-0
149. Chesley LC. Parenteral magnesium sulfate and the distribution, plasma levels, and excretion of magnesium. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133(1):1-7. doi:10.1016/0002-9378(79)90401-0
150. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. In: *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 8th ed. ; :810-838.
151. Chesley LC, Tepper I. Plasma Levels of Magnesium Attained in Magnesium Sulfate Therapy for Preeclampsia and Eclampsia. *Surg Clin North Am*. 1957;37(2):353-367. doi:10.1016/S0039-6109(16)35131-3
152. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A Comparison of Magnesium Sulfate with Phenytoin for the Prevention of Eclampsia. *N Engl J Med*. 1995;333(4):201-205. doi:10.1056/NEJM199507273330401
153. Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D, et al. Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015;167(4):834-839.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.06.067
154. Anthony J, Schoeman LK. Fluid management in pre-eclampsia. *Obstet Med*. 2013;6(3):100-104. doi:10.1177/1753495X13486896
155. ACOG. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Published online August 2017.

156. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub4
157. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105(1):198-208. doi:10.1097/00000542-200607000-00030
158. F. G. Cunningham et al., “Fetal Imaging,” in Williams Obstetrics,. In: *Williams Obstetrics*. 25th ed. ; :182-224.
159. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):233-239. doi:10.1002/uog.12371
160. Noam Lazebnik, Nancy E. Judge and Pe’er Dar. Fanaroff and Martin’s Neonatal-Perinatal Medicine, 11, 174-209. In: *Perinatal Ultrasound*. 11th ed.
161. Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):128-132. doi:10.1002/uog.5315
162. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473-482. doi:10.1016/j.placenta.2009.02.009
163. A. C. Fleischer, E. c. Toy, W. Lee, F. A. Manning, and R. Romero, “Doppler Velocimetry of Uteroplacental Circulation,” in Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles & Practice, 7th Edition, 7th ed., McGraw-Hill, 2013, pp. 223– 256. In: 7th ed. ; :223-256.
164. The Fetal Medicine Foundation. The Fetal Medicine Foundation, “Protocol for measurement of uterine artery pulsatility index.” The Fetal Medicine Foundation, 2018.
165. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia: Uterine artery changes in pregnancies at high risk for PE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):68-74. doi:10.1002/uog.10147
166. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women: UtA Doppler prediction of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):500-507. doi:10.1002/uog.13275
167. Khalil A, Nicolaidis KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester: How to record uterine. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online May 2013:n/a-n/a. doi:10.1002/uog.12366

168. Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Maršál K. Uterine artery score and perinatal outcome: Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(5):438-442. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00665.x
169. Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S844-S866. doi:10.1016/j.ajog.2021.11.1356
170. Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL. Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(4):888-898. doi:10.1097/GRF.0b013e3181fbb687
171. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. The Utility of Uterine Artery Doppler Velocimetry in Prediction of Preeclampsia in a Low-Risk Population: *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):815-822. doi:10.1097/AOG.0b013e31826af7fb
172. Taylor TJ, Quinton AE, de Vries BS, Hyett JA. Uterine Artery Pulsatility Index Assessment at &#x3c;11 Weeks' Gestation: A Prospective Study. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(2):129-137. doi:10.1159/000500776
173. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Low-dose aspirin and preeclampsia prevention. *J Postgrad Med.* 2011;57(4):350. doi:10.4103/0022-3859.90094
174. Yu CKH, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH, The Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(3):233-239. doi:10.1002/uog.218
175. Jing Gui, Zhonghui Ling, Xiaojing Hou, Yuru Fan, Kaipeng Xie and Rong Shen. Placenta. In: *In Vitro Fertilization Is Associated with the Onset and Progression of Preeclampsia.* Vol 89. ; 2020:50-57.
176. Feferkorn I, Badeghiesh A, Baghlaif H, Dahan MH. The relation between cigarette smoking with delivery outcomes. An evaluation of a database of more than nine million deliveries. *J Perinat Med.* 2022;50(1):56-62. doi:10.1515/jpm-2021-0053

# ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gebelerde Aspirin Başlama Zamanının Birinci ve İkinci Trimester Uterin Arter Pulsatilite İndeksi Üzerine Etkisi.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	İzel ALİCAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Asistan Doktor, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	<b>Karar No:137</b>		<b>Tarih: 04/02/2021</b>			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ <b>oybirliği</b> ” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Uygun
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygun
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Uygun
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygun
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygun
Dr. Öğr. Üyesi Neriman HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygun
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygun

\* :Toplantıda Bulunma

COVID-19 (~~Pandemi~~) nedeniyle etik kurulumuz sanal olarak toplanmış olup kurul üyelerimizden uygunluk kararı sanal ortamda alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (~~Pandemi~~) sonrası ıslak imzalı karar formu ayrıca hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri  
Bilge KAYA

Sayfa 2

# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler

Adı	İzel	Soyadı	Gürlek
Doğum Yeri	Seyhan	Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			

## Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi	2017
Lisans		
Lise	Adana Piri Reis Anadolu Lisesi	2010

## İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD	- 2018-devam etmekte)
2.			-
3.			-

Yabancı Dil Düzeyi*	Okuma Anlama*	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz

## Yabancı Dil Sınav Notu\*\*

KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIBT	TOEFLPBT	TOEFLCBT	FCE	CAE	CPE

\*\*Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır. **Kısaltmalar**; KPDS: Kamu Personeli

Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English

Language Testing System; TOEFLIBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test

TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eđit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

**Bilgisayar Bilgisi**

Program	Kullanma becerisi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer